

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. 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)
д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)
к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. 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. Kinkulnikina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)
V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
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 Рузичка, 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

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

2021, том 13, № **3**

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(3):1–136.

Подписано в печать 17.06.2021.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Л Е К Ц И Я

Кулеш А.А.

Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19	4
--	---

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

Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Яцко К.А.,
Мельченко Д.А., Римкевичус А.А., Жирова Е.С., Таратухина А.С.,
Ризванова А.С., Гатина Г.А., Калинкина М.Э., Пирадов М.А., Берг К.

Валидация Шкалы баланса Берг в России	12
---	----

Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Малахова А.Д., Царькова Н.А.,
Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.

Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом	19
---	----

Шагбазян А.Э., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р.

Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью	27
--	----

Лошкина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коберская Н.Н.,
Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Яхно Н.Н.

Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема)	34
--	----

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

Тренды нарушения сна в 1988–2018 гг. среди населения 25–64 лет в России/Сибири (Международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)	42
---	----

Михалицкая Е.В., Вялова Н.М., Федоренко О.Ю.,
Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А.

Полиморфный вариант rs10828317 гена <i>PIF5K2A</i> у больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами	48
---	----

Петрова Н.Н.

От точного диагноза к таргетной терапии: депрессия в общемедицинской практике	53
---	----

Тювина Н.А., Столярова А.Е., Балабанова В.В., Бунькова К.М., Ефремова Е.Н.

Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством.	59
---	----

Пушкарь Т.Н., Ажигова А.М., Власов П.Н., Кожокару А.Б.

Инициальная терапия окскарбазепином при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых	67
--	----

Таппахов А.А., Попова Т.Е., Васильев А.И., Говорова Т.Г.,
Хабарова Ю.И., Тимофеева К.А., Шнайдер Н.А.

Анализ профиля и частоты нежелательных реакций противопаркинсонических препаратов: систематический обзор и метаанализ	75
---	----

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

Крупникова Ю.А., Зеленкова-Захарчук Т.А., Ковалева Е.В.,
Ашурбекова Ш.Т., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г.

Дифференциальная диагностика судорожного синдрома, представленного в структуре диссоциативного (двигательного конверсионного) расстройства и хронического послеоперационного гипопаратиреоза, с описанием клинического случая.	82
---	----

О Б З О Р Ы

Одинцова Г.В.

COVID-19 и эпилепсия: российский и международный опыт	88
---	----

Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р.

Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения	93
--	----

Строков И.А., Оганов В.В.

Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полиневропатии.	99
--	----

Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г.

Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины	107
--	-----

Шавловская О.А., Бокова И.А., Сарвилина И.В., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д.

Хондроитина сульфат в терапии остеоартрита у пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца	113
--	-----

Старчина Ю.А., Захаров В.В.

Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений	119
---	-----

Полужетов М.Г., Головатюк А.О.

Нарушения сна при острой и хронической боли	125
---	-----

И Н Ф О Р М А Ц И Я

Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Коробко Д.С., Касаткин Д.С., Власов Я.В.,
Евдошенко Е.П., Попова Е.В., Бахтиярова К.З., Сиверцева С.А.

Результаты заседания Совета экспертов по современным принципам оптимизации терапии пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с применением анти-CD20 моноклонального антитела	131
--	-----

LECTURE

Kulesh A.A.

Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zimin A.A., Zaitsev A.B., Yatsko K.A.,
Melchenko D.A., Rimkevichus A.A., Zhirova E.S., Taratukhina A.S.,
Rizvanova A.S., Gatina G.A., Kalinkina M.E., Piradov M.A., Berg K.*

Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale	12
---	----

*Ivashchenko D.V., Buromskaya N.I., Malakhova A.D., Tsarkova N.A.,
Savchenko L.M., Shevchenko Yu.S., Sychev D.A.*

Off-label antipsychotics prescription to adolescents with acute psychotic episodes does not cause adverse drug reactions	19
---	----

Shagbazyan A.E., Kovalchuk N.A., Tabeeva G.R.

Role of educational programs in management of patients with medication-overuse headache	27
---	----

*Lokshina A.B., Zakharov V.V., Grishina D.A., Koberskaya N.N.,
Mkhitarian E.A., Posohov S.I., Yakhno N.N.*

Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis)	34
--	----

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

Sleep disorder trends in 1988–2018 among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO MONICA Psychosocial study)	42
--	----

*Mikhailitskaya E.V., Vyalova N.M., Fedorenko O.Yu.,
Roshchina O.V., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A.*

PIP5K2A (rs10828317) polymorphism in patients with alcohol dependence and affective disorders.	48
---	----

Petrova N.N.

From accurate diagnosis to targeted therapy: depression in general medical practice	53
---	----

Tyuvina N.A., Stolyarova A.E., Balabanova V.V., Bunkova K.M., Efremova E.N.

Depression treatment in women and men with bipolar affective disorder: a comparative study.	59
--	----

Pushkar T.N., Azhigova A.M., Vlasov P.N., Kozhokaru A.B.

Oxcarbazepine as the initial monotherapy of focal epilepsy in adolescents and adults	67
--	----

*Tappakhov A.A., Popova T.E., Vasilev A.I., Govorova T.G.,
Khabarova Yu.I., Timofeeva K.A., Schnaider N.A.*

Profile and frequency of antiparkinsonian drugs adverse reactions: a systematic review and meta-analysis	75
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

*Krupinova Yu.A., Zelenkova-Zakharchuk T.A., Kovaleva E.V.,
Ashurbekova Sh.T., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.*

Differential diagnosis of convulsions in the structure of dissociative (conversion motor) disorder and chronic postoperative hypoparathyroidism: case report and literature review	82
---	----

REVIEWS

Odintsova G.V.

COVID-19 and epilepsy: Russian and international experience	88
---	----

Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V., Vaskaeva G.R.

Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives	93
--	----

Strokov I.A., Oganov V.V.

Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy.	99
--	----

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateyeva T.G.

Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain	107
---	-----

Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Sarvilina I.V., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Yu.D.

Chondroitin sulfate in osteoarthritis treatment in patients with comorbid cardiovascular diseases: hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease	113
---	-----

Starchina Yu.A., Zakharov V.V.

Severity and treatment of cognitive impairment	119
--	-----

Poluektov M.G., Golovatyuk A.O.

Sleep disorders in acute and chronic pain	125
---	-----

INFORMATION

*Boyko A.N., Khachanova N.V., Korobko D.S., Kasatkin D.S., Vlasov Ya.V.,
Evoshenko E.P., Popova E.V., Bakhtiyarova K.Z., Sivertseva S.A.*

Results of Expert Council meeting on modern principles of treatment optimization in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using anti-CD20 monoclonal antibody	131
---	-----

Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19

Кулеш А.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614590, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Отражены современные представления о роли артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа в развитии хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Развитие ХИГМ опосредовано церебральной микроангиопатией, основными патогенетическими звеньями формирования которой служат: ремоделирование артерий, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция, нарушение цереброваскулярной реактивности и воспаление, что в итоге приводит к поражению белого вещества головного мозга с развитием когнитивных нарушений. Ведущим патоморфологическим процессом, поражающим преимущественно перфорирующие артерии и артериолы, является артериолосклероз. Показано, что пандемия COVID-19 может модифицировать течение ХИГМ в силу наличия смежных патогенетических аспектов. В частности, COVID-ассоциированная коагулопатия способна инициировать формирование как бессимптомных, так и клинически манифестных лакунарных инфарктов. Рассмотрены особенности лечения пациентов с ХИГМ в период пандемии COVID-19. Сделан вывод, что особое внимание у данной группы пациентов следует уделять вопросам первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики, важным элементом которой является применение дипиридамола, поскольку он обладает плейотропным эффектом.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; церебральная микроангиопатия; лакунарный инсульт; COVID-19; дипиридамола.

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

Для ссылки: Кулеш АА. Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11

Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic

Kulesh A.A.

Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

The article describes the current state of evidence of hypertension and diabetes mellitus roles in the pathophysiology of chronic cerebral ischemia (CCI). CCI is mediated by cerebral microangiopathy, which develops due to vascular remodeling, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction, impaired cerebrovascular reactivity, and neuroinflammation. All those mechanisms lead to white matter lesions and cognitive impairment. Arteriolosclerosis is the primary morphological process that damages perforating arteries and arterioles. COVID-19 pandemic can modify CCI progression due to similar pathophysiology. In particular, COVID-19-associated coagulopathy can lead to silent lacunar infarctions and lacunar stroke development. Treatment features of patients with CCI during the COVID-19 pandemic are reviewed. It is concluded that special attention in this group of patients should be paid to primary and secondary cardiovascular prevention issues, an essential element of which is the use of dipyrindamole since it has a pleiotropic effect.

Keywords: chronic cerebral ischemia; cerebral microangiopathy; lacunar stroke; COVID-19; dipyrindamole.

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

For reference: Kulesh AA. Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия, — один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике. В зарубежной литературе данное состояние обычно обозначают как сосудистые когнитивные нарушения (КН), которые чаще всего развиваются на фоне патологии мелких церебральных артерий (церебральной микроангиопатии — ЦМА) [1–3]. Клинические проявления ЦМА

определяются выраженностью патологического процесса и могут включать, помимо снижения когнитивных функций (дисрегуляторные и нейродинамические нарушения), эмоциональные, постуральные и тазовые расстройства [4, 5]. С точки зрения этиологии выделяют: 1) спорадическую неамилоидную ЦМА, развивающуюся, как правило, на фоне артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа; 2) связанную с церебральной амилоидной ангио-

патией ЦМА; 3) наследственную ЦМА. Нейровизуализационные маркеры заболевания варьируют в зависимости от его патогенеза и представлены лакунами, лакунарными инфарктами, микроинфарктами, гиперинтенсивностью белого вещества (ГБВ), расширением периваскулярных пространств, церебральными микрокровоизлияниями, внутримозговыми кровоизлияниями и корковым поверхностным сидерозом [6–10]. Пандемия COVID-19 вносит негативный вклад в течение болезней системы кровообращения. При этом кардиоваскулярная и метаболическая патология отягощает течение инфекционного заболевания и служит предиктором его плохого исхода. В данной статье обсуждается взаимосвязь между COVID-19 и течением ХИГМ на фоне ЦМА.

Роль АГ и СД в развитии ХИГМ. АГ — основная причина поражения мелких церебральных артерий. Длительное неконтролируемое течение заболевания связано с нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения вследствие изменения миогенного тонуса и гипертрофического ремоделирования артерий с повышением соотношения толщины артериальной стенки и просвета сосуда [11, 12]. Важная роль в ремоделировании артерий принадлежит ангиотензину II, который вместе с альдостероном способствует образованию продуктов свободнорадикального окисления — важнейшего медиатора цереброваскулярной дисфункции. АГ также сопряжена с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, как следствие, нарушением гомеостаза центральной нервной системы [13].

Ключевым патоморфологическим феноменом, сопряженным с АГ, является повышение артериальной жесткости. Артериальная жесткость ассоциирована с возрастом, частотой сердечных сокращений и средним артериальным давлением (АД), а также с длительностью заболевания и применением инсулина у пациентов с АГ и СД 2-го типа [14]. Важным показателем, отражающим роль АГ в повреждении головного мозга, является пульсационный индекс, который коррелирует с выраженностью ГБВ у пациентов с малым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) [15]. Считается, что значительное повышение жесткости аорты у пожилых лиц способствует переносу избыточного давления и пульсации потока в каротидную циркуляцию, что влечет за собой повреждение мелких артерий, их ремоделирование с развитием ЦМА и ХИГМ [14]. При оценке роли АГ в развитии ХИГМ следует также учитывать вариабельность АД в течение коротких и длительных временных интервалов. Вариабельность АД выступает в качестве предиктора сосудистых событий, включая инсульт, инфаркт миокарда и хроническую сердечную недостаточность, независимо от средних значений АД [16].

АГ представляет собой универсальный фактор, приводящий к повреждению сосудов разного калибра: крупных артерий (увеличение жесткости, ремоделирование, гипертрофия, атеросклероз), лентикулостриарных артерий (липогиалиноз, микроатероматоз), пенетрирующих артериол (микроатероматоз) и пиальных артерий (ремоделирование, гипертрофия, микроатероматоз) [17]. Пиальные и пенетрирующие артерии и артериолы ответственны за градиент давления между крупными артериями и капиллярами, поэтому они являются основной мишенью эффектов хрониче-

ского повышения АД [18, 19]. Гипертрофическое и эутрофическое ремоделирование — основные патологические процессы, развивающиеся в мелких артериях под воздействием АГ [12]. Данные сосуды также окружены периваскулярным пространством, расширение которого служит одним из маркеров ЦМА [20]. Особенно чувствительны к эффектам АГ мелкие артерии и артериолы базальных ядер и глубинного белого вещества, исходящие от первого сегмента средней мозговой артерии, — лентикулостриарные артерии [21]. Окклюзия хотя бы одной перфорирующей артерии приводит к развитию лакунарного инфаркта вследствие отсутствия коллатералей [20].

Основными звеньями патогенеза ЦМА на фоне АГ служат: эндотелиальная дисфункция, включая невыраженное, но диффузное поражение ГЭБ [22], нарушение цереброваскулярной реактивности [23], повышение внутричерепной пульсации артерий [24], отек белого вещества [25] и диффузные структурные изменения кажущегося интактным белого вещества [26]. В итоге развивается вторичная отдаленная корковая атрофия [27].

Развитие ХИГМ при СД 2-го типа ассоциировано с церебральной гипоперфузией, нарушением ГЭБ, недостаточностью клиренса бета-амилоида, дисфункцией перичитов, повреждением сосудов со снижением регионарной и глобальной вазореактивности. Для СД 2-го типа характерны также сосудистое ремоделирование, нарушение ангиогенеза и активация матриксных металлопротеиназ. К факторам риска, сопряженным с развитием КН при СД 2-го типа, относятся неконтролируемая гипергликемия, гипогликемия, депрессия, длительность заболевания, наличие микрососудистых осложнений, дислипидемия и ожирение [28]. СД 2-го типа является самостоятельной причиной развития ЦМА, в частности лакунарных инфарктов [29]. ЦМА при этом заболевании обуславливает развитие депрессивных симптомов [30]. Ретинопатия у данных пациентов может выступать в качестве маркера ЦМА [31, 32].

АГ и СД 2-го типа — основные патологические процессы, сопряженные с развитием артериолосклероза. Сочетание АГ, СД 2-го типа, ожирения и дислипидемии известно как метаболический синдром, который также ассоциирован с цереброваскулярной патологией [33, 34]. Повышение систолического АД и гипергликемия способствуют незаметному прогрессированию каротидного атеросклероза, являясь при этом фактором риска интракраниального атеросклероза [18, 35, 36]. Результирующее звено патогенеза ХИГМ на фоне АГ и СД 2-го типа — поражение белого вещества с глобальной дисфункцией нейрональных сетей [3, 37].

Влияние COVID-19 на течение ХИГМ на фоне АГ и СД 2-го типа. В условиях COVID-ассоциированной коагулопатии и тромбозов микроциркуляторного русла возможно развитие как бессимптомных лакунарных инфарктов и микроинфарктов, так и клинически манифестного лакунарного инсульта. Известно, что тяжесть течения COVID-19 и исход заболевания ассоциированы с возрастом, АГ, СД 2-го типа и другими хроническими заболеваниями. Существует гипотеза, согласно которой SARS-CoV-2, проникая в легочные капилляры и далее взаимодействуя с каталитическим доменом ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), инфицирует эндо-

телей. Вирус вызывает повреждение эндотелия за счет повышения экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также избыточной активации коагуляционных путей. Далее взаимодействие вируса с АПФ2 компрометирует АПФ2-зависимую деградацию ангиотензина II, что приводит к гиперстимуляции ренин-ангиотензиновой системы. Эти события усиливают эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, сосудистую проницаемость. Повреждение эндотелия отдаленного сосудистого русла вызывает дисфункцию артерий малой резистентности, в частности мелких артерий головного мозга, что реализуется в снижении перфузии и повышении риска тромбозов. Наличие АГ и СД 2-го типа, ассоциированных с преморбидной эндотелиальной дисфункцией, усиливает данные негативные эффекты [38].

При самом неблагоприятном развитии данного патогенетического сценария может возникнуть COVID-ассоциированный инсульт. Обсуждаются три основных механизма его формирования: COVID-ассоциированная коагулопатия, васкулит и кардиомиопатия [39–41]. В основе развития гиперкоагуляции лежит цитокиновый шторм, который приводит к активации и повреждению эндотелия, активации коагуляторных процессов с повышением образования тромбина, тромбоцитов и лейкоцитов, а также системы комплемента, дисрегуляции естественных механизмов антикоагуляции и фибринолиза, что проявляется повышением концентрации D-димера, продуктов деградации фибриногена, увеличением протромбинового времени, невыраженной тромбоцитопенией и повышением концентрации ферритина [42].

Основные этапы COVID-ассоциированной коагулопатии следующие:

- 1) проникновение SARS-CoV2 в клетку путем взаимодействия с рецепторами АПФ2, что приводит к активации врожденного иммунитета. Прямое инфицирование иммунных клеток сопровождается их дисрегуляцией и выбросом цитокинов;
- 2) активированные моноциты, макрофаги стимулируют сигнальные пути JAK-STAT, что приводит к усилению выработки цитокинов;
- 3) SARS-CoV2 напрямую инфицирует эндотелиальные клетки, вызывая повреждение эндотелия и способствуя гиперкоагуляции;
- 4) активация лейкоцитов и последующий цитокиновый шторм приводят к развитию гиперкоагуляционного статуса за счет таких механизмов, как повышение высвобождения тканевых факторов свертывания, нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil extracellular traps, NETs), активация тромбоцитов, инактивация путей антикоагуляции и активация системы комплемента;
- 5) дисрегуляция иммунной системы с развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции реализуется в виде распространенного микротромбоза, венозной тромбоэмболии и артериальных тромбозов [43].

В последние годы идентифицированы факторы, которые участвуют в тромбозе, но не играют роли в поддержании гемостаза. К числу таких факторов относятся NETs. В эксперименте показано, что NETs способствуют венозному и артериальному тромбозу за счет того, что они предст-

вляют собой отрицательно заряженную поверхность для активации фактора XII, индуцируют активацию и агрегацию тромбоцитов, а также активируют внешний путь свертывания [44]. Исследования [45–47] продемонстрировали значимость NETs в развитии тромбоза у пациентов. Потенциация высвобождения NETs — один из механизмов, при помощи которого антифосфолипидные антитела вызывают тромботические события у пациентов с антифосфолипидным синдромом [48].

COVID-ассоциированный васкулит (эндотелиит) обусловлен аффинностью вируса к АПФ2-рецепторам эндотелия и проявляется окклюзиями крупных артерий, их нетипичной локализацией и развитием у молодых пациентов без сосудистых факторов риска [49, 50].

В этиологической структуре инсульта преобладают атеротромботический, кардиоэмболический и криптогенный подтипы, однако у части пациентов развивается окклюзия мелких артерий [51–53]. Биопсия головного мозга демонстрирует, что у пациентов с COVID-ассоциированным инсультом имеются признаки тромботической микроангиопатии. На поражение мелких церебральных артерий при тяжелом COVID-19 косвенно указывают тромбоцитопения, повышение концентрации D-димера и уровня С-реактивного белка [54].

Микротромбообразование выступает наиболее частой причиной кардиального повреждения при COVID-19 [55, 56.]. У трети пациентов с COVID-19 обнаруживаются антифосфолипидные антитела. Высокий титр антител ассоциирован с гиперактивностью нейтрофилов, включая высвобождение NETs, увеличением числа тромбоцитов и снижением скорости клубочковой фильтрации, что определяет протромбогенный потенциал антифосфолипидных антител [57].

Приведенные факты позволяют предполагать высокую вероятность дестабилизации ЦМА на фоне COVID-19 с развитием бессимптомных и клинически манифестных лакунарных инфарктов (рис. 1).

В недавнем исследовании E. Keller и соавт. [50] лакунарный инсульт наблюдался на ранней стадии заболевания у двух из восьми пациентов с критически тяжелым COVID-19. Кроме того, авторами показано, что микроинфаркты, ассоциированные с поражением мелких артерий, типичны для поздней стадии заболевания наравне с накоплением контраста стенкой крупных артерий. A. Elshereye и соавт. [58] описали клинический случай множественных лакунарных инфарктов у 75-летнего пациента, которые были расценены как первоначальное проявление COVID-19.

Клинической особенностью лакунарного инсульта является развитие раннего ухудшения неврологического статуса у 37% пациентов [59]. Лакунарный инсульт может проявляться одним из пяти лакунарных синдромов: гемигипестезия с гемипарезом, изолированная гемигипестезия, изолированный гемипарез, синдром «дизартрия — неловкая кисть» и атактический гемипарез [60].

Согласно критериям STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), лакунарный инфаркт определяется как недавний инфаркт в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы, с соответствующими клиническими симптомами, возникшими в течение нескольких предыдущих недель, размером <20 мм [10]. В соответствии с классификацией CCS лакунарный инсульт хара-

ктеризуется очагом на КТ/МРТ в зоне кровоснабжения перфорирующих артерий размером <20 мм, соотносящимся с острыми симптомами; при этом должна отсутствовать патология материнской артерии [61]. Выраженность неврологического дефицита при лакунарном инсульте зависит от локализации окклюзии лентикулостриарных артерий: проксимальная окклюзия ассоциирована с более выраженными нарушениями [62].

Важный клинический признак лакунарного инсульта — синдром «мерцающей лакуны» (capsular warning syndrome), который проявляется рецидивирующим транзиторным моторным или сенсомоторным лакунарным синдромом с вовлечением двух из трех частей тела (лицо, рука, нога) и полным восстановлением между эпизодами [63].

ЦМА служит причиной 9 из 10 лакунарных инсультов, однако у каждого десятого пациента заболевание связано с другими механизмами, ведущий из которых — интракраниальный атеросклероз [64]. Патогенез лакунарного инсульта на фоне ЦМА с учетом возможного влияния COVID-19 представлен на рис. 2

Особенности лечения пациентов с ХИГМ на фоне АГ и СД 2-го типа в период пандемии COVID-19. Основным принципом лечения пациентов с ХИГМ на фоне ЦМА является контроль сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний. Ведущая роль принадлежит отказу от курения, прекращению злоупотребления алкоголем, регулярным физическим нагрузкам, эффективному лечению АГ, СД 2-го типа и фибрилляции предсердий [1]. Важнейшим направлением профилактики сосудистых КН на фоне ХИГМ служит нормализация АД на основе антигипертензивной терапии. Положительный эффект антигипертензивной терапии в отношении снижения риска развития КН продемонстрирован в клинических исследованиях SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) MIND [65] и PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [66]. Согласно консенсусу российских экспертов, антигипертензивная терапия показала свою эффективность в отношении снижения риска развития КН и деменции. Наиболее перспективным представляется использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дигидропиридиновых антагонистов кальция и диуретиков [67].

В отношении пациентов с ХИГМ в полной мере должны соблюдаться рекомендации по первичной и вторичной профилактике инсульта [68]. Особая роль в этом принадлежит антиагрегантной терапии. В настоящее время пациенту, перенесшему некардиоэмболический инсульт или ТИА, может быть назначен один из следующих режимов дезагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота, ее комбинация с дипиридамолом пролонгированного высвобождения, клопидогрел, а также комбинация ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или тикагрелором в качестве краткосрочной терапии при малом ишемическом инсульте или ТИА [69, 70]. Эффективность и безопасность двойной антиагрегантной терапии в составе ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола продемонстрирована в четырех рандомизированных клинических исследованиях (ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT и PRoFESS) [71–74].

В настоящее время большой интерес врачей и исследователей вызывают недавно описанные плеiotропные эффекты классического антиагрегантного препарата дипиридамола (Курантил®) [75]. Дипиридамола ингибирует фермент

фосфодиэстеразу в тромбоцитах и, следовательно, увеличивает интратромбоцитарные уровни циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, тем самым угнетая агрегацию тромбоцитов и усиливая ингиби-

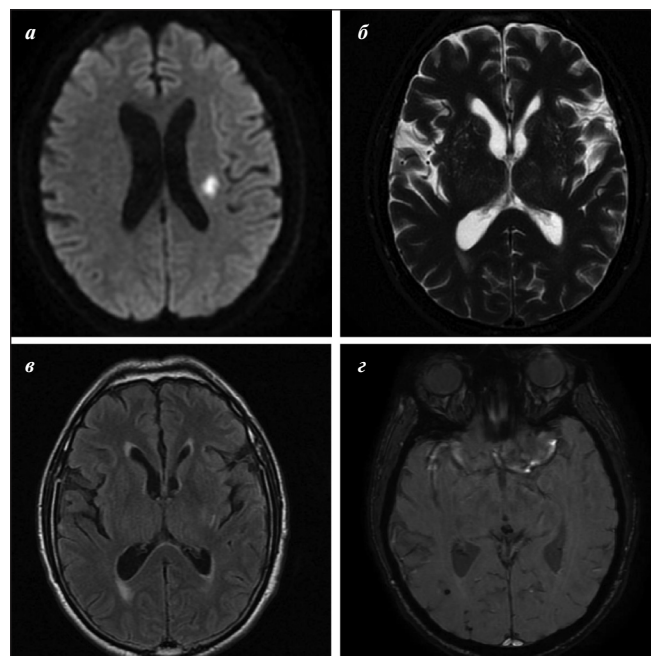


Рис. 1. Клинический пример лакунарного инфаркта на фоне перенесенного COVID-19.

Пациент 62 лет, длительное время страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает антигипертензивную терапию с удовлетворительным контролем АД. В середине марта 2021 г. перенес COVID-19, проявившийся вирусной пневмонией (КТ-1). Получал стандартное лечение в амбулаторных условиях. 09.04.2021 около 11 часов утра у пациента развилось онемение правых конечностей. Госпитализирован в неврологическое отделение. В процессе обследования установлен лакунарный инсульт с лакунарным инфарктом в области лучистого венца слева (а — МРТ DWI) на фоне невыраженной спорадической церебральной микроангиопатии (б — расширение периваскулярных пространств в глубинных отделах полушарий головного мозга, МРТ T2; в — ГВБ сосудистого генеза, Fazekas I, МРТ FLAIR; г — единичное церебральное микрокровоизлияние в белом веществе правой височной доли, МРТ SWAN)

Fig. 1. Case report of a lacunar stroke associated with COVID-19. A 62-year-old male has long-term treated and controlled hypertension. In the middle of March 2021, the patient suffered from COVID-19-associated viral pneumonia (CT-1). He received standard treatment in the outpatient department. 09.04.2021 around 11 a.m., acute numbness in the right extremities developed. The patient was admitted to the neurology department. During the examination, the diagnosis of lacunar stroke was established with the localization of the lacunar infarction in the region of left corona radiata (a — DWI MRI) secondary to mild sporadic cerebral microangiopathy (b — enlarged perivascular spaces in the deep white matter of the brain hemispheres, T2 MRI; c — white matter hyperintensities, Fazekas I, FLAIR MRI; d — a single cerebral microbleed in the white matter of the right temporal lobe, SWAN MRI)

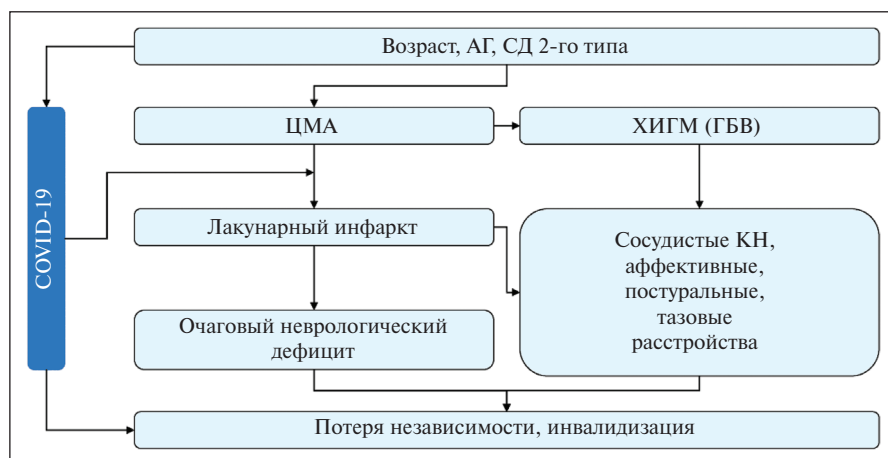


Рис. 2. Гипотеза влияния COVID-19 на течение ЦМА и ХИГМ.

Fig. 2. Hypothesis of the COVID-19 impact on the course of cerebral microangiopathy and CCI

рующее действие простациклина на тромбоциты [76]. Препарат обладает также противовоспалительной активностью, включая уменьшение ядерной транслокации ядерного фактора κВ (снижение экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 и уровня провоспалительных цитокинов), что реализуется в уменьшении неспецифического воспаления и улучшении функции эндотелия [77, 78]. Эти эффекты могут определять преимущество дипиридамола перед другими антиагрегантами в лечении пациентов с ХИГМ на фоне ЦМА.

Последние данные свидетельствуют также о патогенетически обоснованных преимуществах применения препарата у пациентов с COVID-19. Показано, что селективный агонизм к аденозиновым A2A-рецепторам подавляет нетоз (NETosis), связанный с воздействием антифосфолипидных антител. Поэтому дипиридамола, повышая концентрацию аденозина, способен подавлять иммунотромбоз [48]. В не-

гативным последствием чего является увеличение числа пациентов с деменцией. Пандемия COVID-19 может служить фактором дестабилизации течения ХИГМ и ее фенотипической модификации с развитием острых проявлений ЦМА, в частности лакунарных инфарктов, несущих риск инвалидизации пациентов. Современные знания о патогенезе ЦМА, а именно — представление о значимой роли в ее развитии эндотелиальной дисфункции, воспалительных и тромботических механизмов, позволяют предполагать особую уязвимость последних у пациентов с COVID-19. Поэтому в период пандемии особое внимание следует уделять вопросам первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики у пациентов с ХИГМ, важным медикаментозным элементом которой, в свете плейотропных эффектов, является применение дипиридамола (Курантил®).

давнем исследовании X. Liu и соавт. [79] показано, что назначение дипиридамола (150 мг/сут в течение 14 дней) при тяжелом COVID-19 ассоциировано со значительным снижением концентрации D-димера, повышенным восстановлением лимфоцитов и тромбоцитов, а также лучшим клиническим исходом. Объяснением данного эффекта может служить то, что дипиридамола связывает протеазу Mpro вируса SARS-CoV-2 и подавляет репликацию вируса *in vitro*. Кроме того, дипиридамола является индуктором синтеза интерферона, что усиливает его противовирусное действие [80].

Закключение. Увеличение числа пациентов с АГ и СД 2-го типа в популяции позволяет прогнозировать возрастание заболеваемости ЦМА и, следовательно, ХИГМ, основным не-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67]
2. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
3. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 2;73(25):3326-44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
4. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
5. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):573-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426
6. Новосадова ОА, Кулеш АА, Григорьева ВН. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):4-13. [Novosadova OA, Kulesh AA, Grigor'yeva VN. Diagnostics of cerebral amyloid angiopathy: the way to Boston criteria 2.0. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal*. 2020;25(5):4-13 (In Russ.)].

7. Данченко ИЮ, Кулеш АА, Дробаха ВЕ и др. Синдром CADASIL: дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):128-36. doi: 10.17116/jnevro201911910128 [Danchenko IYu, Kulesh AA, Drobakha VE, et al. CADASIL syndrome: differential diagnosis with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):128-36. doi: 10.17116/jnevro201911910128 (In Russ.)].
8. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 (In Russ.)].
9. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-96. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1
10. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol*. 2013;12:822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
11. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jun 15;304(12):H1598-614. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012. Epub 2013 Apr 12.
12. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):449-71. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308427
13. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):100-8. doi: 10.1136/practneurol-2019-002269. Epub 2019 Sep 26.
14. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002 Mar 12;105(10):1202-7. doi: 10.1161/hc1002.105135
15. Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2631-6. doi: 10.1161/STROKEA-HA.112.655837. Epub 2012 Aug 23.
16. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):469-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1. Epub 2010 Mar 11.
17. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1025-44. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.313260
18. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
19. Blanco PJ, Müller LO, Spence JD. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Jun 8;2(3):108-17. doi: 10.1136/svn-2017-000087. eCollection 2017 Sep.
20. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 1;114(11):1462-73. doi: 10.1093/cvr/cvy113
21. Marinkovic S, Milisavljevic M, Puskas L. Microvascular anatomy of the hippocampal formation. *Surg Neurol*. 1992 May;37(5):339-49. doi: 10.1016/0090-3019(92)90001-4
22. Wardlaw JM, Makin SJ, Valdes Hernandez MC, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement*. 2017;13:634-43. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.006
23. Sam K, Crawley AP, Conklin J, et al. Development of white matter hyperintensity is preceded by reduced cerebrovascular reactivity. *Ann Neurol*. 2016 Aug;80(2):277-85. doi: 10.1002/ana.24712
24. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Jan;40(1):85-99. doi: 10.1177/0271678X18803956. Epub 2018 Oct 8.
25. De Guio F, Mangin JF, Duering M, et al. White matter edema at the early stage of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):258-61. doi: 10.1161/STROKEA-HA.114.007018. Epub 2014 Nov 4.
26. Rost NS, Cougo P, Lorenzano S, et al. Diffuse microvascular dysfunction and loss of white matter integrity predict poor outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Jan;38(1):75-86. doi: 10.1177/0271678X17706449. Epub 2017 May 8.
27. Peres R, De Guio F, Chabriat H, Jouvent E. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: a systematic review of in vivo MRI data. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Apr;36(4):681-95. doi: 10.1177/0271678X15625352. Epub 2016 Jan 19.
28. Lyu F, Wu D, Wei C, Wu A. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: An overview. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117771. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117771. Epub 2020 May 11.
29. Liu J, Rutten-Jacobs L, Liu M, et al. Causal Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1325-31. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.020536. Epub 2018 Apr 23.
30. Rensma SP, van Sloten TT, Ding J, et al. Type 2 Diabetes, Change in Depressive Symptoms Over Time, and Cerebral Small Vessel Disease: Longitudinal Data of the AGES-Reykjavik Study. *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1781-7. doi: 10.2337/dc19-2437. Epub 2020 Jun 11.
31. Umemura T, Kawamura T. Retinopathy: A sign of cerebral small vessel disease in diabetes? *J Diabetes Investig*. 2017 Jul;8(4):428-30. doi: 10.1111/jdi.12602. Epub 2017 Jan 17.
32. Sanahuja J, Alonso N, Diez J, et al. Increased Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Retinopathy. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1614-20. doi: 10.2337/dc15-2671. Epub 2016 Jun 8.
33. Blevins BL, Vinters HV, Love S, et al. Brain arteriolosclerosis. *Acta Neuropathol*. 2021 Jan;141(1):1-24. doi: 10.1007/s00401-020-02235-6. Epub 2020 Oct 24.
34. Feinkohl I, Janke J, Hadzidiakos D, et al. Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 2019 Mar 7;19(1):77. doi: 10.1186/s12877-019-1073-7
35. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: a population-based study. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2087-93. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2087
36. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):984-98. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61088-0. Epub 2013 Sep 2.
37. Moroni F, Ammirati E, Rocca MA, et al. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 May 14;19:63-9. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.04.006. eCollection 2018 Jun.
38. Galan M, Jimenez-Altayo F. Small Resistance Artery Disease and ACE2 in Hypertension: A New Paradigm in the Context of COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Oct 30;7:588692. doi: 10.3389/fcvm.2020.588692. eCollection 2020.
39. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(4):451-8. doi: 10.1159/000509581. Epub 2020 Jul 20.

40. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020 Jun;11(3):322-5. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9. Epub 2020 May 7.
41. Tsvigoulis G, Palaiodimos L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Dec 8;13:1756286420978004. doi: 10.1177/1756286420978004. eCollection 2020.
42. Szegedi I, Orban-Kalmandi R, Csiba L, Bagoly Z. Stroke as a Potential Complication of COVID-19-Associated Coagulopathy: A Narrative and Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020 Sep 28;9(10):3137. doi: 10.3390/jcm9103137
43. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Ann Appl Thromb Hemost*. Jan-Dec 2020;26:1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293
44. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014 Apr 1;111(4):570-4. doi: 10.1160/TH13-10-0812. Epub 2014 Feb 27.
45. Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, et al. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1157-64. doi: 10.1182/blood-2012-02-412197. Epub 2012 May 18.
46. Diaz JA, Fuchs TA, Jackson TO, et al. Plasma DNA is Elevated in Patients with Deep Vein Thrombosis. *J Vasc Surg Ven Lymph Dis*. 2013 Oct 1;1(4):341-348.e1. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.12.002
47. Van Montfort ML, Stephan F, Lauw MN, et al. Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jan;33(1):147-51. doi: 10.1161/ATVBA-HA.112.300498. Epub 2012 Oct 25.
48. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019 Apr 23;10(1):1916. doi: 10.1038/s41467-019-09801-x
49. Crippa S, Kägi G, Graf L, et al. Stroke in a young adult with mild COVID-19 suggesting endotheliitis. *New Microbes New Infect*. 2020 Nov;38:100781. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100781. Epub 2020 Oct 10.
50. Keller E, Brandi G, Winkhofer S, et al. Large and Small Cerebral Vessel Involvement in Severe COVID-19: Detailed Clinical Workup of a Case Series. *Stroke*. 2020 Dec;51(12):3719-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031224. Epub 2020 Oct 15.
51. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, et al. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke*. 2020 Sep;51(9):e219-e222. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030995. Epub 2020 Jul 20.
52. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. Epub 2020 May 20.
53. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct;50(3):587-95. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y
54. Vogrig A, Gigli GL, Bna C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 19;743:135564. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135564. Epub 2020 Dec 19.
55. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):1031-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828. Epub 2021 Jan 22.
56. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, et al. COVID-19-Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation*. 2021 Jan 19;143(3):230-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754. Epub 2020 Nov 16.
57. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 18;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876. Epub 2020 Nov 2.
58. Elsherey A, Erdinc B. Multiple Lacunar Cerebral Infarcts as the Initial Presentation of COVID-19. *Cureus*. 2020 Aug 10;12(8):e9638. doi: 10.7759/cureus.9638
59. Regenhardt RW, Das AS, Ohtomo R, et al. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Aug;28(8):2079-97. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006. Epub 2019 May 28.
60. Giacomozzi S, Caso V, Agnelli G, et al. Lacunar stroke syndromes as predictors of lacunar and non-lacunar infarcts on neuroimaging: a hospital-based study. *Intern Emerg Med*. 2020 Apr;15(3):429-36. doi: 10.1007/s11739-019-02193-2. Epub 2019 Sep 18.
61. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. Epub 2007 Sep 27.
62. Naganuma M, Inatomi Y, Nakajima M, et al. Is the Occlusion Site of the Lenticulostriate Artery Identified on Admission Related to Clinical Prognosis in Patients with Lacunar Stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):2035-42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.058. Epub 2018 Apr 17.
63. Kamo H, Miyamoto N, Otani H, et al. The Importance of Combined Antithrombotic Treatment for Capsular Warning Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Nov;27(11):3095-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.038. Epub 2018 Aug 2.
64. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol*. 2018 Oct 1;75(10):1273-81. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1073
65. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al., for the SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
66. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069
67. Остроумова ОД, Парфенов ВА, Остроумова ТМ и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5-12. doi: 10.26442/2075082X.2021.1.200575 [Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Sistemnyye gipertenzii* = *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5-12. doi: 10.26442/2075082X.2021.1.200575 (In Russ.)].
68. Van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 15;4:18003. doi: 10.1038/nrdp.2018.3
69. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
70. Fonseca AC, Merwick A, Dennis M, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19.
71. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet*. 1987 Dec 12;2(8572):1351-4.
72. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996 Nov;143(1-2):1-13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5

73. Weinberger J. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Curr Cardiol Rep.* 2007 Mar;9(1):5-6.
74. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al.; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1238-51. doi: 10.1056/NEJMoa0805002. Epub 2008 Aug 27.
75. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91
- [Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 (In Russ.)].
76. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):s39-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. Epub 2008 Jan 3.
77. Yip S, Benavente O. Antiplatelet agents for stroke prevention. *Neurotherapeutics.* 2011 Jul;8(3):475-87. doi: 10.1007/s13311-011-0060-2
78. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
79. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1205-15. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008. Epub 2020 Apr 20.
80. Карева ЕН. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):80-7.
- [Kareva EN. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):80-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.03.2021/27.04.2021/30.04.2021

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>

Валидация Шкалы баланса Берг в России

Супонева Н.А.¹, Юсупова Д.Г.¹, Зимин А.А.¹, Зайцев А.Б.², Яцко К.А.¹, Мельченко Д.А.³, Римкевичус А.А.¹, Жирова Е.С.¹, Таратухина А.С.¹, Ризванова А.С.¹, Гатина Г.А.⁴, Калинин М.Э.⁵, Пирадов М.А.¹, Берг К.⁶

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала; ⁵НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», Челябинск; ⁶Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁴Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1; ⁵Россия, 454091, Челябинск, ул. Цвиллинга, 41; ⁶Канада, M5G 1V7, Онтарио, Торонто, ул. Университета Торонто, 500

Цель исследования — лингвокультурная адаптация оригинальной версии Шкалы баланса Берг (ШББ; Berg Balance Scale) и оценка психометрических свойств разработанной русскоязычной версии.

Пациенты и методы. Сотрудниками Центра валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии получено согласие Katherine Berg на проведение валидации ШББ в России. В рамках валидационного исследования выполнена лингвокультурная ратификация и подготовлена русскоязычная версия шкалы. Оценка психометрических свойств (надежность, чувствительность, валидность) производилась на группе из 55 пациентов (30 женщин и 25 мужчин, возраст — от 22 до 88 лет) с патологией нервной системы (сосудистые поражения головного мозга, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, периферические невропатии, экстрапирамидные синдромы). Динамика изменений анализировалась по разнице общего балла оценки по ШББ, а также по изменению количества пациентов с высоким и низким риском падений по окончании курса реабилитации относительно исходного значения.

Результаты и обсуждение. Успешно выполнена лингвокультурная и языковая адаптация ШББ. Получены высокие уровни содержательной валидности (экспертная оценка: 8,6 из 10 баллов), надежности (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,98$, $p<0,0001$; альфа Кронбаха $\alpha=0,94$, $p<0,001$; каппа Коэна $\kappa=0,71$, $p<0,0001$) и чувствительности ($p<0,0001$) шкалы. После двухнедельного курса реабилитации риск падений пациентов значимо снизился ($\chi^2=4,42$; $p=0,035$), однако уровень независимости передвижения пациентов значимо не изменился ($F=0,94$; $p=0,636$).

Закключение. В результате проведенного валидационного исследования подготовлена официальная русскоязычная версия ШББ, которая рекомендована к использованию неврологами и реабилитологами как в повседневной практике, так и при проведении клинических исследований. Шкала доступна для скачивания по QR-коду, а также на сайте Центра валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии.

Ключевые слова: Шкала баланса Берг; валидация; инсульт; психометрические свойства; объективная оценка; реабилитация.

Контакты: Джамия Гереевна Юсупова; dzhamilya-d@mail.ru

Для ссылки: Супонева НА, Юсупова ДГ, Зимин АА и др. Валидация Шкалы баланса Берг в России. 2021;13(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18

Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale

Suponeva N.A.¹, Yusupova D.G.¹, Zimin A.A.¹, Zaitsev A.B.², Yatsko K.A.¹, Melchenko D.A.³, Rimkevichus A.A.¹, Zhironova E.S.¹, Taratukhina A.S.¹, Rizvanova A.S.¹, Gatina G.A.⁴, Kalinkina M.E.⁵, Piradov M.A.¹, Berg K.⁶

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

⁴Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Makhachkala; ⁵Railway Clinical Hospital at the Chelyabinsk Station, ОАО «РЖД», Chelyabinsk; ⁶University of Toronto, Toronto, Ontario

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

³6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ⁴1 Ploshchad' Lenina, Makhachkala 367000, Russia;

⁵41, Tsvilling St., Chelyabinsk 454091, Russia; ⁶500, University Ave, Toronto M5G 1V7, Ontario, Canada

Objective: linguistic and cultural adaptation of the original version of Berg Balance Scale (BBS) and assessment its psychometric properties.

Patients and methods. The staff of the Validation Center of International Scales and Questionnaires of the Research Center of Neurology received consent from Katherine Berg to validate the BBS in Russia. We carried out the linguocultural ratification during the validation study and prepared a Russian version of the scale. To assess the psychometric properties of the scale (reliability, validity, and sensitivity), we evaluated 55 patients (30 females and 25 males) aged 22–88 years with different neurological disorders (vascular and demyelinating diseases of the central nervous system, peripheral neuropathy, and movement disorders). We analyzed the differences of the total BBS score and the number of patients with high and low risk of falls at the end of rehabilitation compared to baseline to assess the dynamics of changes.

Results and discussion. We successfully performed the translation and linguocultural adaptation of the BBS. The scale represents a high level of validity (expert score: 8.6 out of 10 points), reliability (Pearson's correlation coefficient $r=0.98$, $p<0.0001$; Cronbach's alpha $\alpha=0.94$,

$p < 0.001$; Cohen's kappa $\kappa = 0.71$, $p < 0.0001$) and sensitivity ($p < 0.0001$). After a two-week rehabilitation course, the risk of falls significantly decreased ($\chi^2 = 4.42$; $p = 0.035$); however, the level of independence of movement did not change significantly ($F = 0.94$; $p = 0.636$).

Conclusion. The Russian version of the BBS was officially adapted based on the results of the accomplished validation study and is recommended for use both in routine clinical practice and in clinical trials by neurologists and rehabilitologists. The scale is available for downloading by QR code and on the website of Validation Center of International Scales and Questionnaires of the Research Center of Neurology.

Keywords: validation; Berg Balance Scale; stroke; psychometric properties; objective assessment; rehabilitation.

Contact: Dzhamilya Gereevna Yusupova; dzhamilya-d@mail.ru

For reference: Suponeva NA, Yusupova DG, Zimin AA, et al. Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18

Способность сохранять равновесие тела является важнейшим элементом функционирования локомоторной системы, обеспечивающим выполнение многих видов повседневной деятельности [1]. По данным литературы, от 20 до 33% взрослых старше 65 лет страдают нарушениями равновесия и устойчивости [2]. Нарушение равновесия тела у неврологических пациентов — один из самых распространенных симптомов, приводящих к падениям [3]. Так, было показано, что у значительной части пациентов в острой фазе инсульта [4] и у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП), на долю которой приходится до 60% от всех случаев цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [5], отмечаются нарушения равновесия, проявляющиеся расстройствами ходьбы, снижением мобильности, невозможностью удерживать оптимальную позу. Также к нарушениям равновесия приводят нейродегенеративные, демиелинизирующие и другие заболевания нервной системы.

Способность поддерживать равновесие тела служит физиологической основой реализации двигательной функции человека, что наряду с высокой распространенностью нарушений баланса тела у неврологических пациентов объясняет важность разработки методов оценки равновесия, пригодных как для первичной диагностики, так и для текущего контроля эффективности реабилитации. Для решения этой задачи были созданы различные оценочные инструменты, однако наибольшее распространение получила Шкала баланса Берг (ШББ).

Данная шкала разработана Katherine Berg в 1989 г. в ходе опросов, в рамках которых изучались различные методы оценки равновесия у пожилых пациентов [6]. В настоящее время спектр применения ШББ существенно расширился. Доступность и эффективность применения данной шкалы были отмечены специалистами разных стран, подтверждением чего служат многочисленные валидационные исследования данной шкалы за рубежом. Так, по результатам опроса 655 специалистов по постинсультной реабилитации ШББ была выделена как наиболее часто используемый инструмент оценки равновесия на всех этапах лечения и реабилитации пациентов — от этапа неотложной помощи до позднего восстановительного периода инсульта [7]. Кроме того, в США было проведено исследование надежности и валидности ШББ среди лиц, перенесших ампутацию нижней конечности [8], в Норвегии и Канаде — у пациентов с деменцией [9, 10].

В настоящее время шкала валидирована для использования на следующих языках: персидский [11], японский [12], бразильский португальский [13], немецкий [14], турецкий [15], итальянский [16]. Несмотря на широкое распро-

странение ШББ в отечественной клинической и исследовательской практике, в России валидационное исследование не проводилось.

Цель данного исследования — лингвокультурная адаптация оригинальной версии ШББ и последующая оценка психометрических свойств разработанной русскоязычной версии.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 55 пациентов с нарушениями равновесия различного генеза, среди которых: сосудистые заболевания головного мозга, демиелинизирующая и воспалительная патология центральной нервной системы (ЦНС), экстрапиримидные заболевания, поражения периферической нервной системы. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Медиана и межквартильный интервал возраста пациентов на момент включения в исследование составили 54,2 [42; 68] года. Распределение по полу было равномерным во всех группах, кроме 5-й, состоявшей только из женщин. Медиана и межквартильный интервал исходных показателей по ШББ составили 42 [34; 51] балла из 56 возможных, наиболее низкие результаты оценки отмечались в группе пациентов с болезнью Паркинсона, экстрапиримидными и другими двигательными нарушениями.

Валидация шкалы включала в себя лингвокультурную адаптацию (первый этап) и оценку психометрических свойств — надежности, валидности, чувствительности (второй этап). Оценку проводили два опытных врача-реабилитолога, специально обученных методике обследования по ШББ и особенностям протоколирования результатов. Для удобства описания результатов первый врач был обозначен как «А», второй — «В», а исследования, проведенные врачами, обозначались в соответствии с хронологическим порядком: «А1» — первое обследование первым врачом, «В1» — первое обследование вторым врачом, «А2» — второе обследование первым врачом и «А3» — третье обследование первым врачом. В рамках первого этапа были выполнены прямой и обратный переводы оригинальной версии шкалы. Проведено заседание экспертной комиссии с участием лингвиста, ранее не принимавшего участие в переводах. Утвержденная комиссией версия шкалы прошла пилотное тестирование на небольшой выборке респондентов ($n = 15$). Подготовлена финальная русскоязычная версия ШББ.

Надежность шкалы отражает ее устойчивость к различным ошибкам измерения и включает ряд параметров [17], среди которых в данном исследовании оценивались воспроизводимость, внутренняя и межэкспертная согласованность. *Воспроизводимость* шкалы, т. е. ее устойчивость к ошибкам, связанным с фактором времени, оценивали ме-

Таблица 1. Характеристика пациентов с нарушениями равновесия, включенных в исследование, до проведения реабилитации

Table 1. Baseline characteristics of patients with gait instability included in the analysis

Группа (нозология)	Число пациентов			Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	Оценка по ШББ до лечения, баллы (0–56), Ме [25-й; 75-й перцентили]
	всего	муж.	жен.		
1-я (ЦВЗ: ЦМА, ОНМК)	26	13	13	68,7 [58; 74]	44 [42; 50]
2-я (РС и другие демиелинизирующие болезни ЦНС)	12	5	7	34,4 [29; 44]	41 [32; 49]
3-я (болезнь Паркинсона, экстрапирамидные и другие двигательные нарушения)	9	5	4	57,1 [52; 65]	31 [27; 46]
4-я (СГБ и другие поражения периферической нервной системы)	4	2	2	48,7 [42; 57]	33 [25; 45]
5-я (воспалительные заболевания ЦНС)	4	—	4	44,2 [36; 54]	42 [38; 45]
Вся выборка	55	25	30	54,2 [42; 68]	42 [34; 51]

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЦМА — церебральная микроангиопатия, РС — рассеянный склероз, СГБ — синдром Гийена–Барре.

тодом тест-ретест (A_1-A_2). Этот метод отражает корреляцию между оценками, полученными при проведении двух тестирований одного и того же пациента с интервалом в 2 ч при отсутствии изменений в его состоянии. *Внутренняя согласованность* шкалы показывает степень взаимосвязи оценок между всеми пунктами шкалы. *Межэкспертная согласованность* (A_1-B_1) характеризует степень расхождения в оценках двух разных исследователей при тестировании одного и того же больного, произведенном с интервалом в один день при условии неизменной симптоматики.

Валидность — это способность шкалы оценивать именно те характеристики, для изучения которых шкала была создана. В данной работе оценивались содержательная и критериальная валидность ШББ. Содержательную валидность анализировали путем экспертной оценки (пять экспертов с опытом работы не менее 8 лет) по 10-балльной шкале.

Стабилометрия широко применяется для изучения статического и динамического равновесия пациентов [18, 19], что обосновало использование данного метода для оп-

ределения критериальной валидности по коэффициенту корреляции результатов оценки по ШББ с данными стабилометрии (стабилоплатформа «Стабилан-01-2», ОАО «Ритм», Россия), а именно со смещением проекции общего центра массы тела назад при выполнении теста на устойчивость (рис. 1).

Другим важнейшим психометрическим свойством шкалы является *чувствительность*, отражающая ее способность выявлять динамику в состоянии пациента в результате лечения. Для оценки чувствительности сопоставляли результаты оценки по ШББ (A_1-A_3) до реабилитации и после нее (через 2 нед). Поскольку распределение данных соответствовало нормальному, для статистического анализа использовался t-критерий для связанных выборок.

Лечение пациентов, участвовавших в исследовании, включало медикаментозную терапию, соответствующую основному заболеванию, а также персонально подобранные реабилитационные процедуры: индивидуальные занятия лечебной физической культурой, баланс-терапию, различные виды механотерапии (в зависимости от характера двигательных нарушений), физиотерапевтические процедуры (электромиостимуляция, магнитотерапия). Продолжительность курса лечения составила 2 нед.

Помимо исследования функции равновесия, ШББ используется для оценки риска падения больных, а также определения их независимости при передвижении и эффективности лечения [20]. В настоящее время не существует общепринятого порогового значения по ШББ, который служил бы границей между высоким и низким риском падения пациента [20–24], однако наиболее часто исследователями используется значение 45 баллов [20]. В соответствии с этим подходом пациенты были разделены на две группы: с высоким (≤ 44 баллов по ШББ) и низким (≥ 45 баллов по ШББ) риском падения.

При анализе уровня независимости передвижения была использована градация, предложенная автором шкалы, Katherine Berg: от 0 до 20 баллов — самостоятельное передвижение на кресле-коляске; от 21 до 40 баллов — ходьба с помощью; от 41 до 56 баллов — самостоятельная ходьба [6].

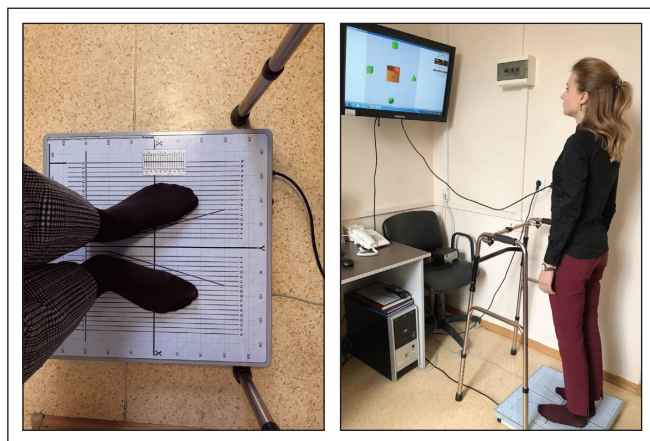


Рис. 1. Стабилоплатформа «Стабилан-01-2» (ОАО «Ритм», Россия)

Fig. 1. Stabiloplatform «Stabilan-01-2» (OAO «Ritm», Russia)

Статистический анализ данных. При вычислении объема выборки, проводимом по общепринятому алгоритму [25], показано, что 55 человек обеспечивают достаточный уровень репрезентативности. Результаты, полученные на всей выборке больных ($n=55$) как до лечения, так и после него, соответствовали нормальному распределению, поэтому анализировались с помощью параметрических методов статистики. В остальных случаях применяли непараметрические статистические методы. При исследовании психометрических параметров шкалы применяли следующие методы: воспроизводимость и критериальную валидность шкалы оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона; внутреннюю и межэкспертную согласованность, как указывалось выше, — посредством коэффициентов альфы Кронбаха и каппы Коэна; чувствительность — t -критерия для связанных выборок. Для анализа риска падений и уровня независимости при передвижении применялись критерии χ^2 и точный критерий Фишера. Во всех случаях проверки гипотез значимым считался уровень различий $p<0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты. После проведения двухнедельной реабилитации соотношение высокого и низкого риска падений в группе значимо уменьшилось ($\chi^2=4,42$; $p=0,035$), что можно расценивать как улучшение бытовой активности в повседневной жизни и, соответственно, повышение качества жизни пациентов. Число пациентов с низким и высоким риском падений до и после реабилитации представлено в табл. 2.

На фоне реабилитации уровень независимости передвижения пациентов значимо не изменился ($F=0,94$; $p=0,636$). Показатели независимости передвижения до и после реабилитации представлены в табл. 3.

Психометрические показатели. Коэффициент корреляции Пирсона при повторной оценке по шкале через контрольный интервал времени (120 мин) составил $r=0,98$ ($p<0,0001$), что говорит об очень сильной взаимосвязи и, соответственно, подтверждает *ретестовую надежность* (A_1-A_2) разработанной версии шкалы.

Полученное значение коэффициента альфы Кронбаха составило $\alpha=0,94$ ($p<0,001$); это доказывает очень высокий уровень данного параметра.

Исследование *межэкспертной согласованности* (A_1-B_1) выявило, что коэффициент каппа Коэна составляет 0,71 ($p<0,0001$), что соответствует требованиям к данному параметру и говорит о достаточной близости оценок двух экспертов.

В ходе экспертной оценки, проведенной в рамках исследования *содержательной валидности*, получено высокое значение показателя: 8,6 из 10 баллов. Анализ критериальной валидности не выявил достаточного уровня корреляции между результатами ШББ и стабилотрии. До лечения

коэффициент корреляции составил $r=0,141$ ($p=0,304$), после лечения — $r=0,390$ ($p=0,003$). При этом степень корреляции существенно не зависела ни от заболевания, ни от степени нарушения равновесия.

При изучении *чувствительности* шкалы доказан высокий уровень этого показателя. Так, в результате двухнедельного восстановительного курса значимо выросла оценка по ШББ: с 40,9 балла при первичном обследовании до 44,3 балла после реабилитации ($p<0,0001$).

Динамика суммарного балла по ШББ до и после реабилитации, отражающая чувствительность шкалы, представлена на рис. 2.

Полученные в ходе исследования данные, отражающие психометрические показатели русскоязычной версии ШББ, представлены в табл. 4.

Обсуждение. Функция поддержания баланса тела является ключевым элементом для осуществления всех типов движений — от поддержания положения сидения до освоения сложнейших двигательных навыков. Нарушения равновесия могут развиваться при целом ряде заболеваний. В рамках патологии нервной системы нарушения баланса наблюдаются у пациентов с дегенеративными, демиелинизирующими, цереброваскулярными, воспалительными, нервно-мышечными и другими заболеваниями. Характер нарушений при данных патологиях различен. Так, у пациентов с болезнью Паркинсона и другими экстрапирамидными нарушениями преобладают сложности при инициации движений и при смене положения тела. При болезнях периферической нервной системы и демиелинизирующих заболеваниях ЦНС в основе дисбаланса, как правило, лежат снижение мышечной силы, нарушение мышечного тонуса и, следовательно, неспособность поддерживать правильное положение тела. В основе снижения функции баланса при цереброваскулярных и воспалительных заболеваниях лежат различные симптомы, включая парез, изменение мышечно-

Таблица 2.

Число пациентов с низким и высоким риском падений до и после реабилитации

Table 2.

Number of patient with low and high risk of falls before and after the rehabilitation

Риск падений (по ШББ)	Период оценки		Тест χ^2
	до реабилитации	после реабилитации	
Низкий	24	35	$\chi^2=4,42$; $p=0,035$
Высокий	31	20	

Таблица 3.

Показатели независимости передвижения до и после реабилитации

Table 3.

Indicators of independence of movement before and after rehabilitation

Степень независимости передвижения по ШББ	Период оценки		Точный тест Фишера
	до реабилитации	после реабилитации	
Передвижение на коляске	2	1	$F=0,94$; $p=0,636$
Ходьба с помощью	16	13	
Ходьба без помощи	37	41	

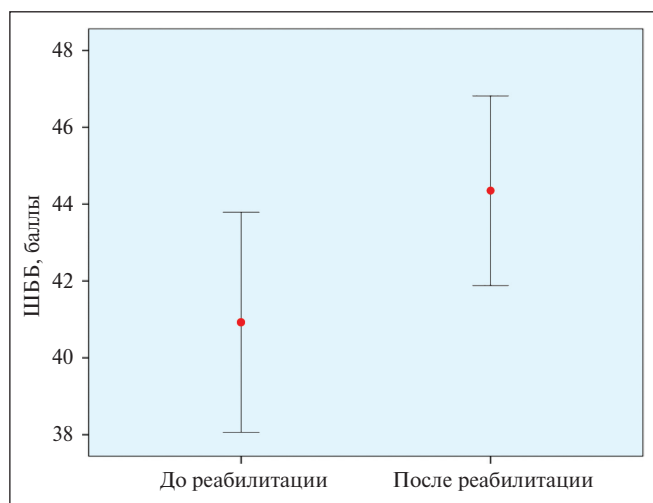


Рис. 2. Динамика оценки пациентов по ШББ до и после курса реабилитации (анализ чувствительности разработанной версии ШББ)

Fig. 2. Dynamics of the BBS assessment before and after the rehabilitation (sensitivity analysis of the developed version of the BBS)

го тонуса, нарушение центральных механизмов регуляции баланса и координации движений. Несмотря на различия причин и клинических проявлений при вышеуказанных заболеваниях, риск падений и независимость передвижения пациентов могут быть оценены универсальным инструментом при условии точности оценки степени двигательных нарушений. Для этих целей общепринятым во всем мире инструментом является ШББ, разработанная для контроля постральной устойчивости вне зависимости от причин двигательных проблем.

Преимуществами данной шкалы являются, с одной стороны, доступность, простота оценки и небольшое время, требуемое для проведения исследования. Это позволяет применять данный инструмент не только в научных исследованиях, но и в рутинной практике врача любой специальности на всех этапах медицинской помощи, включая амбулаторное звено. Кроме того, задания, включенные в ШББ, приближены к повседневным действиям пациентов, что позволяет выявлять «слабые места» в их повседневном двига-

тельном арсенале и выстраивать реабилитационную стратегию для возможно максимального повышения функционального статуса. Однако отсутствие русскоязычной версии шкалы ограничивает применение этого инструмента и обосновывает важность ее валидации.

На первом этапе валидации были проведены прямой и обратный переводы шкалы, в ходе которых не возникло существенных затруднений, что говорит о четкости и однозначности формулировки заданий русскоязычной версии. В ходе последующего заседания экспертной комиссии был утвержден итоговый текст шкалы, учитывающий все культурные и лингвистические особенности русскоязычной медицинской терминологии.

В рамках второго этапа валидации получены значимые психометрические показатели русскоязычной версии шкалы. Полученный высокий уровень ретестовой надежности подтверждает стабильность оценок вне зависимости от времени проведения оценки. Коэффициент альфы Кронбаха отражает согласованность пунктов шкалы, оценивающих различные аспекты равновесия. При анализе получен высокий уровень этого коэффициента, что согласуется с зарубежными данными и подтверждает значимый уровень надежности.

Межэкспертная согласованность показывает устойчивость шкалы к оценке разными исследователями. Выявленный коэффициент каппы Коэна $\kappa=0,71$ говорит о том, что, с одной стороны, достигнут пороговый уровень для данного показателя, а с другой — отмечается значительная вариативность результатов, несмотря на проведенное обучение исследователей оценке ШББ. Это подтверждает важность практического обучения врачей методам оценки по шкале с целью снижения фактора субъективности.

При оценке содержательной валидности, проведенной с помощью опроса комиссии из пяти экспертов, единогласно были получены высокие оценки (8,6 из 10 баллов), что, по-видимому, связано с четкостью изложения заданий и релевантностью текста шкалы. Другой психометрический показатель шкалы, критериальную валидность, традиционно оценивают по корреляции с показателями стабиллометрии, однако в нашей работе не было получено значимой взаимосвязи, что, наиболее вероятно, связано с различием в характере заданий. Так, при стабиллометрии оценивается способность пациента сохранять статический баланс тела с помощью низкоамплитудных корректирующих движений

Таблица 4. Психометрические показатели русскоязычной версии ШББ
Table 4. Psychometric properties of the Russian version of BBS

Параметр	Элементы параметра	Метод оценки	Пороговое значение критерия р	Результат критерий	Результат р
Надежность	Ретестовая (A_1-A_2)	Корреляция по Пирсону	$\geq 0,8$	0,98	0,0001
	Внутренняя согласованность (A_1)	Альфа Кронбаха	$\geq 0,8$	0,94	0,001
	Межэкспертная согласованность (A_1-B_1)	Каппа Коэна	$\geq 0,7$	0,714	0,001
Валидность	Содержательная валидность	Экспертная оценка	Нет	8,6 из 10 баллов	
	Критериальная валидность	Корреляция по Пирсону	$\geq 0,8$	0,390	0,003
Чувствительность	Чувствительность (A_1-A_3)	t-критерий	$< 0,05$	9,85	0,0001

туловища, в то время как задания по ШББ включают либо повседневные двигательные задачи («удержать положение сидя», «стоя», «наклон» и т. д.), либо более сложные двигательные акты, требующие динамического равновесия. Полученные результаты свидетельствуют, что для первичной диагностики и текущего контроля функции равновесия целесообразно отдавать предпочтение оценкам по ШББ, являющимся более чувствительными для определения функционального статуса больных. Таким образом, высокий уровень психометрических показателей подтвердил статус «золотого стандарта» русскоязычной версии ШББ для исследования пациентов с нарушениями баланса. Проведенная валидация русскоязычной версии шкалы, включающая лингвокультурную адаптацию текста, позволяет полноценно использовать шкалу для научных целей с возможностью публикации в зарубежных научных изданиях.

Немаловажным свойством шкалы является способность оценивать риск падений пациентов. В клинической практике это позволяет выбирать оптимальный режим двигательной активности с учетом эргономических особенностей места проживания или госпитализации (наличие ступеней, особенности напольных покрытий и т. д.), а также оценивать потребность больных во вспомогательных средствах передвижения (трость, ходунки, коляска и т. д.). Так, после проведения двухнедельной реабилитации риск падений значимо снизился, что можно расценивать как результат тренировки функциональной системы поддержания равновесия, частичной нормализации мышечного тонуса и улучшения координации движений. В целом это улучшает бытовую активность и повышает качество жизни пациентов. В то же время значимого роста независимости передвижения на фоне реабилитации не было отмечено. Вероятно, это связано с необходимостью более длительного периода наблюдений, поскольку для повышения независимости передвижения помимо овладения новыми двигательными навыками требуется психологическая адаптация к новому способу передвижения.

Русскоязычная версия ШББ доступна по QR-коду и на сайте Центра валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии (<https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov>).



Заключение. Результаты настоящего исследования доказывают целесообразность использования ШББ в клинической практике. В представленной работе были выполнены все необходимые этапы валидации русскоязычной версии ШББ.

Полученные результаты дают возможность сделать вывод о высокой степени надежности, так как при оценке воспроизводимости и внутреннего постоянства была показана высокая устойчивость шкалы к различиям при индивидуальных способах оценки двумя независимыми исследователями и к временным колебаниям. Пациенты были оценены дважды с интервалом в 2 нед, результаты отразили значимые показатели чувствительности. При статистическом исследовании была определена высокая степень значимости различий. В связи с этим можно сделать вывод о том, что русскоязычная версия данной шкалы в полной мере выполняет поставленные перед ней задачи, а также адаптирована для врача и пациента.

Опубликованная в данной статье версия прошла процесс валидации и может быть рекомендована для применения в России.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения нейрореабилитации и физиотерапии, 1-го, 2-го и 3-го неврологических отделений ФГБНУ НЦН за помощь в сборе и анализе данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sackley CM, Baguley BI, Gent S, Hodgson P. The use of a balance performance monitor in the treatment of weight-bearing and weight transference problems after stroke. *Physiotherapy*. 1992;78:907-13. doi: 10.1016/S0031-9406(10)60498-1
- Lin H, Bhattacharyya N. Balance disorders in the elderly: epidemiology and functional impact. *Laryngoscope*. 2012 Aug;122(8):1858-61. doi: 10.1002/lary.23376. Epub 2012 May 29.
- Rubenstein L, Josephson K. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002 May;18(2):141-58. doi: 10.1016/s0749-0690(02)00002-2
- Романова МВ, Кубряк ОВ, Исакова ЕВ и др. Объективизация нарушений равновесия и устойчивости у пациентов с инсультом в раннем восстановительном периоде. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(2):12-5.
- [Romanova MV, Kubryak OV, Isakova EV, et al. Objectivization of equilibrium and stability changes in patients with stroke in the early restorative period. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;8(2):12-5 (In Russ.)].
- Суслина ЗА, Варакин ЮА, Верещагин НВ. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. 2-е изд., доп. и перераб. Москва: МЕД-пресс-информ; 2009. 325 с. [Suslina ZA, Varakin YuA, Vereshchagin NV. *Sosudistyye zabolevaniya golovnogo mozga. Epidemiologiya. Patogeneticheskiye mekhanizmy. Profilaktika* [Vascular diseases of the brain. Epidemiology. Pathogenetic mechanisms]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 325 p. (In Russ.)].
- Berg K, Wood-Dauphine S, Williams JJ, Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*. 1989;41:304-11. doi: 10.3138/ptc.41.6.304
- Korner-Bitsensky N, Wood-Dauphinee SL, Teasell R, et al. Best versus actual practices in stroke rehabilitation: results of the Canadian National Survey [abstract]. *Stroke*. 2006;37:631.
- Major MJ, Fatone S, Roth EJ. Validity and reliability of the Berg Balance Scale for community-dwelling persons with lower-limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Nov;94(11):2194-202. doi: 10.1016/j.apmr.2013.07.002. Epub 2013 Jul 13.
- Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Long-term effects of a 12 weeks high-intensity functional exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: a single blinded randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2015 Dec 3;15:158. doi: 10.1186/s12877-015-0151-8

10. Muir-Hunter SW, Graham L, Montero Odasso M. Reliability of the Berg Balance Scale as a Clinical Measure of Balance in Community-Dwelling Older Adults with Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Pilot Study. *Physiother Can.* 2015 Aug;67(3):255-62. doi: 10.3138/ptc.2014-32
11. Babaei-Ghazani A, Mohammadi H, Shahidi GA, et al. Reliability and validity of the Persian translation of Berg Balance Scale in Parkinson disease. *Neuromusculoskeletal Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Aging Clin Exp Res.* 2017 Oct;29(5):857-62. doi: 10.1007/s40520-016-0682-7
12. Matsushima M, Yabe I, Uwatoko H, et al. Reliability of the Japanese version of the Berg balance scale. Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan. *Intern Med.* 2014;53(15):1621-4. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2662
13. Miyamoto ST, Lombardi Junior I, Berg KO, et al. Brazilian version of the Berg balance scale. *Braz J Med Biol Res.* 2004 Sep;37(9):1411-21. doi: 10.1590/s0100-879x2004000900017. Epub 2004 Aug 24.
14. Gordt K, Mikolaizak AS, Nerz C, et al. German version of the Community Balance and Mobility Scale: Translation and evaluation of measurement properties. *Z Gerontol Geriatr.* 2019 Feb;52(1):28-36. doi: 10.1007/s00391-018-1374-z. Epub 2018 Feb 12.
15. Sahin F, Yilmaz F, Ozmaden A, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31(1):32-7. doi: 10.1519/00139143-200831010-00006
16. Covotta A, Gagliardi M, Berardi A, et al. Physical Activity Scale for the Elderly: Translation, Cultural Adaptation, and Validation of the Italian Version. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2018 Aug 8;2018:8294568. doi: 10.1155/2018/8294568. eCollection 2018.
17. Белова АН, редактор. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Москва: Антидор; 2002. С. 27. [Belova AN, editor. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation.]. Moscow: Antidor; 2002. P. 27 (In Russ.)].
18. Карпова ЕА, Иванова-Смоленская ИА, Черникова ЛА и др. Клинико-стабилометрический анализ постуральных нарушений при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2004;104(1):37-41. [Karpova EA, Ivanova-Smolenskaya IA, Chernikova LA, et al. Clinical and stabilometric analysis of postural instability in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2004;104(1):37-41 (In Russ.)].
19. Sidorovich E, Likhachev S, Klishevskaya N, et al. Subclinical postural instability detected by stabiloplatform examination in the patients with vascular mild cognitive impairment – Part 1. *Wiad Lek.* 2014;67(2 Pt 1):64-70.
20. Santos GM, Souza ACS, Virtuoso JF, et al. Predictive values at risk of falling in physically active and no active elderly with Berg Balance Scale. *Rev Bras Fisioter.* Mar-Apr 2011;15(2):95-101. doi: 10.1590/s1413-35552011000200003
21. Scholtes VA, Terwee CB, Poolman RW. What makes a measurement valid and reliable? *Injury.* 2011 Mar;42(3):236-40. doi: 10.1016/j.injury.2010.11.042. Epub 2010 Dec 9.
22. Park S-H, Lee Y-S. The Diagnostic Accuracy of the Berg Balance Scale in Predicting Falls. *West J Nurs Res.* 2017 Nov;39(11):1502-25. doi: 10.1177/0193945916670894. Epub 2016 Oct 26.
23. Bogle T, Newton RA. Use of the Berg Balance Test to predict falls in elderly persons. *Phys Ther.* 1996 Jun;76(6):576-83; discussion 584-5. doi: 10.1093/ptj/76.6.576
24. Medley A, Thomson M, French J. Predicting the probability of falls in community dwelling persons with brain injury: A pilot study. *Brain Injury.* 2006 Dec;20(13-14):1403-8. doi: 10.1080/02699050601082057
25. Kadam P, Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res.* 2010 Jan;1(1):55-7. doi: 10.4103/0974-7788.59946

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.03.2021/23.04.2021/30.04.2021

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.

Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 Юсупова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>
 Зимин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>
 Зайцев А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>
 Яцко К.А. <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>
 Мельченко Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-8980-9855>
 Римкевичус А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>
 Жирова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1706-089X>
 Таратухина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5470-1211>
 Ризванова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
 Гатина Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-8717-7305>
 Калинин М.Э. <https://orcid.org/0000-0003-0283-0078>
 Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>
 Берг К. <https://orcid.org/0000-0002-8818-3803>

Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом

Ивашенко Д.В.^{1,2}, Буромская Н.И.³, Малахова А.Д.⁴,
Царькова Н.А.⁵, Савченко Л.М.¹, Шевченко Ю.С.¹, Сычев Д.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза; ³ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» Минобрнауки России, Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А;

³Россия, 119334, Москва, 5-й Донской проезд, 21А; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵Россия, 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Антипсихотики часто применяются в лечении детей и подростков. Среди этого контингента назначения нередко происходят «вне показаний» по возрастному признаку. Использование лекарств «вне показаний» принято рассматривать как потенциально небезопасное. **Цель** исследования — определить, увеличивает ли риск неблагоприятных побочных реакций назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку подросткам с острым психотическим эпизодом.

Пациенты и методы. Было проанализировано 450 историй болезней подростков, госпитализированных с острым психотическим эпизодом (рассматривались законченные случаи). Анализ включал оценку неблагоприятных побочных реакций у пациентов в зависимости от факта назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку. Поиск неблагоприятных побочных реакций проводился при помощи Метода глобальных триггеров (Global Trigger Tool, GTT). Параллельно для каждого пациента были зарегистрированы дублирование назначений лекарств одного класса и потенциально опасные межлекарственные взаимодействия.

Результаты и обсуждение. Мы обнаружили, что применение лекарств «вне показаний» по возрастному признаку реже ассоциируется с развитием неблагоприятных побочных реакций (3,2% против 10,5%; $p=0,013$). Логистический регрессионный анализ также не подтвердил, что использование антипсихотиков «вне показаний» увеличивает риск развития неблагоприятных побочных реакций (отношение шансов 0,994; 95% доверительный интервал 0,572–1,726; $p=0,982$). Но у пациентов, которым антипсихотики прописывались «вне показаний», чаще обнаружены потенциально опасные межлекарственные взаимодействия (35,2% против 16,15%; $p=0,0001$) и дублирование назначений препаратов одного класса (39,6% против 15,43%; $p=0,0001$).

Заключение. Установлено, что применение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку подростками с острым психотическим эпизодом не увеличивает риск развития неблагоприятных побочных реакций. Увеличение частоты потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и дублирования назначений препаратов одного класса является поводом для настороженности. Однако существующие опасения, связанные с использованием антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у подростков с острым психотическим эпизодом, на основании полученных результатов мы считаем избыточными.

Ключевые слова: антипсихотики; подростки; назначение «вне показаний»; острый психотический эпизод; безопасность.

Контакты: Дмитрий Владимирович Ивашенко; dvi1991@yandex.ru

Для ссылки: Ивашенко ДВ, Буромская НИ, Малахова АД и др. Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-19-26

Off-label antipsychotics prescription to adolescents with acute psychotic episodes does not cause adverse drug reactions

Ivashchenko D.V.^{1,2}, Buromskaya N.I.³, Malakhova A.D.⁴, Tsarkova N.A.⁵, Savchenko L.M.¹, Shevchenko Yu.S.¹, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Institute for Further Training of Physicians — Penza Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Penza;

³G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow Healthcare Department, Moscow;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵National Research University Higher School of Economics, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow

^{1,2}Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²8A, Stasova St., Penza 440060, Russia; ³21A, 5th Donskoy Dr., Moscow 119334, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁵20, Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

Antipsychotics are often used to treat children and adolescents. Because of their age, there are a lot of off-label prescribed antipsychotics in that population. However, the off-label use of medications is considered to be potentially unsafe.

Objective: to evaluate whether the off-label prescription of antipsychotics outside of the approved age group increased the risk of adverse drug reactions in adolescents experiencing an acute psychotic episode.

Patients and methods. We analyzed 450 charts of adolescents hospitalized due to an acute psychotic episode (only completed cases). In addition, we evaluated adverse drug reactions adjusted by off-label antipsychotics prescription outside the approved age group using the Global Trigger Tool (GTT). We also registered prescriptions with duplicates drug classes and potentially dangerous drug interactions.

Results and discussion. Off-label antipsychotics prescription outside the approved age group was less frequently associated with adverse drug reactions (3.2% vs. 10.5%; $p=0.013$). The logistic regression analysis did not show any significant associations between the off-label antipsychotic use and increased risk of adverse drug reactions (Odds ratio=0.994 (95% confidence interval 0.572–1.726), $p=0.982$). Although, patients with off-label use of antipsychotics were more likely to have potentially dangerous drug interactions (35.2% vs. 16.15%; $p=0.0001$) and prescriptions with duplicates drug classes (39.6% vs. 15.43%; $p=0.0001$).

Conclusion. Off-label antipsychotic prescription outside the approved age group in adolescents with acute psychotic episode does not increase the risk of adverse drug reactions. However, an increase in potentially dangerous drug interactions and prescriptions with duplicates drug classes frequency could be considered red flags. Therefore, we have concluded that the concerns about off-label antipsychotics prescription outside of approved age groups in adolescents with acute psychotic episodes were overrated.

Keywords: antipsychotics; adolescents; off-label prescription; acute psychotic episode; safety.

Contact: Dmitriy Vladimirovich Ivashchenko; dvi1991@yandex.ru

For reference: Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Malakhova AD, et al. Off-label antipsychotics prescription to adolescents with acute psychotic episodes does not cause adverse drug reactions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-19-26

Шизофрения — инвалидизирующее психическое расстройство, часто манифестирующее в виде острого психического эпизода, лечение которого является первым этапом терапии основного заболевания [1]. Первая линия терапии острого психического эпизода — назначение антипсихотиков [1].

Антипсихотики — класс препаратов, действие которых реализуется путем блокады рецепторов дофамина [2]. Выделяют две основные группы антипсихотиков: первой генерации (АПГ) и второй генерации (АВГ). АПГ отличаются тем, что вызывают экстрапирамидные побочные реакции за счет выраженной блокады рецепторов дофамина [3]. АВГ, за счет блокады рецепторов серотонина, не приводят к выраженным экстрапирамидным симптомам, но опасны метаболическими и гормональными нарушениями [4]. Антипсихотики достаточно широко применяются у детей по разным показаниям: психотические расстройства, расстройства шизофренического спектра, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство, расстройства поведения [5, 6]. Однако препараты этой группы отличаются высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций, причем у детей вероятность их возникновения выше, чем у взрослых [7]. Частота использования антипсихотиков у детей стабильно возрастает в последние 30 лет [8, 9]. По данным Е. Varigo и соавт. [10], с 2008 по 2017 г. число случаев назначения антипсихотиков возросло в 1,5 раза среди детей 7–12 лет и в 2,2 раза у подростков 13–17 лет. В США использование АПГ довольно ограничено, в то время как в странах Европы они сохраняют свою значимость [9, 11]. В России применение АПГ при шизофрении составляет более половины всех случаев назначения антипсихотиков [12].

Назначение антипсихотиков детям довольно часто сопряжено с использованием «вне показаний». В основном это касается АВГ, так как этот класс препаратов относительно новый на рынке и показания к применению у детей более ограничены по сравнению с АПГ [8].

Использование антипсихотиков «вне показаний» среди детей чаще всего связано с отсутствием показаний в ин-

струкции. По данным М. Sohn и соавт. [8], в США до 66% случаев применения антипсихотиков у детей не соответствуют показаниям согласно позиции Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Аналогичная проблема назначения антипсихотиков «вне показаний» среди детей существует в странах Европы: доля таких случаев достигает 92%, большинство назначений приходится на кветиапин и оланзапин [13, 14]. Также в исследовании К. Когно и соавт. [13] затронут важный аспект — применение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту пациента, составляющее 63%.

Многие антипсихотики FDA [8] не рекомендуют к применению до 18 лет, и это актуально для большинства стран мира [13]. Тем не менее их назначение «вне показаний» у детей и подростков достаточно распространено [13, 15]. В России, согласно Государственному реестру лекарственных средств [16], до 18 лет могут использоваться лишь некоторые АВГ и почти все АПГ, хотя есть ограничения для детей младше 15 лет (табл. 1).

Применение лекарств «вне показаний» у детей считается небезопасным [8, 17, 18]. В то же время проведено недостаточно исследований по назначению антипсихотиков «вне показаний» по возрасту пациента [13]. В работе С. Schröder и соавт. [15] не выявлено различий безопасности антипсихотиков в зависимости от их использования согласно инструкции или «вне показаний». Учитывая небольшой выбор антипсихотиков, риск развития резистентности, требуется больше информации о возможных рисках применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку. В России все АПГ доступны для назначения пациентам моложе 18 лет. Больше трудностей возникает при назначении АВГ, профиль безопасности которых лучше [4].

В России нет единого регистра пациентов, которым назначаются психотропные препараты. Это затрудняет проведение крупных исследований, подобных проводимым в других странах [9, 10, 13, 15, 18]. Таким образом, единст-

Таблица 1. *Перечень антипсихотиков, которые назначались пациентам в стационаре. Отдельно показана доля назначений антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку*
 Table 1. *Antipsychotics prescribed during hospitalization. Proportion of off-label antipsychotics prescription outside the approved age group is shown separately*

Наименование антипсихотика	Разрешен с возраста, лет	Первый антипсихотик		Второй антипсихотик		Третий антипсихотик	
		всего назначено, n	назначено «вне показаний», n (%)	всего назначено, n	назначено «вне показаний», n (%)	всего назначено, n	назначено «вне показаний», n (%)
Все антипсихотики	—	450	38 (8,44)	155	31 (20)	175	42 (24)
Галоперидол	3	193	0	20	0	25	0
Трифлуоперазин	3	58	0	14	0	25	0
Рisperидон	15	61	11 (18)	12	0	41	4 (9,8)
Алимемазин	7	22	0	13	0	5	0
Клозапин	5	31	14 (45,2)	45	24 (53,3)	34	21 (61,8)
Зуклопентиксол	До 18 — с осторожностью	14	0	5	0	8	0
Сультририд	14	4	0	4	0	2	0
Перфеназин	12	15	1 (6,7)	6	1 (16,7)	8	0
Перициазин	3	8	0	10	0	2	0
Хлорпротиксен	6	18	0	14	0	2	0
Кветиапин	18	0	0	2	2 (100)	1	1 (100)
Флуфеназин	12	1	0	0	0	1	0
Оланзапин	18	11	11 (100)	2	2 (100)	15	15 (100)
Флупентиксол	До 18 — с осторожностью	1	0	1	0	1	0
Тиоридазин	2	7	0	5	0	0	0
Амисульприд	15	1	1 (100)	1	1 (100)	0	0
Промазин	12	2	0	0	0	1	0
Палиперидон	12	0	0	1	1 (100)	3	1 (33,3)
Хлорпромазин	3	1	0	0	0	0	0
Левомепромазин	12	2	0	0	0	0	0

венным способом оценить безопасность использования препаратов «вне показаний» является прямой анализ медицинской документации. В настоящее время не опубликовано исследований по оценке безопасности применения антипсихотиков «вне показаний» у детей с острым психотическим эпизодом.

Цель настоящего исследования — установить, является ли назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку менее безопасным у подростков с острым психотическим эпизодом.

Пациенты и методы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом РМАНПО (протокол №3 от 06.06.2018).

Дизайн исследования: ретроспективный анализ законченных историй болезни пациентов, госпитализирован-

ных в период с 01.01.2008 г. по 01.06.2018 г. Анализ носил обезличенный характер, персональные данные пациентов никак не учитывались и в дальнейшем не использовались в исследовании. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы.

В рамках исследования было проанализировано 450 историй болезни пациентов, госпитализированных в детскую психиатрическую клинику с острым психотическим эпизодом. В качестве диагноза при поступлении устанавливалось острое полиморфное психотическое расстройство (F23.0–23.9 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра). При выписке пациента устанавливался окончательный диагноз. Среди изученных историй

болезни были следующие окончательные диагнозы: острое полиморфное психотическое расстройство (F23; $n=143$; 31,8%), шизофрения (F20; $n=105$; 23,3%), бредовое расстройство (F22; $n=5$; 1,1%), шизотипическое расстройство (F21; $n=39$; 8,7%), биполярное аффективное расстройство (F31–F34; $n=18$; 4%), а также другие непсихотические расстройства ($n=40$; 8,9%).

Из каждой истории болезни были извлечены следующие сведения о пациенте:

- пол;
- возраст;
- длительность госпитализации;
- длительность психического расстройства;
- общее количество госпитализаций;
- назначенные антипсихотики;
- другие назначенные препараты;
- информация о возможных межлекарственных взаимодействиях и дублировании лекарств одного класса;
- информация о нежелательных реакциях (НР).

Анализ назначения антипсихотиков «вне показаний».

Каждый пациент получал антипсихотик во время госпитализации. В процессе лечения антипсихотик мог быть заменен на другой, причем неоднократно. Поэтому все назначенные пациенту антипсихотики были разделены по очередности применения на первый, второй и третий. Первый антипсихотик — тот, который назначен непосредственно после поступления пациента в стационар. Второй антипсихотик — тот, который присоединен дополнительно для аугментации. Третий антипсихотик — тот, который назначался после отмены первого по какой-либо причине. Второй и третий антипсихотики зафиксированы не у всех пациентов в выборке.

Каждый назначенный антипсихотик оценивался с точки зрения соответствия показаниям по возрасту. Мы

составляли возраст пациента на момент госпитализации и допустимый возраст назначения антипсихотика согласно инструкции по применению [16]. Результаты представлены в табл. 1. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрасту.

Дозы антипсихотиков были конвертированы в хлорпромазиновые эквиваленты согласно Международному консенсусу по изучению антипсихотиков [19]. Для каждого антипсихотика выделялись стартовая доза, максимальная доза во время текущей госпитализации и поддерживающая доза, которая фиксировалась на момент выписки пациента.

Рациональность фармакотерапии. При оценке рациональности фармакотерапии учитывали два параметра: дублирования лекарств одного класса и опасные межлекарственные взаимодействия категории «мажор» (МВКМ). В качестве дублирования лекарств одного класса мы фиксировали случаи одновременного назначения двух антипсихотиков одному пациенту. Поиск опасных МВКМ мы осуществляли при помощи онлайн-инструмента Drugs Interactions Checker [20]. Для этого всегда проверялся весь лист назначений пациента.

Поиск НР. Для поиска НР мы применяли Метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool, GTT) в модификации GAPPS [21]. Этот способ был выбран ввиду его высокой эффективности в отношении выявления НР при анализе законченных случаев [22]. Каждый клинический случай анализировали по стандартной процедуре GTT [22]. Он заключается в поиске так называемых «триггеров» в документации (подробнее см. рис. 1). Наличие «триггера» (их перечень известен заранее и включен в лист оценки) косвенно указывает на риск наличия НР у данного пациента. Например, изменение дозы препарата, внезапная отмена препарата, назначение препарата для коррекции НР либо назначение

дополнительных исследований (подробнее см. [22]). На анализ одной истории болезни выделяется не более 20 мин. В случае обнаружения «триггера» проводился прицельный поиск НР в истории болезни. Количество НР у одного пациента не суммировалось. В результате все пациенты были разделены на тех, у кого обнаружена любая НР, и тех, у кого ни одной НР выявлено не было.

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов проведена в программном пакете IBM SPSS Statistics 21.0 (США). Для анализа количественных переменных применялся непараметрический метод Манна–Уитни, так как распределение значимо отличалось от нормального (тест Шапиро–Уилка: $Z < 1,0$; $p < 0,0001$).

Было выделено две группы пациентов: те, кому антипсихотик назначался «вне показаний» по возрастному признаку, и те, кому антипсихотик «вне показаний» не назначался.

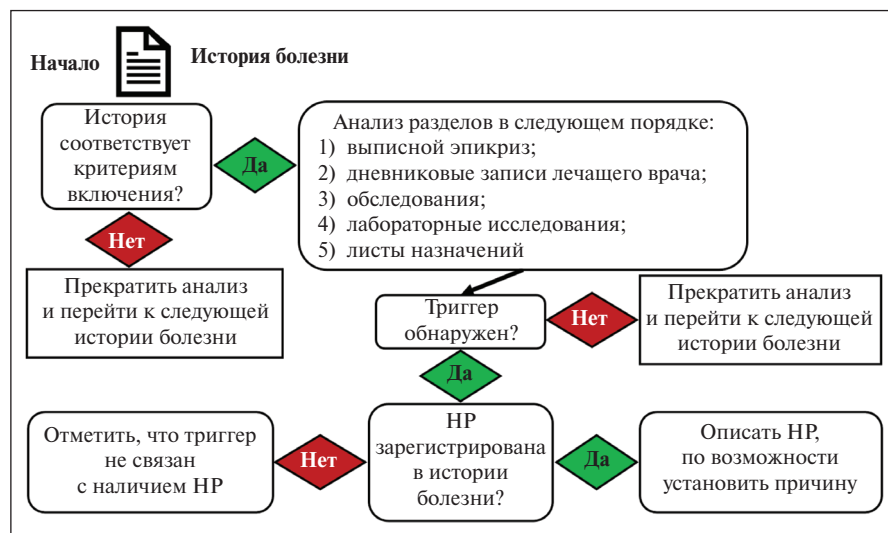


Рис. 1. Алгоритм поиска НР по GTT. Каждая история болезни была проанализирована согласно алгоритму. Одну НР не рекомендуется связывать с несколькими триггерами. Адаптировано из [22]

Fig. 1. Unwanted events search algorithm using GTT. Each patient chart was analyzed according to the algorithm. It is not recommended to associate a single unwanted event with multiple triggers. Adapted from [22]

Таблица 2. Характеристики пациентов, включенных в исследование, с учетом факта назначения антипсихотика «вне показаний»

Table 2. Baseline characteristics of the study participants considering off-label antipsychotics prescription

Переменные	Вся выборка		Назначение антипсихотика «вне показаний»		Нет назначения антипсихотика «вне показаний»		p
	n	M±SD	n	M±SD	n	M±SD	
Возраст, годы	450	14,52±2,21	103	13,48±2,62	347	14,82±1,97	0,00001
Длительность госпитализации, дни	450	59,36±31,09	103	71,05±39,17	347	55,9±27,37	0,001
Общее число госпитализаций	450	1,59±1,06	103	62±1,05	347	1,58±1,06	0,488
Длительность психического расстройства, мес	276	9,67±11,11	62	8,91±11,16	214	9,89±11,11	0,555

Примечание. M – среднее; SD – стандартное отклонение.

Тест Манна–Уитни применялся для сравнения доз антипсихотиков, возраста, длительности госпитализации и других количественных переменных между группами. Метод χ^2 Пирсона применялся для сравнения категориальных переменных между группами: частоты дублирования назначений препаратов одного класса, опасных МВКМ, факта наличия НР.

Для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Для оценки вклада применения антипсихотиков «вне показаний» в риск развития НР была проведена биномиальная логистическая регрессия. В модель также были включены возраст, пол, длительность госпитализации, факт госпитализации впервые в жизни, дублирование лекарств одного класса и факт опасных МВКМ. Был использован метод обратного пошагового включения ковариат по Вальду. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты. В табл. 1 представлены все антипсихотики, которые назначались пациентам. Отдельно выделено, сколько раз антипсихотик назначен «вне показаний» по возрастному признаку.

Клинические и демографические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Средний возраст по выборке составил 14,52±2,21 года, 49,6% были мальчики (n=223), средняя длительность госпитализации – 59,36±31,09 дня. При сравнении групп выяснилось, что пациенты с назначением антипсихотиков «вне показаний» отличались большей длительностью госпитализации (71,05±39,17 дня против 55,9±27,37 дня; p=0,001), а также были младше (13,48±2,62 года против 14,82±1,97 года; p=0,0001). Кроме того, среди мальчиков применение антипсихотиков «вне показаний» встречалось значимо чаще, чем у девочек (27,8% против 18,1%; p=0,018). По общему количеству госпитализаций и длительности психического расстройства различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Мы проанализировали частоту назначения антипсихотиков «вне показаний». Было установлено, что первый назначенный пациенту антипсихотик был «вне показаний» только у 38 (8,44%) пациентов. Но второй антипсихотик значимо чаще назначался «вне показаний» (n=31; 20%), как и третий (n=42; 22,7%). Сравнение доз антипсихотиков в зависимости от того, применялись ли они «вне показаний»

или согласно инструкции, выявило отличие только для поддерживающей дозы первого антипсихотика. В частности, у пациентов, которым назначали первый антипсихотик «вне показаний», поддерживающая доза была более высокой (202,47±197,39 мг/сут против 151,12±221,65 мг/сут; p=0,048). При сравнении доз второго и третьего антипсихотиков значимых различий между двумя группами выявлено не было. Частоты назначения антипсихотиков «вне показаний» представлены в табл. 1. Наиболее часто «вне показаний» назначались рисперидон, клозапин, оланзапин. АПГ практически всегда назначались согласно инструкции.

Выявление НР среди пациентов, которым назначен антипсихотик «вне показаний». Среди 450 проанализированных случаев НР выявлены у 126 пациентов. В это число входят разные типы НР, но большинство (n=90) составляют экстрапирамидные реакции (ЭПР) на применение антипсихотиков.

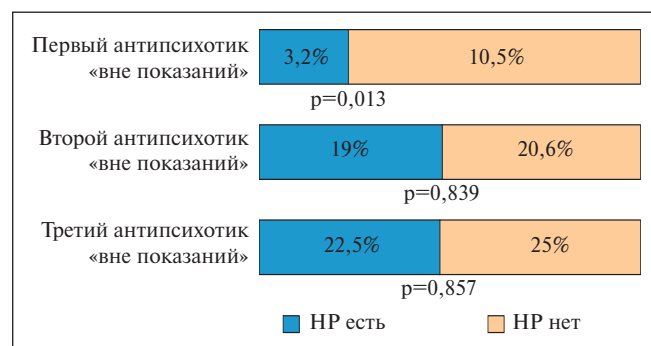


Рис. 2. Ассоциации назначения антипсихотиков «вне показаний» с наличием НР.

Анализ проведен с использованием критерия Пирсона (χ^2). На графиках показаны доли назначения антипсихотиков «вне показаний» среди пациентов с НР и без таковых. Значимые различия получены только для первого антипсихотика, в остальном применение «вне показаний» реже ассоциировалось с НР

Fig. 2. Off-label antipsychotics prescription association with ADR. Pearson's chi-squared test (χ^2) was used. The graphs show the proportion of off-label antipsychotic prescriptions among patients with and without ADR. Significant differences were obtained only for the first antipsychotic; otherwise, off-label use was less likely to be associated with ADR

Мы провели анализ частоты выявления НР в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» (рис. 2). Значимые различия выявлены только для первого назначенного антипсихотика ($p=0,013$). Но среди пациентов с НР антипсихотик «вне показаний» был назначен только в 3,2% случаев, доля назначений «вне показаний» среди пациентов без НР была существенно выше (10,5%).

Оценка рациональности фармакотерапии в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний». Было установлено, что пациенты с назначением препаратов «вне показаний» чаще имели МВКМ (56,4% против 29,7%;

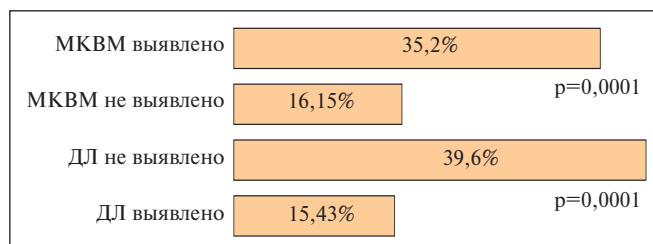


Рис. 3. Ассоциации применения антипсихотиков «вне показаний» с потенциально опасными МВКМ и дублированием лекарств одного класса (ДЛ). Анализ проведен с использованием критерия Пирсона (χ^2). В анализ включены только пациенты, которым антипсихотик назначался «вне показаний» и это сочеталось либо не сочеталось с наличием потенциально опасных МВКМ или дублированием лекарств одного класса

Fig. 3. Off-label antipsychotics prescription association with «major» potentially dangerous drug interactions and prescriptions with duplicates drug classes.

Pearson's chi-squared test (χ^2) was used. The analysis included only patients with off-label antipsychotics prescription with or without «major» potentially dangerous drug interactions or prescriptions with duplicates drug classes

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска развития НР

Table 3. Logistic regression analysis of adverse drug reactions (ADR) risk factors

Ковариаты	ОШ	95% ДИ	р	
Факт любой НР				
Возраст	1,143	1,029	1,270	0,013
Факт госпитализации впервые в жизни	2,314	1,436	3,729	0,001
МВКМ	1,758	1,142	2,708	0,01
Назначение антипсихотика «вне показаний»	0,993	0,572	1,726	0,982
Факт антипсихотик-индуцированных ЭПР				
Возраст	1,127	1,000	1,271	0,05
Факт госпитализации впервые в жизни	3,073	1,721	5,487	0,0001
МВКМ	2,121	1,311	3,430	0,002
Назначение антипсихотика «вне показаний»	0,973	0,53	1,788	0,931

$p=0,0001$) и дублирования лекарств одного класса (53,4% против 24,2%; $p=0,0001$). Результаты обобщены на рис. 3.

Оценка вклада назначения антипсихотиков «вне показаний» в риск развития НР. В результате проведенного логистического регрессионного анализа не было подтверждено, что применение антипсихотиков «вне показаний» является значимым фактором риска развития НР (ОШ 0,994; 95% ДИ 0,572–1,726; $p=0,982$). Наиболее значимыми факторами риска являлись старший возраст (ОШ 1,143; 95% ДИ 1,029–1,271; $p=0,013$), факт госпитализации впервые (ОШ 2,315; 95% ДИ 1,437–3,729; $p=0,001$), а также наличие МВКМ (ОШ 1,759; 95% ДИ 1,142–2,708; $p=0,01$). Идентичная картина наблюдалась при регрессионном анализе, использующем в качестве зависимой переменной только факт ЭПР. Все детали отражены в табл. 3.

Обсуждение. В результате проведенного анализа мы установили, что назначение психотропных лекарств «вне показаний» не увеличивает риск развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом.

Однако наличие назначений «вне показаний» у пациентов сочеталось со значимыми различиями некоторых параметров, и это нуждается в пояснении.

Пациенты, у которых отмечено назначение антипсихотиков «вне показаний», чаще были младше по возрасту. Это логично, так как в нашем исследовании учитывалось назначение «вне показаний» конкретно по возрастному признаку. Следовательно, пациенты более старшего возраста реже попадали под ограничения инструкции по применению препарата. Мы сомневаемся, что младший возраст пациента приводил к тому, чтобы использовать антипсихотики «вне показаний» чаще. Интересным является факт, что мальчикам антипсихотики чаще назначались «вне показаний». Данная находка может быть объяснена тем, что пациенты мужского пола вызывали у врача меньше опасений в плане переносимости лекарства. Но это является нашим предположением, установить реальные мотивы не представляется возможным.

Длительность госпитализации у пациентов, которым было сделано назначение антипсихотика «вне показаний», была выше. Это может быть объяснено тем, что пациенту производилась замена изначально назначенного лекарства на другое. После замены лекарства требуется наблюдение за эффективностью и безопасностью нового препарата, что ведет к увеличению срока пребывания в больнице. После замены лекарства «вне показаний» назначаются относительно чаще, это подтверждается на примере антипсихотиков: каждый четвертый новый назначенный антипсихотик применялся «вне показаний». Другая особенность пациентов с применением антипсихотиков «вне показаний» — признаки нерациональной фармакотерапии. Нерациональное использование лекарств в данном случае выражается в наличии потенциально опасных МВКМ и дублировании препара-

тов одного класса. Таким образом, применение препаратов «вне показаний» в нашем исследовании сочеталось с менее рациональной фармакотерапией. Дублирование антипсихотиков можно объяснить тем, что антипсихотик «вне показаний» чаще применялся в качестве второго (это означало одновременное применение двух антипсихотиков). Но опасные межлекарственные взаимодействия не могут быть объяснены подобным образом. Следовательно, применение антипсихотиков «вне показаний» действительно характерно для подростков при неэффективности первой линии терапии. В таких случаях чаще применяются комбинации лекарств и выше риск появления нерациональных сочетаний в листе назначений.

Анализ доз показал, что более высокая поддерживающая доза первого назначенного антипсихотика была характерна для его применения «вне показаний». Поддерживающая доза обычно значимо ниже при плохой переносимости лекарства. Следовательно, можно косвенно судить о лучшей переносимости антипсихотика, назначенного «вне показаний» по возрастному признаку. Это наблюдение говорит в поддержку главного вывода нашего исследования: применение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку не ухудшает прогноз пациента.

Регрессионный анализ не подтвердил значимость назначения антипсихотиков «вне показаний» как фактора риска развития НР, в том числе ЭПР. Это объясняется тем, что АПГ чаще применяются согласно инструкции, но именно они чаще вызывают ЭПР. В нашем исследовании ЭПР были наиболее часто наблюдаемыми среди всех НР, поэтому удельный вес АВГ как причины возникновения НР относительно ниже. Как видно из нашего исследования, в качестве второго и третьего антипсихотиков АВГ назначались относительно чаще, одновременно увеличивался удельный вес применяемых «вне показаний» антипсихотиков. Таким образом, риск НР у пациентов с острым психотическим эпизодом был выше при назначении антипсихотика согласно инструкции по сравнению с применением «вне показаний».

Мы можем провести сравнение полученных результатов с похожими исследованиями. Следует учесть, что сравнение довольно условно, так как в нашем исследовании представлена только одна клиническая группа — подростки с острым психотическим эпизодом. Среди них применение антипсихотиков «вне показаний» в нашем исследовании было небольшим по сравнению с проведенными ранее фармакоэпидемиологическими исследованиями. В работе К. Корно и соавт. [13] до 88% антипсихотиков назначены детям «вне показаний» по возрастному признаку. Сравнить

наши результаты с другими исследованиями затруднительно, так как назначение антипсихотиков «вне показаний» изучалось в зависимости от диагноза пациента [8, 10, 14]. Все пациенты в нашем исследовании имели показания к назначению антипсихотика, и только возраст мог быть критерием отнесения к использованию «вне показаний». Похожей чертой нашего и ранее проведенных исследований является то, что «вне показаний» детям чаще назначают АВГ. В то же время наше исследование включает анализ применения АПГ, что почти отсутствует в других исследованиях [8, 10, 14]. Использование АПГ актуально для России и некоторых других стран Европы. Преимуществом АПГ являются именно низкие возрастные ограничения по применению у детей [16].

В настоящем исследовании проявляются региональные особенности и традиции назначения антипсихотиков подросткам в условиях психиатрической больницы. Первой линией терапии, как следует из проведенного анализа, обычно являются АПГ. Назначение антипсихотика «вне показаний» чаще происходит после установления неэффективности или плохой переносимости первой линии терапии. Таким образом, у данной группы пациентов назначение антипсихотиков «вне показаний» не является потенциально опасным.

Ограничения. В настоящем исследовании мы не оценивали связь между назначением конкретного антипсихотика и развитием НР по причине ретроспективного дизайна. Мы продемонстрировали частоту развития НР в зависимости от наличия или отсутствия применения антипсихотиков «вне показаний». В медицинской документации не всегда содержались подробные сведения о наличии НР, поэтому, вероятно, число случаев непереносимости среди пациентов больше. В медицинской документации не проводился мониторинг массы тела пациентов, что исключает ретроспективную оценку метаболических нарушений.

Заключение. В проведенном исследовании мы не установили влияния применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку на увеличение риска развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом. Напротив, использование АПГ чаще приводило к наличию НР, при этом антипсихотик назначался согласно инструкции.

В то же время применение антипсихотиков «вне показаний» сочеталось с учащением дублирования назначений лекарств одного класса и потенциально опасных МКМ. Следовательно, подростки с острым психотическим эпизодом, которым назначен антипсихотик «вне показаний», нуждаются в более частом мониторинге безопасности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Oct 8;8(11):303-18. doi: 10.1177/2045125318781475. eCollection 2018 Nov.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Feb;65(1):3-19. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02168.x
- Gründer G, Heinze M, Cordes J, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):717-29. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00085-7. Epub 2016 Jun 2.
- Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Dec;21(6):517-35. doi: 10.1089/cap.2011.0015. Epub 2011 Dec 13.

5. Dinnissen M, Dietrich A, van der Molen JH, et al. Prescribing antipsychotics in child and adolescent psychiatry: guideline adherence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Dec;29(12):1717-27. doi: 10.1007/s00787-020-01488-6. Epub 2020 Feb 12.
6. Baeza I, De La Serna E, Calvo-Escalona R, et al. Antipsychotic use in children and adolescents: A 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Oct;34(5):613-9. doi: 10.1097/JCP.0000000000000190
7. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 11;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166. eCollection 2015.
8. Sohn M, Moga DC, Blumenschein K, et al. National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(23):e3784. doi: 10.1097/MD.00000000000003784
9. Kaguelidou F, Holstiege J, Schink T, et al. Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Apr 20;29:e117. doi: 10.1017/S2045796020000293
10. Varimo E, Saastamoinen LK, Rättö H, et al. New Users of Antipsychotics Among Children and Adolescents in 2008–2017: A Nationwide Register Study. *Front Psychiatry*. 2020 Apr 24;11:316. doi: 10.3389/fpsy.2020.00316. eCollection 2020.
11. Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry*. 2012 Dec;57(12):717-21. doi: 10.1177/070674371205701202
12. Kostev K, Osina G, Konrad M. Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia. *Hear Mind*. 2019;3(4):161.
13. Kornø K, Aagaard L. Off-label prescribing of antipsychotics in a Danish child and adolescent mental health center: A register-based study. *J Res Pharm Pract*. Oct-Dec 2018;7(4):205-9. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_42
14. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Apr;26(4):413-20. doi: 10.1007/s00787-016-0905-7. Epub 2016 Sep 13.
15. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and Risks of Antipsychotic Off-Label Use in Children and Adolescents in Germany between 2004 and 2011. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Nov;27(9):806-13. doi: 10.1089/cap.2016.0202. Epub 2017 Jun 15.
16. Russian Government Registry of Drugs. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed 01.09.2020).
17. Lee J-H, Byon H-J, Choi S, et al. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. *J Korean Med Sci*. 2018 Jul 19;33(37):e227. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e227. eCollection 2018 Sep 10.
18. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Nov;26(11):1395-402. doi: 10.1002/pds.4289. Epub 2017 Aug 24.
19. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.
20. Drugs interaction checker. Available from: <https://drugs.com/>
21. Landrigan CP, Stockwell D, Toomey SL, et al. Performance of the Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) Tool. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6):e20154076. doi: 10.1542/peds.2015-4076
22. Classen DC, Resar R, Griffin F, et al. «Global trigger tool» shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*. 2011 Apr;30(4):581-9. doi: 10.1377/hlthaff.2011.0190

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.03.2021/26.04.2021/28.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-75-00046. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was financially supported by Russian Science Foundation, project № 18-75-00046. 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.

Ивашенко Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>

Буромская Н.И. <https://orcid.org/0000-0003-0991-4960>

Малахова А.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8103-8312>

Савченко Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-2411-3494>

Шевченко Ю.С. <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>

Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью

Шагбазян А.Э., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р.

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

Пациенты с первичной головной болью склонны к частому бесконтрольному приему анальгетиков, что может приводить к формированию медикаментозно-индуцированной головной боли (МИГБ). Одной из наиболее доступных и эффективных стратегий ее профилактики является информирование пациентов о потенциальной опасности ее развития. Для этого проводятся обучающие программы («школы»).

Цель исследования — оценить эффективность обучающих программ в ведении пациентов с МИГБ и профилактике ее рецидивов.

Пациенты и методы. В течение 12 мес наблюдались 120 пациентов (12 мужчин и 108 женщин, средний возраст мужчин — $46,3 \pm 3,54$ года, женщин — $41,3 \pm 9,5$ года) с первичной головной болью и МИГБ. В зависимости от диагноза пациентов разделяли на две группы: группа I ($n=44$) — пациенты с хроническими формами первичной головной боли без МИГБ, группа II ($n=76$) — пациенты с хроническими формами первичной головной боли и МИГБ. Затем методом рандомизации в каждой группе пациентов разделяли на подгруппы в зависимости от получаемой терапии. Наблюдение пациентов проводилось в динамике: повторные осмотры и анкетирование через 1, 3 и 12 мес. Также пациенты вели дневник головной боли. В тех подгруппах, где предусматривалось применение обучающих программ, была проведена образовательная школа, разработанная для данного исследования.

Результаты и обсуждение. В подгруппах, в которых наряду с медикаментозным лечением проводились обучающие программы в отношении головной боли, индексы влияния на качество жизни и трудоспособность (HALT, HIT-6) статистически значимо ($p < 0,05$) снизились через 12 мес от начала лечения, в отличие от подгрупп без образовательных программ. За период наблюдения удовлетворенность лечением у пациентов увеличилась в среднем в 1,75 раза (по сравнению с началом исследования) в подгруппах, где проводилась школа. Финансовые расходы в период 12 мес наблюдения за пациентами снизились в 7 раз вследствие того, что большинство пациентов перестали принимать лекарственные средства для купирования головной боли.

Заключение. Информационно-образовательные программы являются неотъемлемой частью ведения пациентов с МИГБ.

Ключевые слова: хроническая первичная головная боль; мигрень; головная боль напряжения; медикаментозно-индуцированная головная боль; обучающие программы в ведении пациентов с хроническими головными болями.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Шагбазян АЭ, Ковальчук НА, Табеева ГР. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):27–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33

Role of educational programs in management of patients with medication-overuse headache

Shagbazyan A.E., Kovalchuk N.A., Tabeeva G.R.

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 St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Patients with primary headaches are prone to frequent uncontrolled use of analgesics, leading to medication-overuse headache (MOH). One of the most accessible and effective strategies for its prevention is informing patients about the potential danger of its development. For this, training programs («schools») are conducted.

Objective: to evaluate the effectiveness of educational programs in management of patients with MOH and its prevention.

Patients and methods. We included 120 patients (12 men and 108 women, mean age: men — 46.3 ± 3.54 years, women — 41.3 ± 9.5 years) with primary headache and MOH. The follow-up period was 12 months. First, patients were divided into two groups depending on the clinical diagnosis: group I ($n=44$) — patients with chronic primary headaches without MOH, group II ($n=76$) — patients with chronic primary headaches and MOH. Then, patients in each group were randomized into subgroups depending on the prescribed therapy. All participants underwent repeated clinical examinations and questionnaires assessment at 1-, 3- and 12-months follow-ups. In addition, all patients kept a headache diary. An educational «school» developed for this study was held in those subgroups where educational programs were specified.

Results and discussion. We observed a significant decrease in mean Headache-Attributed Lost Time (HALT) and Headache Impact Test (HIT-6) scores ($p < 0,05$) at 12-months follow-up in subgroups where headache educational programs were combined with drug therapy, compared to the subgroups without educational programs. At the end of follow-up, we found a mean 1.75-fold increase in patients' treatment satisfaction (compared to baseline) in the subgroups where the «school» was held. Financial costs during the 12-month follow-up period for patients decreased by seven times because most patients stopped taking medications to relieve headaches.

Conclusion. Information and educational programs are an integral part of the management of patients with MOH.

Keywords: chronic primary headache; migraine; tension type headache; medication-overuse headache; educational programs in management of patients with chronic headache.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Shagbazyan AE, Kovalchuk NA, Tabeeva GR. Role of educational programs in management of patients with medication-overuse headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):27–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33

Распространенность хронической мигрени среди взрослого населения составляет примерно 1–4% [1, 2], а хронической головной боли напряжения (ГБН) — около 2,2% [3]. Приблизительно в 25–50% случаев развивается медикаментозно-индуцированная головная боль (МИГБ), распространенность которой в популяции составляет 1% [4]. МИГБ у пациентов с мигренью и ГБН является самостоятельной причиной тяжелой дезадаптации [5]. Ведение пациентов с МИГБ представляет собой трудную задачу ввиду отсутствия разработанных клинических рекомендаций, рандомизированных клинических исследований эффективности фармакотерапии, а также в связи с высокой частотой рецидивов даже при эффективном лечении пациентов [6]. В общем комплексе терапевтических подходов на сегодняшний день отмена или ограничение приема симптоматических средств для купирования головной боли и профилактическая фармакотерапия являются общепринятыми стратегиями. Между тем клинические наблюдения демонстрируют, что характерная особенность пациентов с МИГБ — хронический ежедневный паттерн течения головной боли в тесной сопряженности с коморбидными психическими расстройствами тревожно-депрессивного спектра [7], что подчас требует коррекции. Высокая частота повторных случаев злоупотребления анальгетиками, низкая приверженность профилактической терапии — характерные тенденции течения заболевания. Все это в целом требует постоянного наблюдения за пациентами, применения поведенческих стратегий с целью повышения их ответственности за результаты лечения. С этой точки зрения особое значение приобретает разработка образовательных программ, имеющих целью повышение осведомленности пациентов о причинах и закономерностях развития заболевания, а также о приоритетных поведенческих и терапевтических стратегиях и их роли в долгосрочном прогнозе течения заболевания.

Существуют различные современные нефармакологические стратегии ведения пациентов с МИГБ, состоящие из нескольких компонентов:

1. Когнитивно-поведенческий компонент, направленный на изменение поведения и убеждений, связанных с головной болью (включая когнитивно-поведенческую терапию и/или терапию стресс-менеджмента, тренинг по управлению триггерами).
2. Обучение пациентов, направленное на улучшение навыков и повышение уровня знаний участников и предоставление им возможности использовать эти навыки в разных аспектах своей жизни за пределами вмешательства.
3. Методы, основанные на осознанности, вовлекающие участников тренинга в саморегуляцию внимания путем повышения осведомленности и принятия мыслей, чувств и физических ощущений.

4. Тренировка на расслабление, направленная на повышение контроля пациентов над физиологическими реакциями в ответ на головную боль, снижение симпатического возбуждения, стресса и тревоги.

Цель нашего исследования — оценить эффективность обучающих программ в ведении пациентов с МИГБ и профилактике ее рецидивов.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов с первичной головной болью и МИГБ. В начале исследования были проведены опрос, клинический, неврологический и невроортопедический осмотры. Пациенты в зависимости от диагноза были разделены на две группы: группа I (n=44) — пациенты с хроническими формами первичной головной боли без МИГБ, группа II (n=76) — пациенты с хроническими формами первичной головной боли и МИГБ. Затем методом случайной рандомизации в каждой группе пациенты разделялись на подгруппы. Группа I (пациенты с хроническими формами первичных головных болей) подразделялась на подгруппы IA (n=18; пациенты получали только общепринятые схемы профилактической терапии) и IB (n=26; пациенты получали общепринятые схемы профилактической терапии в сочетании с обучающими программами). Группа II (пациенты с хроническими формами первичной головной боли и МИГБ) подразделялась на подгруппы IIA (n=20; пациенты получали только общепринятую схему профилактической терапии), IIB (n=29; пациенты получали общепринятые схемы профилактической терапии в сочетании с обучающими программами) и IIC (n=27; пациенты получали детоксикационную терапию в сочетании с общепринятой схемой профилактической терапии и проведением обучающих программ).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 60 лет; установленный диагноз (хроническая ГБН, хроническая мигрень, головная боль, обусловленная избыточным применением простых и комбинированных анальгетиков, триптанов, эрготаминов).

Далее проводилась оценка эмоционально-личностных черт пациентов с помощью опросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom checklist-90-revised, Scl-90-r). Влияние головной боли оценивалось по нескольким критериям: для оценки интенсивности головной боли применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ); влияние на качество жизни, трудоспособность, повседневную активность пациентов оценивалось с использованием индекса «Время, потерянное из-за головной боли» (Headache-attributed lost time, HALT) и Индекса влияния головной боли (Headache Impact Test 6, HIT-6). Анальгетические препараты, принимаемые респондентами, были разделены на фармакологические группы и сравнивались по частоте использования. Важно учитывать, что некоторые паци-

енты принимали анальгетические препараты сразу нескольких групп. Анализ финансовых расходов на лекарственные препараты включал затраты на момент начала исследования и через 12 мес.

В течение 12 мес наблюдались 120 пациентов (12 мужчин и 108 женщин, средний возраст у мужчин — $46,3 \pm 3,54$ года, среди женщин — $41,3 \pm 9,5$ года) с первичной головной болью и МИГБ. Около 57% больных имели высшее образование, у остальных было среднее образование. Работали на момент проведения исследования 63% обследуемых. Пациенты в целом характеризовались высокой длительностью заболевания (у мужчин — $24,6 \pm 5,5$ года, у женщин — $13,5 \pm 4,5$ года). Была выявлена средняя интенсивность головной боли по ВАШ: у мужчин — 6–8 баллов, у женщин — 5–7 баллов. Также анализировалось количество дней с головной болью в месяц: у мужчин — $15,5 \pm 3,5$ дня, а у женщин — $19,3 \pm 4,5$ дня.

Большинство пациентов, у которых присутствует МИГБ, имели два типа первичной головной боли — ГБН и мигрень. Также было выявлено, что у пациентов только с мигренью МИГБ встречается чаще, чем у пациентов только с ГБН. Учитывая высокую коморбидность МИГБ, мы также проанализировали данные о сопутствующих заболеваниях. У 50% пациентов были болевые синдромы в области спины в стадии ремиссии, у 35% — гипертоническая болезнь, у 10% — хронический гастрит в стадии ремиссии. У одного пациента имелась болезнь Паркинсона.

Наблюдение пациентов проводилось в динамике: повторные осмотры и анкетирование через 1, 3 и 12 мес. Также пациенты вели дневник головной боли. В тех подгруппах, где предусматривалось применение обучающих программ, была проведена образовательная школа, разработанная в целях данного исследования. Одно занятие образовательной школы посетили 120 пациентов, два занятия — 85 пациентов, три занятия — 65 пациентов, четыре занятия — 44 пациента.

Содержание обучающей программы для пациентов с МИГБ. Обучающая программа представляла собой цикл занятий, разделенный на модули. Длительность занятий составляла от 40 до 60 мин плюс 15–20 мин обсуждения. Разработка данных модулей основывалась на результатах предварительного анкетирования пациентов, которые отвечали на вопросы, касающиеся необходимости получения различных видов информации о природе, клинических проявлениях, способах лечения и последствиях различных форм головной боли.

Модуль 1. Вводная часть: основные формы головной боли, причины, диагностика, распространенность и патофизиология головной боли. В данном модуле содержалась информация о причинах головной боли, о часто встречающихся и редких ее формах, о механизмах возникновения, клинических проявлениях и вариантах течения первичной головной боли. Пациенты получали информацию о доброкачественности, факторах риска, о приоритетных методах диагностики и возможностях лечения первичной головной боли.

Модуль 2. Мигрень: основные формы, этиология, патогенез, клинические проявления, стадии приступа мигрени, редкие формы мигрени, осложнения мигрени, современные методы лечения. На занятии более подробно обсуждались формы мигрени, закономерности формирования фаз приступа мигрени. Пациенты получали информацию о том, как правильно купировать приступ мигрени, какие осложнения

и редкие формы мигрени существуют, что такое аура мигрени и какие виды ауры бывают.

Модуль 3. МИГБ. Предоставлялась информация о МИГБ, о причинах, приводящих к данному типу головной боли, о факторах риска и методах лечения. Давались рекомендации по отмене «виновного» препарата, обсуждались «синдром отмены», прогноз заболевания и целесообразность одномоментной отмены обезболивающего препарата.

Модуль 4. Варианты лечения головной боли. Лекарственные методы лечения головной боли: механизмы действия препаратов, их эффекты, правила приема препаратов, профилактическая терапия. Нелекарственные методы лечения головной боли. Образ жизни и головная боль. На данном занятии пациенты получали информацию о современных лекарственных методах лечения головной боли, о механизмах действия препаратов, об эффективности лекарственных средств, о том, как правильно принимать препараты. Также предоставлялись сведения о профилактическом лечении головной боли, рассказывалось, какие нелекарственные методы лечения показаны для лечения головной боли. Особое внимание уделялось изменению образа жизни пациента (культуры питания, труда, отдыха и сна) в связи с заболеванием, улучшению здоровья в целом.

Методы статистического анализа. Применялись методы описательной и сравнительной статистики. При анализе количественных переменных вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение (σ), минимальное и максимальное значения, а при анализе качественных переменных — частоту и долю (%) от общего числа. Статистический анализ осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS 11.5 для Windows. Также с помощью SPSS рассчитывали точные величины соответствующей значимой вероятности (p) и значимые различия средних арифметических.

Результаты. Анализ средней интенсивности головной боли показал, что пациенты исходно характеризовались достаточно высокой максимальной интенсивностью боли в приступах (I группа — $5,62 \pm 0,42$ балла по ВАШ, II группа — $6,04 \pm 0,48$ балла по ВАШ). В процессе наблюдения отмечалось снижение этого показателя, и через 12 мес терапии средняя интенсивность боли снизилась и составила в I группе $3,20 \pm 0,23$ балла, во II группе — $3,97 \pm 0,42$ балла ($p < 0,001$). В подгруппах с применением «школы» отмечалось снижение интенсивности боли через 12 мес, которое составило в подгруппе IB $2,20 \pm 0,25$ балла, в подгруппе IIB — $2,95 \pm 0,42$ балла, в подгруппе IIC — $2,83 \pm 0,33$ балла ($p < 0,001$).

В исследовании проводилось сопоставление групп по частоте приема различных видов анальгетических препаратов (табл. 1). При интерпретации результатов важно учитывать, что некоторые пациенты принимали анальгетические препараты сразу нескольких групп.

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по частоте приема различных препаратов.

Нами был проведен анализ финансовых расходов пациентов на лекарственные препараты от головной боли. На рис. 1 представлена динамика затрат на начало исследования и через 12 мес наблюдения.

Число участников, которые перестали нести финансовые расходы на средства для купирования головной боли, увеличилось в 7 раз (в начале исследования — 6,7%, через

Таблица 1. Частота приема различных видов анальгетических препаратов в исследуемых подгруппах, %
Table 1. Frequency of various types of analgesics administration in the studied subgroups, %

Показатель	Подгруппы				
	IA (n=18)	IB (n=26)	IIA (n=20)	IIIB (n=29)	IIIC (n=27)
Нестероидные противовоспалительные препараты	29	38	28	25	31
Триптаны	48	51	64	65	69
Комбинированные препараты	39	44	49	46	45

12 мес — 46,7%). Больше 10 000 руб. в начале исследования тратили 13,3% участников, через 12 мес их доля уменьшилась в 4 раза (3,3%). От 5000 до 9999 руб. тратили в начале исследования 16,7%, через 12 мес — 6,7%. От 1000 до 4999 руб. тратили в начале исследования 16,7%, а через 12 мес — 10% пациентов. Что касается расходов от 500 до 999 руб., по ним не отмечается разницы в начале исследования и через 12 мес (13,3%). Расходы от 10 до 499 руб. в начале исследования отмечались у 33,3%, через 12 мес — у 20% больных.

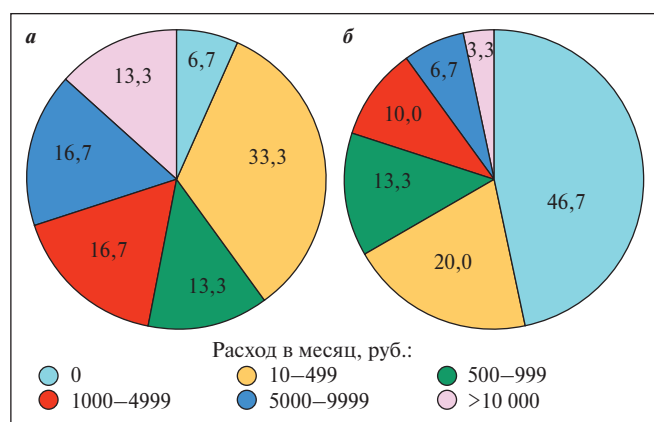


Рис. 1. Финансовые расходы на средства для купирования головной боли в начале исследования (a) и через 12 мес наблюдения (b), %

Fig. 1. Financial costs of medications to relieve headaches at baseline (a) and 12-months follow-up (b), %

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

Таблица 2. Оценка влияния головной боли на качество жизни по показателю HALT, исходно и через 12 мес наблюдения, $M \pm \sigma$

Table 2. Assessment of the impact of headache on the quality of life using HALT at baseline and 12-months follow-up, $M \pm \sigma$

Показатель	Подгруппы				
	IA (n=18)	IB (n=26)	IIA (n=20)	IIIB (n=29)	IIIC (n=27)
Индекс HALT: исходно	22,93±14,56	22,44±13,68	22,22±15,55	22,23±15,53	22,36±14,76
через 12 мес	19,88±13,87	13,61±12,81	20,22±12,33	13,87±13,35	12,36±12,23
Доля снижения индекса HALT, %	13,3	39,3	9	37,6	44,7
p	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Выявлено, что финансовые расходы через 12 мес наблюдения за пациентами значительно снизились. Это было связано с тем, что большинство пациентов перестали принимать лекарственные средства от головной боли. Так, среднее потребление анальгетиков к 12-му месяцу наблюдения снизилось с 29 терапевтических доз до 5,6. Опрос пациентов о том, кто рекомендовал им принимать данное лекарственное средство от головной боли, показал, что в большинстве случаев (41,1%) рекомендации пациенты получили от врача-невролога, около 17,9% пациентов получили рекомендацию от терапевта. Одинаковое количество пациентов (по 11,7%) получили рекомендации от знакомых и из сведений рекламного характера; 17,6% пациентов указали, что получили информацию из других источников.

При оценке влияния головной боли на качество жизни и трудоспособность, выполненной с использованием индекса HALT, в начале исследования среднее значение показателя во всех группах соответствует 22, что расценивается как сильное воздействие головной боли на жизнь. При контрольном опросе через 12 мес наименьшее снижение индекса наблюдалось в подгруппах без проведения обучающей программы. В подгруппах, где пациенты получали информацию в виде обучающих программ, индекс HALT статистически значимо снизился в подгруппе IB (на 39,3%), в подгруппе IIIB (на 37,6%), и наибольшее снижение отмечалось в подгруппе IIIC — на 44,7% по сравнению с показателями на начало исследования (табл. 2).

Таким образом, во всех группах выявлено значительное снижение трудоспособности в связи с хронической головной болью. В ходе исследования было выявлено, что в подгруппах, в которых пациенты получали информацию в виде обучающих программ, индекс нетрудоспособности в связи с головной болью HALT статистически значимо снизился в сре-

днем через 3 мес от начала исследования — на 37,52% по сравнению с показателями на начало исследования. Также было отмечено, что уже через 1 мес наблюдалась тенденция к снижению на 20,82%. В подгруппах же без применения обучающих программ отмечалось снижение на 10,53%.

Оценка влияния головной боли на повседневную активность по индексу HIT-6 в начале исследования была представлена высокими показателями: подгруппа IA — 58,83; IB — 65,62; IIA — 66,62; IIB — 64,52; IIC — 67,33. Через 12 мес показатели в подгруппах составляли: подгруппа IA — 57,89; IB — 54,32; IIA — 59,91; IIB — 56,53; IIC — 56,55. Таким образом, влияние головной боли на повседневную активность пациентов больше снизилась в подгруппах, где проводилась школа головной боли (рис. 2).

Результат субъективной оценки эффекта лечения в подгруппах в начале исследования в среднем выглядел так: неудовлетворительно — 23,24%, удовлетворительно — 44,82%, хорошо — 23%, отлично — 4%. Через 12 мес субъективная оценка эффекта лечения в исследуемых подгруппах приобрела положительную динамику и в среднем составила: неудовлетворительно — 13,2%, удовлетворительно — 42,9%, хорошо — 30,6%, отлично — 10% (рис. 3).

Анализ данных показал, что удовлетворенность лечением у пациентов увеличилась (по сравнению с началом исследования): пациенты уже оценивали эффект лечения на «хорошо» и «отлично» после 12 мес в среднем в 1,75 раза чаще в подгруппах, где проводилась школа.

Обсуждение. МИГБ является наиболее тяжелой формой хронической ежедневной головной боли, которая формируется на фоне избыточного употребления препаратов для купирования приступов головной боли [8–12].

Одной из наиболее доступных и эффективных стратегий профилактики МИГБ является информирование пациентов о потенциальной опасности ее развития. С этой целью проводятся обучающие программы.

В данном исследовании выполнялась оценка эффективности обучающих программ в лечении головной боли у пациентов с первичной головной болью и МИГБ. Результаты проведенного исследования показали, что обучающие программы эффективны в отношении снижения интенсивности боли, улучшения качества жизни и уменьшения потребления обезболивающих препаратов в большей степени, чем обычное традиционное лечение. К такому выводу пришли К. Probyn и соавт. в исследовании 2017 г. [13], где был проведен анализ 16 исследований методов управления болью с помощью нефармакологических вмешательств и обучающих программ. Проводилось сопоставление эффективности этих вмешательств и традиционного лечения.

В проведенном исследовании отдельно выделен блок с информацией о модификации образа жизни при головной боли. Врачи первичного звена должны обучать пациентов правилам модификации образа жизни при мигрени и ГБН. К такому же выводу пришли в 2019 г. J. Robblee и соавт., они опубликовали статью [14] о влиянии образа жизни на мигрень и продемонстрировали целесообразность соблюдения рекомендаций для пациентов по изменению стиля жизни. Авторы пришли к выводу, что врачи должны информировать пациентов о значении поддержания ритма сна–бодрствования, физических упражнений, питания, влияния стресса, важности ведения дневника головной боли, ограничения потребления обезболивающих препаратов [14].

Исследование показало, что участники «школы» лучше справлялись с коррекцией своего образа жизни. Это позволило уменьшить интенсивность головной боли, что согласуется с данными F. Faizi и соавт. [15]. Они изучали влияние обучения коррекции образа жизни на уменьшение головной боли. Результаты исследования показали, что после обучения пациенты улучшили свой образ жизни и это позволило уменьшить головную боль и сопутствующие симптомы. Например, средний балл по ВАШ снизился до $5,20 \pm 2,3$ по сравнению с началом исследования ($7,50 \pm 1,9$; $p < 0,001$). Авторы рекомендуют проведение дальнейших ис-

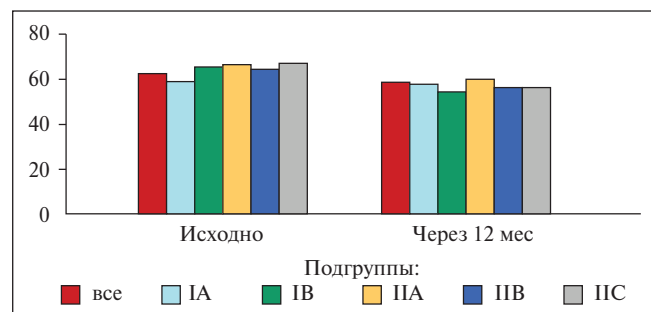


Рис. 2. Сравнение влияния головной боли на повседневную активность (по данным HIT-6) в исследуемых подгруппах в начале исследования и через 12 мес наблюдения

Fig. 2. Comparison of the impact of headache on daily activity (according to HIT-6) in the studied subgroups at baseline and 12-months follow-up

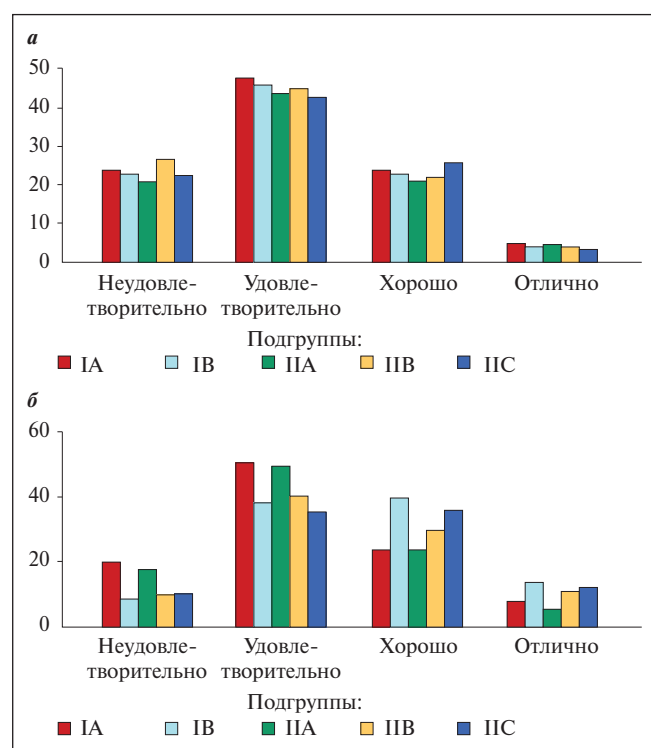


Рис. 3. Сравнение субъективной оценки эффекта лечения в начале исследования (а) и через 12 мес наблюдения (б)

Fig. 3. Comparison of subjective treatment effectivity assessment at baseline (a) and 12-months follow-up (b)

следований с более эффективным использованием имеющихся в настоящее время средств коммуникации и социальных сетей, чтобы практические исследования были более применимыми [15].

Психологический профиль пациентов с головной болью, у которых развивается МИГБ, до конца не изучен, но связь между первичной головной болью и личностью является предметом интереса уже в течение многих лет [19–25]. В проведенном исследовании детально выделена информация об эффективности психологических методов лечения головной боли, что согласуется с данными других авторов. В метаанализе, опубликованном в 2019 г., среди 12 773 идентифицированных статей было найдено 27 публикаций с результатами рандомизированных клинических испытаний об эффективности психологических методов лечения первичной головной боли. Авторы обнаружили, что психологические методы лечения эффективны в отношении самой головной боли, а не только для устранения сопутствующего психологического стресса [16].

На данный момент не разработано единого терапевтического подхода к ведению пациентов с МИГБ. Необходимость проведения детоксикационной терапии и профилактического лечения остается предметом дискуссий. Большинство специалистов считают, что в основе ведения пациентов лежит отмена лекарственных средств, вызвавших МИГБ. Существует множество вариантов детоксикационной терапии, проведение которых возможно как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Наши результаты показали, что комбинированное лечение (профилактическая терапия, детоксикация и образовательные программы) наиболее эффективно. Эти результаты согласуются с исследованием P. Rossi и соавт. [17], сравнивавших эффективность образовательных программ у пациентов с МИГБ. Проводилось сопоставление эффективности различных стратегий: 1) изолированной отмены часто потребляемого препарата; 2) лекарственной терапии (профилактическое лечение) в сочетании с образовательной программой в амбулаторных условиях; 3) комбинированного лечения (профилактическая терапия, детоксикация и образовательные программы) в стационарных условиях [17]. Основным выводом данного исследования было то, что комбинированное лечение (профилактическая терапия, детоксикация и образовательные программы) было эффективнее по сравнению с другими группами.

Метаанализ семи клинических исследований с участием 391 пациента не выявил различий между отменой препарата в условиях стационара и отменой препарата в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара в отношении уменьшения количества дней с головной болью [18]. К такому выводу пришли и мы после проведения исследования.

Самый эффективный способ предотвратить головную боль от чрезмерного употребления лекарств — это обучить пациентов целесообразно использовать обезболивающие препараты [11, 23, 26–28].

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют более высокую эффективность ведения пациентов с МИГБ при применении стратегии обучения пациента. Информационно-образовательные программы являются неотъемлемой частью комплексного подхода к ведению пациентов с первичной головной болью и МИГБ. Основными целями их проведения являются информирование пациентов о проблеме головной боли, повышение комплаентности пациентов, установление партнерских взаимоотношений «доктор — пациент», соблюдение пациентами медицинских рекомендаций, информирование о потенциальной опасности развития МИГБ, обучение использованию фармакологических способов лечения головной боли.

Исходя из нашего исследования, предполагается, что информацию необходимо предоставлять пациенту поэтапно, в течение нескольких занятий, так как это позволяет разделить объем материала на части для более эффективного усвоения пациентами информации, а также давать им задания для закрепления материала и формулировки возможных вопросов. В структуру модулей информационно-образовательных программ должна входить информация по проблеме головной боли (основные формы головной боли, этиология, механизм возникновения, прогноз заболевания), о триггерах и методах их контроля, о современных лекарственных методах терапии (современные лекарства от головной боли, частота приема, купирование приступа), о нелекарственных методах лечения (основная польза и вред отдельных методов), о целесообразности модификации образа жизни (сон, курение, алкоголь, питание, путешествия, стресс и т. д.). Необходимо предоставить в полном объеме информацию о необходимости контроля за принимаемыми для купирования головной боли анальгетиками.

Принимая во внимание высокий риск рецидива МИГБ (45%), следует отметить, что в первый год отмены избыточного приема лекарственного средства актуальна профилактика рецидива МИГБ. Для этого также необходимо обучение пациентов правилам и ограничениям при использовании анальгетических препаратов. Анализ результатов нашего исследования показывает высокую терапевтическую и профилактическую эффективность информационно-образовательных программ: улучшение клинических характеристик и предотвращение возникновения МИГБ.

Заключение. На основании результатов нашего исследования можно сделать вывод, что информационно-образовательные программы являются неотъемлемой частью ведения пациентов с МИГБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buse DC, Manack AN, Fanning K. Chronic migraine prevalence, disability and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. Nov-Dec 2012;52(10):1456-70. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x. Epub 2012 Jul 25.

2. Natoli JL, Manack A, Lipton RB, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):599-609. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
3. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type

headache. *JAMA*. 1998 Feb 4;279(5):381-3. doi: 10.1001/jama.279.5.381

4. Lu SR, Fuh JL, Chen WT, et al. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001 Dec;21(10):980-6. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00294.x

5. Global, regional and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol.* 2017 Nov;16(11):877–97. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5. Epub 2017 Sep 17.
6. Louter MA, Robbins MS, Terwindt GM. Medication overuse headache: an ongoing debate. *Neurology.* 2017 Sep 19;89(12):1206–7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004374. Epub 2017 Aug 18.
7. Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache.* 2008 Jul;48(7):1026–36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00999.x. Epub 2007 Dec 11.
8. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics. *Headache.* 2003 Mar;43(3):179–90. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03041.x
9. Martins SS, Gorelick DA. Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorder or schizophrenia in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend.* 2011;119:28–36.
10. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2005 Jul;25(7):519–22. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00910.x
11. Vandebussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain.* 2018 Jul 13;19(1):50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x
12. Patel S, Achana F, Carnes D, et al. Usual care and a self-management support programme versus usual care and a relaxation programme for people living with chronic headache disorders: a randomised controlled trial protocol (CHESS). *BMJ Open.* 2020 Apr 12;10(4):e033520. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033520
13. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open.* 2017 Aug 11;7(8):e016670. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016670
14. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Cleveland Clin J Med.* 2019 Nov;86(11):741–9. doi: 10.3949/ccjm.86a.19009
15. Faizi F, Tavallaei A, Rahimi A, Saghafinia M. Management of Chronic Daily Headache and Psychiatric Co-Morbidities by Lifestyle Modification: Participatory Action Research Combining New Communication Media. *Anesth Pain Med.* 2017 Jan 23;7(2):e42782. doi: 10.5812/aapm.42782. eCollection 2017 Apr.
16. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2019 Feb 14;20(1):17. doi: 10.1186/s10194-019-0965-4
17. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain.* 2013 Feb 8;14(1):10. doi: 10.1186/1129-2377-14-10
18. Goffau MJ, Klaver AR, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2017 Jun;118(6):615–27. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.005. Epub 2016 Dec 20.
19. Krause SJ, Stillman MJ, Tepper DE, Zajac D. A prospective cohort study of outpatient interdisciplinary rehabilitation of chronic headache patients. *Headache.* 2017 Mar;57(3):428–40. doi: 10.1111/head.13020. Epub 2017 Jan 27.
20. Mose LS, Pedersen S, Debrabant B, et al. The role of personality, disability and physical activity in the development of medication-overuse headache: a prospective observational study. *J Headache Pain.* 2018 May 25;19(1):39. doi: 10.1186/s10194-018-0863-1
21. Costa PT Jr, McCrae RR. Domains and facets: hierarchical personality assessment using the revised NEO personality inventory. *J Pers Assess.* 1995 Feb;64(1):21–50. doi: 10.1207/s15327752jpa6401_2
22. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, et al. MMPI personality profiles in patients with primary chronic daily headache: a case-control study. *Neurol Sci.* 2003 Oct;24(3):103–10. doi: 10.1007/s10072-003-0094-2
23. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain.* 2012 Jan;153(1):56–61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018. Epub 2011 Oct 22.
24. Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH, Jensen RH. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia.* 2016 Jan;36(1):15–28. doi: 10.1177/0333102415578430. Epub 2015 Mar 24.
25. Narin SO, Pinar L, Erbas D, et al. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clin Rehabil.* 2003 Sep;17(6):624–30. doi: 10.1191/0269215503cr6570a
26. Fritsche G, Frettlöh J, Huppe M, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain.* 2010 Nov;151(2):404–13. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.032. Epub 2010 Aug 30.
27. Diener HC, Holle D, Dresler T, Gaul C. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents. *J Dtsch Arztebl Int.* 2018 Jun 1;115(22):365–70. doi: 10.3238/arztebl.2018.0365
28. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol.* 2019 Sep;18(9):891–902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2. Epub 2019 Jun 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.02.2021/10.04.2021/15.04.2021

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.

Шарбазян А.Э. <https://orcid.org/0000-0003-2561-5944>
Ковальчук Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема)

Локшина А.Б.¹, Захаров В.В.¹, Гришина Д.А.¹, Коберская Н.Н.^{1,2}, Мхитарян Э.А.², Посохов С.И.¹, Яхно Н.Н.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Российский геронтологический

научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Своевременная диагностика и оптимальное ведение пациентов с недементными когнитивными нарушениями (КН) потенциально могут снизить риск развития деменции. Проведено исследование особенностей синдрома умеренных КН (УКН) при неврологических заболеваниях на основе анализа работы специализированного амбулаторного приема.

Цель исследования — анализ клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик синдрома УКН в российской популяции в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы. Обследованы 515 пациентов (209 мужчин и 306 женщин, средний возраст — $71,2 \pm 8,0$ года), обратившихся с жалобами на нарушения памяти и/или других когнитивных функций. Контрольную группу здоровых испытуемых составили 70 человек (25 мужчин и 45 женщин, средний возраст — $69,5 \pm 5,71$ года), которые не предъявляли когнитивных жалоб и не страдали заболеваниями центральной нервной системы или психическими расстройствами. Использовались диагностические критерии умеренного нейрокогнитивного расстройства по DSM-V. Проводилось расширенное нейропсихологическое тестирование с качественной и количественной оценкой полученных результатов, у 29,13% пациентов — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Результаты и обсуждение. У обследованных пациентов выявлялись следующие типы УКН: монофункциональный неамнестический (МФНАТ) — 1,2%, монофункциональный амнестический (МФАТ) — 12,6%, полифункциональный амнестический (ПФАТ) — 22,9%, полифункциональный неамнестический (ПФНАТ) — 63,3%. При ПФНАТ преобладали нарушения управляющих функций и внимания, при ПФАТ — управляющих функций, внимания и памяти. Сердечно-сосудистые факторы риска и признаки сосудистой лейкоэнцефалопатии по данным МРТ чаще отмечались при ПФНАТ и ПФАТ.

Заключение. Клинико-нейропсихологический анализ позволяет сделать обоснованное предположение о природе КН еще до развития деменции. В российской популяции значимую роль в развитии синдрома УКН играет цереброваскулярная недостаточность.

Ключевые слова: недементные когнитивные нарушения; синдром умеренных когнитивных нарушений; неврологические заболевания.

Контакты: Анастасия Борисовна Локшина; aloksh@mail.ru

Для ссылки: Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):34–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41

Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis)

Lokshina A.B.¹, Zakharov V.V.¹, Grishina D.A.¹, Koberskaya N.N.^{1,2}, Mkhitarян E.A.², Posohov S.I.¹, Yakhno N.N.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

Timely diagnosis and optimal management of patients with cognitive impairment (CI) without dementia can potentially reduce the risk of their progression to dementia. In our study, we assessed the features of mild CI (MCI) syndrome in patients with neurological disorders based on the specialized outpatient service data analysis.

Objective: to analyze clinical, neuropsychological, and neuroimaging characteristics of MCI syndrome in the Russian population in real clinical practice.

Patients and methods. We enrolled 515 patients (209 men and 306 women, mean age — 71.2 ± 8.0 years) with memory and/or other cognitive complaints. Seventy healthy volunteers (25 men and 45 women, mean age — 69.5 ± 5.71 years) without cognitive complaints and central nervous system or mental disorders were enrolled in the control group. DSM-V diagnostic criteria for mild neurocognitive disorder were used. Participants underwent comprehensive neuropsychological testing with a qualitative and quantitative assessment of the results. In some of them (29.13%), brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed.

Results and discussion. The following types of MCI were identified in study participants: monofunctional non-amnestic type (MFNAT) — 1.2%, monofunctional amnestic type (MFAT) — 12.6%, polyfunctional amnestic type (PFAT) — 22.9%, polyfunctional non-amnestic type (PFNAT) — 63.3%. We found a higher prevalence of executive dysfunction and attention deficit in PFNAT, and executive dysfunction, atten-

tion deficit, and memory decline in PFAT. Cardiovascular risk factors and signs of vascular leukoencephalopathy on MRI were more frequently observed in PFNAT and PFAT.

Conclusion. The clinical and neuropsychological analysis allows us to assume the pathophysiology of CI before the development of dementia. In the Russian population, cerebrovascular insufficiency plays a significant role in the development of MCI syndrome.

Keywords: cognitive impairment without dementia; mild cognitive impairment; neurological disorders.

Contact: Anastasiya Borisovna Lokshina; aloksh@mail.ru

For reference: Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41

Оптимизация ранней диагностики прогрессирующих церебральных заболеваний требует внимательного изучения количественных и качественных особенностей начальных проявлений когнитивной недостаточности. Изучение когнитивных нарушений (КН) началось с более тяжелой их формы — деменции, поскольку такие пациенты чаще попадали в поле зрения неврологов и психиатров. По статистике, от 3 до 20% лиц старше 65 лет имеют тяжелые КН в виде деменции. В большинстве случаев деменции предшествуют недементные КН, не приводящие к утрате независимости в повседневной жизни [1–19]. Своевременная диагностика недементных КН расширяет потенциальные возможности лечения, которое может отсрочить (или даже предотвратить) наступление профессиональной и социальной дезадаптации. Согласно общепринятым представлениям, к недементным КН относятся субъективные, легкие и умеренные нарушения [1–4, 8, 10].

Умеренные КН (УКН) представляют собой субъективно осознаваемые и объективно подтвержденные расстройства, которые не приводят к утрате самостоятельности, но могут вызывать затруднения в наиболее сложных видах повседневной деятельности [1–3, 10, 11, 15–19]. Частота встречаемости синдрома УКН, спектр его причин, клинические особенности, закономерности прогрессирования и подходы к терапии в нашей стране изучены недостаточно. В 2004–2005 гг. в России проводилось исследование распространенности КН среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов пожилого возраста (ПРОМЕТЕЙ). Было показано, что в данной категории пациентов КН встречаются в 83% случаев, в том числе в 14% — субъективные КН, в 44% — легкие и умеренные КН и в 25% — выраженные КН [20].

Однако следует отметить, что в исследовании ПРОМЕТЕЙ использовались наиболее простые скрининговые методики, недостаточно чувствительные для диагностики недементных КН и определения стадии КН. Для обоснованной диагностики УКН международное научное сообщество рекомендует использовать клинические диагностические критерии, которые характеризуются большей чувствительностью и специфичностью. В частности, широко используются диагностические критерии умеренного (англ. mild) нейрокогнитивного расстройства Американской психиатрической ассоциации [9, 21]:

1. Небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:

- жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;

- стандартизированными нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки.

2. КН не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в комплексных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Однако повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

3. КН не обусловлены делирием.

4. КН не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

Синдром УКН является клинически гетерогенным состоянием, что отражает его нозологическую гетерогенность. Принято выделять четыре основных типа синдрома УКН [2, 11, 18, 19, 22]:

- *Монофункциональный амнестический тип.* Характеризуется изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций. В подавляющем большинстве случаев со временем трансформируется в деменцию альцгеймеровского типа.
- *Полифункциональный амнестический тип.* При данном варианте УКН отмечается одновременное страдание нескольких когнитивных функций, включая память. Как и амнестический тип УКН, данный вариант также обычно знаменует собой начальные проявления болезни Альцгеймера либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.
- *Монофункциональный неамнестический тип.* Характеризуется нарушением одной когнитивной функции: интеллекта, праксиса, гнозиса или речи. Изолированные нарушения речи могут отмечаться в дебюте первичной прогрессирующей афазии, праксиса — при кортико-базальной дегенерации, зрительного гнозиса — при задней корковой атрофии, зрительно-пространственных функций — при деменции с тельцами Леви, регуляции произвольной деятельности — при лобно-височной дегенерации.
- *Полифункциональный неамнестический тип.* Характеризуется нарушением нескольких когнитивных функций при сохранности памяти. Обычно сопутствует цереброваскулярному поражению, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и др. [2, 11, 18, 19, 22].

Таким образом, определение подтипа синдрома УКН имеет важное значение для определения этиологии КН.

Нами было проведено исследование распространенности и особенностей синдрома УКН при неврологических заболеваниях на основе анализа работы специализированного амбулаторного приема.

Целью исследования был анализ клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик синдрома УКН в российской популяции в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты клиничко-нейропсихологического обследования 515 пациентов (209 мужчин и 306 женщин) в возрасте от 43 до 89 лет (средний возраст — $71,2 \pm 8,0$ года), обратившихся с жалобами на нарушения памяти и/или других когнитивных функций. Клиничко-нейропсихологическая оценка пациентов проводилась шестью опытными специалистами по единому протоколу. Для отбора пациентов в исследование и определения степени тяжести КН и их нозологической принадлежности использовались диагностические критерии Руководства по диагностике и статистическому учёту психических заболеваний 5-го пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-V), критерии сосудистых когнитивных расстройств Международного общества сосудистых, поведенческих и когнитивных расстройств (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders, VASCOG), Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта, а также критерии болезни Альцгеймера (БА) Национального института старения и рабочей группы Ассоциации Альцгеймера (США) [9, 21, 23–27]. В контрольную группу были включены 70 человек в возрасте от 50 до 85 лет (25 мужчин и 45 женщин, средний возраст — $69,5 \pm 5,71$ года), которые не предъявляли когнитивных жалоб и не страдали заболеваниями центральной нервной системы или психическими расстройствами. Пациенты были сопоставимы с контрольной группой по возрасту, полу и уровню образования.

Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое обследование, анализировалось наличие в анамнезе артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, рассчитывался балл по Шкале Хачинского. Также всем пациентам проводилось расширенное нейропсихологическое тестирование. Последнее включало Краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), а также стандартные тесты на следующие когнитивные домены:

А. Память: тест на заучивание 12 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, тест семантических категориальных ассоциаций (семантическая память).

Б. Внимание: тест последовательного соединения цифр (англ. trail making test; часть А) тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, тест символично-цифрового кодирования.

В. Управляющие функции: Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест вербальных ассоциаций (литеральных и семантических), тест последовательного соединения цифр и букв (часть В).

Г. Практис: тест рисования часов, куба, графомоторная проба, пробы на динамический праксис из БТЛД и идеаторный праксис из КШОПС.

Д. Речь: номинативная функция — Бостонский тест называния в оригинальной модификации, пункт «число фонематических подсказок»; беглость речи — тесты литературных и семантических категориальных ассоциаций.

Е. Зрительное восприятие: Бостонский тест называния в оригинальной модификации, пункт «число категориальных подсказок» [2, 9, 10, 28].

Монофункциональный амнестический тип УКР диагностировался в том случае, если у пациента имелись отклонения от среднего показателя контрольной группы не менее чем на 1,5 стандартного отклонения (СО) хотя бы в одном из тестов домена «А», в то время как тесты, относящиеся к доменам «Б», «В», «Г», «Д» и «Е», оставались в пределах возрастной нормы.

Полифункциональный амнестический тип УКР диагностировался в том случае, если у пациента имелись отклонения от среднего показателя контрольной группы не менее чем на 1,5 СО хотя бы в одном из тестов домена «А» и по крайней мере еще в одном каком-либо тесте доменов «Б», «В», «Г», «Д» или «Е».

Монофункциональный неамнестический тип УКР диагностировался в том случае, если у пациента имелись отклонения от среднего показателя контрольной группы не менее

Таблица 1. Сравнение пациентов с синдромом УКН и контрольной группы

Table 1. Comparison of patients in the MCI and control groups

Показатель	Пациенты (n=515)	Контрольная группа (n=70)
Возраст, годы	$71,2 \pm 8,0$	$69,5 \pm 5,71$
Пол, n (%): мужчины женщины	209 (40,6) 306 (59,4)	27 (38,6) 43 (61,4)
КШОПС, суммарный балл	$26,7 \pm 2,3^{***}$	$29,25 \pm 0,81$
БТЛД, суммарный балл	$14,36 \pm 2,3^{***}$	$17,2 \pm 0,8$
Тест рисования часов	$7,91 \pm 2,1^{***}$	$9,63 \pm 0,48$
Литеральные ассоциации	$9,8 \pm 4,3^{***}$	$15,3 \pm 3,06$
Категориальные ассоциации	$11,8 \pm 4,5^{**}$	$16,7 \pm 3,0$
Тест соединения цифр (часть А)	$81,5 \pm 46,9^{***}$	$48,67 \pm 10,09$
Тест соединения цифр и букв (часть В)	$185,5 \pm 70,7^{**}$	$145,6 \pm 26,8$
Тест повторения цифр, сумма	$9,26 \pm 2,08^{**}$	$13,5 \pm 2,3$
Бостонский тест — гнозис	$35,6 \pm 4,4^{***}$	$38,9 \pm 0,9$
Бостонский тест — речь	$35,0 \pm 4,5^{**}$	$38,11 \pm 1,8$
12 слов — непосредственное воспроизведение	$10,4 \pm 1,7^{***}$	$11,87 \pm 0,39$
12 слов — отсроченное воспроизведение	$9,6 \pm 2,3^{***}$	$11,9 \pm 0,3$

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, если не указано иное.

*, **, *** — статистически значимые различия между пациентами и контрольной группой с $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$ соответственно.

чем на 1,5 СО хотя бы в одном из тестов только одного из доменов: «Б», «В», «Г», «Д» или «Е». При этом тесты домена «А» оставались в норме.

Полифункциональный неамнестический тип УКР диагностировался в том случае, если у пациента имелись отклонения от среднего показателя контрольной группы не менее чем на 1,5 СО хотя бы в одном из тестов из двух или более доменов: «Б», «В», «Г», «Д» или «Е». При этом тесты домена «А» оставались в норме.

Части пациентов (n=150) проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режимах T1, T2 и FLAIR без контрастного усиления. Выполнялась визуальная оценка выявленных при МРТ изменений с определением стадии диффузных изменений белого вещества по Шкале Fazekas [29]. Также оценивалось наличие либо отсутствие атрофии гиппокампа, посттешемических кист. Степень выраженности внутренней и наружной атрофии оценивалась по Шкале глобальной кортикальной атрофии (GCA) [29].

Для анализа статистической значимости различий между двумя выборками использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. При сравнении более чем двух групп пациентов использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Для выявления наиболее значимых переменных, дифференцирующих исследованные группы, применялся дискриминантный анализ.

Результаты. Сравнение показателей пациентов с УКР и группы контроля. При сравнении нейропсихологических показателей пациентов и лиц контрольной группы были получены значимые различия по всем использованным в исследовании тестам (табл. 1).

Распределение пациентов по типам синдрома УКН показано на рисунке. Как видно из представленных данных, монофункциональный неамнестический тип (МФНАТ) был отмечен всего у шести обследованных больных, что составило 1,2%. Среди них было пять мужчин и одна женщина в возрасте от 51 года до 66 лет (средний возраст — 57,0±5,5 года). Из-за малочисленности группы она была исключена из дальнейшей статистической обработки.

Наиболее распространенным типом синдрома УКН был полифункциональный неамнестический (ПФНАТ) — 63,3%. Монофункциональный амнестический тип (МФАТ) и полифункциональный амнестический тип (ПФАТ) синдрома УКН встречались с частотой 12,6 и 22,9% соответственно. Дискриминантный анализ подтвердил, что проведенное разделение пациентов с УКН на подтипы статистически значимо ($p<0,0001$).

В табл. 2 приведено распределение пациентов с различными типами синдрома УКН по возрасту, полу и уровню образования. Пациенты были сопоставимы по данным показателям между собой и с контрольной группой.

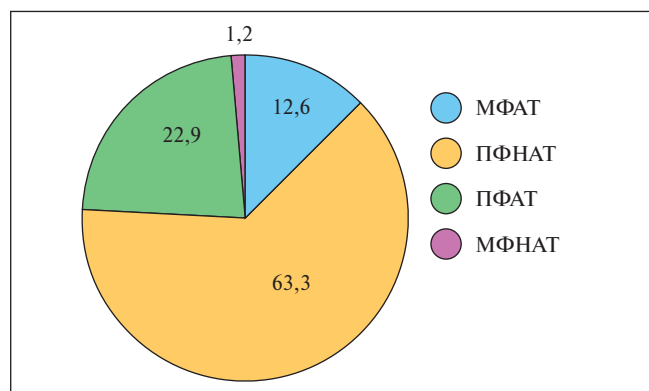
Сравнение пациентов с разными типами синдрома УКН. Мы сравнили пациентов с различными типами синдрома УКН по анамнестическим характеристикам, наличию или от-

сутствию сосудистых факторов риска и данным МРТ (табл. 3 и 4).

При сравнении ПФНАТ и ПФАТ не было получено значимых различий по анамнестическим характеристикам, а по данным МРТ головного мозга у пациентов с ПФАТ чаще отмечались атрофические изменения. При МФАТ атрофия гиппокампа встречалась значимо чаще по сравнению с ПФНАТ. Пациенты с полифункциональными типами УКН отличались от пациентов с МФАТ по наличию факторов сосудистого риска и оценке по шкале Хачинского. По данным МРТ головного мозга у пациентов этих групп значимо чаще отмечались и были более выражены лейкоареоз и постинсультные изменения.

Сравнение нейропсихологических характеристик групп пациентов с разными подтипами синдрома УКН и с контрольной группой. Проведено сравнение результатов нейропсихологических тестов групп пациентов с различными типами синдрома УКН между группами и с показателями здоровых лиц (табл. 5).

Пациенты с МФАТ УКН, по сравнению с ПФНАТ УКН, значимо хуже выполняли тесты на память (12 слов), особенно при отсроченном воспроизведении. Это может



Распределение пациентов по типам синдрома УКН, %
Distribution of patients by MCI type, %

Таблица 2.

Возрастные и гендерные характеристики пациентов с различными типами синдрома УКН и контрольной группы

Table 2.

Age and gender characteristics of patients with different MCI types and controls

Показатель	Группа			
	МФАТ (I)	ПФНАТ (II)	ПФАТ (III)	контрольная
Число наблюдений	65	326	118	70
Возраст, годы, М±σ	70,5±7,8	71,0±8,2	71,5±8,1	69,5±5,71
Пол, n (%):				
мужчины	24 (36,9)	139 (42,6)	41 (34,7)	27 (38,6)
женщины	41 (63,1)	187 (57,4)	77 (65,3)	43 (61,4)
Образование, n (%):				
неоконченное среднее	—	3 (0,9)	—	1 (1)
среднее	10 (15,4)	42 (12,3)	21 (17,8)	13 (12,9)
неоконченное высшее	4 (6,2)	61 (18,7)	20 (16,9)	24 (23,8)
высшее	51 (78,4)	220 (67,5)	77 (65,2)	57 (56,4)

свидетельствовать о наличии первичной недостаточности запоминания новой информации, характерной для патологии структур гиппокампового комплекса. Пациенты с ПФНАТ УКН значимо хуже выполняли тесты на управляющие функции и внимание, что традиционно связывается с дисфункцией подкорково-лобных структур. Пациенты с ПФАТ УКН значимо хуже, по сравнению с пациентами с МФАТ УКН, выполняли тесты на управляющие функции, внимание, праксис и речь. При этом не было получено значимых различий между этими группами по показателям памяти. При сравнении пациентов с полифункциональными типами УКН показано, что пациенты с ПФАТ значимо хуже выполняли тесты на номинативную функцию речи и память. По показателям, отражающим нарушения управляющих функций головного мозга и внимания, статистически значимых различий между этими группами получено не было.

Обсуждение. Впервые в России получены данные о клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных особенностях синдрома УКН у пациентов специализированного амбулаторного приема для пациентов с КН. Обследованные пациенты с УКН значимо хуже

здоровых лиц выполняли большинство использованных в исследовании нейропсихологических тестов, что подтверждает наличие у них четко очерченного клинического синдрома КН. Показано, что в российской популяции чаще всего встречается полифункциональный неамнестический подтип УКН. Он характеризуется значимо большей представленностью сердечно-сосудистых факторов риска в анамнезе, в том числе артериальной гипертензии, более высоким баллом по шкале Хачинского. Указанные данные позволяют предположить, что в генезе полифункционального неамнестического типа синдрома УКН большую роль играет цереброваскулярная патология. О предположительно сосудистой природе полифункционального неамнестического типа УКН свидетельствует также то, что у пациентов этой группы значимо чаще отмечались признаки сосудистой мозговой недостаточности по данным МРТ.

Однако амнестические типы синдрома УКН (поли- и монофункциональный), по нашим данным, также были представлены достаточно широко. Поскольку амнестические подтипы синдрома УКН традиционно связываются с начальными стадиями БА, полученные данные могут гово-

ворить о значительной распространенности БА в нашей стране и существенной гиподиагностике нейродегенеративных заболеваний в повседневной клинической неврологической практике, особенно среди пациентов с недементными стадиями церебральных заболеваний. Между тем ранняя диагностика БА с помощью как клинических, так и параклинических методик в последние годы приобретает все большую актуальность в связи с активной разработкой патогенетической терапии БА [11]. Такая терапия, если ее эффективность будет доказана, имеет максимальные потенциальные возможности у пациентов без уже сформировавшейся деменции.

Следует отметить, что, по результатам международных исследований, соотношение амнестических и неамнестических типов синдрома УКН существенно отличается от российских показателей. Так, согласно данным R. Petersen [11], при использовании «узких» диагностических критериев именно амнестического типа УКН (а не УКН всех типов в целом) представленность УКН в популяции составляет около 11%. В тех работах, где синдром УКН определялся более широко (учитывали все его типы, а не только амнестический), его распространенность превышала 16%. Таким образом, более 2/3 случаев УКГ, по международным данным, предположительно связано с продромальным периодом БА. В исследовании китай-

Таблица 3. Сравнение пациентов с различными типами синдрома УКН

Table 3. Comparison of patients with different MCI types

Показатель	МФАТ (I)	Группа ПФНАТ (II)	ПФАТ (III)
Число наблюдений	65	326	118
Возраст, годы, М±σ	70,5±2,8	71,0±8,2	71,5±8,1
Шкала Хачинского, баллы, М±σ	3,4±1,5	5,2±2,5**	5,2±2,3 ^{xx}
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (69,2)	309 (94,8)**	99 (83,9) ^{xx}
Сахарный диабет, n (%)	10 (15,4)	78 (23,9)*	12 (10,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (9,2)	61 (18,7)***	10 (8,5)

Примечание. Здесь и в табл. 4: *, **, *** — различия между I и II типом с $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$; ^x, ^{xx}, ^{xxx} — различия между I и III типом с $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$; *, ^v, ^{vv} — различия между II и III типом с $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Таблица 4. Сравнение групп пациентов с различными типами синдрома УКН по данным МРТ, n (%)

Table 4. Comparison of patients with different MCI types according to the MRI results, n (%)

Показатель	МФАТ (I)	Группа ПФНАТ (II)	ПФАТ (III)
Число наблюдений	41	82	27
2-я и 3-я стадия лейкоареоза по Шкале Fazekas	21 (51,2)	65 (79,3)***	26 (96,3) ^{xxx}
Наружная атрофия (умеренная и выраженная)	32 (78,05)***	30 (36,6)	26 (96,3) ^{vv}
Внутренняя атрофия (умеренная и выраженная)	28 (68,3)	61 (74,4)	22 (81,5)
Наличие атрофии гиппокампа	39 (95,1)***	4 (4,9)	25 (92,6) ^{vv}
Кисты	5 (12,2)	41 (50,0)***	13 (48,1) ^{xx}

Таблица 5. Сравнение групп пациентов с различными типами синдрома УКН по нейропсихологическим показателям

Table 5. Comparison of patients with different MCI types according to the neuropsychological assessment results

Показатель	Группа			
	МФАТ (I)	ПФНАТ (II)	ПФАТ (III)	контрольная
КШОПС	27,1±1,8 ^{oo}	26,61±2,1 ^{ooo}	26,5±2,9 ^{ooo}	29,25±0,81
БТЛД	16,34±1,0	14,2±2,3 ^{oo, **}	14,0±2,2 ^{oo, xxx}	17,2±0,8
Тест рисования часов	9,0±0,9	7,9±2,2 ^{ooo, *}	7,5±2,0 ^{ooo, xxx}	9,63±0,48
Литеральные ассоциации	13,3±3,5	9,5±4,2 ^{ooo, ***; v}	10,6±4,4 ^{ooo, xxx}	15,3±3,06
Категориальные ассоциации	13,9±4,0 ^{oo}	11,9±4,5 ^{ooo, **}	10,6±4,4 ^{ooo, xxx, vv}	16,7±3,0
Тест соединения цифр (часть А)	59,7±23,3	85,3±52,1 ^{ooo, **}	88,3±43,3 ^{xx, ooo}	48,67±10,09
Тест соединения цифр и букв (часть В)	166,3±46,1	202,6±61,1 ^{ooo}	185,2±57,5 ^{oo}	145,6±26,8
Тест повторения цифр	11,4±2,2	9,0±1,9 ^{o***}	8,7±2,6 ^{o, xx}	13,5±2,3
Бостонский тест — гнозис	37,34±1,8	36,0±2,9	33,9±6,3 ^{ooo, xxx, v}	38,9±0,9
Бостонский тест — речь	37,0±2,3	35,4±3,1	33,1±6,3 ^{ooo, xxx, v}	38,11±1,8
12 слов — непосредственное воспроизведение	10,5±1,4 ^{*, o}	10,8±1,5	9,98±1,5 ^{ooo, vv}	11,87±0,39
12 слов — отсроченное воспроизведение	8,0±1,9 ^{ooo, ***}	10,9±1,4	7,68±2,3 ^{ooo, vvv}	11,9±0,3

Примечание. *, **, *** — различия между I и II типом с $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$; ^{x, xx, xxx} — различия между I и III типом с $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$; ^{v, vv, vvv} — различия между II и III типом с $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$; ^{o, oo, ooo} — различия между пациентами и контрольной группой с $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$.

ских авторов [30] было показано, что в Гуанчжоу 14,2% лиц старше 65 лет имеют диагноз УКН, при этом чаще встречается амнестический (12,2%), реже — неамнестический тип (2%). Указанное расхождение между российскими и международными данными можно объяснить более широкой распространенностью сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

Заключение. УКН представляют собой гетерогенный синдром, связанный в первую очередь с сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями головного мозга или их сочетанием. Клинико-нейропсихологический анализ особенностей пациентов и данных МРТ позволяет сделать

обоснованное предположение о природе когнитивных симптомов еще до развития очевидной деменции. Полученные данные свидетельствуют об актуальности дальнейшего исследования клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и других особенностей синдрома УКН, часто встречающегося как в неврологической практике вообще, так и на специализированном амбулаторном приеме в частности.

Наши дальнейшие публикации будут посвящены изучению динамики КН у пациентов с синдромом УКН, оценке риска трансформации в деменцию в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(Прил.1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):4-12 (In Russ.).]
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 24.02.2021). [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demencii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. Guidance for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed May 30, 2020) (In Russ.).]
3. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7 (In Russ.).]
4. Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):198-204. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 [Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. Premild (subjective and subtle) cognitive disorders. *Neurologicheskii zhurnal*. 2017;22(4):198-204. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 (In Russ.).]
5. Zakharov VV, Savushkina IY, Mkhitarian EA, et al. Age-related dynamics of cognitive functions in persons aged 50–85 years. *Adv Gerontol*. 2018; 8(1):41-6. doi: 10.1134/S2079057018010137

6. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Impairment of memory and attention in the elderly. *Neurosci Behav Physiol*. 2007;37(3):203-8. doi: 10.1007/s11055-007-0002-y
7. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].
8. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, gender, comorbide cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 (In Russ.)].
9. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-383, 432-448. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
10. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
11. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
12. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):58-69. doi: 10.1159/000115751
13. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):291-2]. *Ann Intern Med*. 2008;148(6):427-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005
14. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic – vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106
15. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9. doi: 10.1017/s1041610297004717
16. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
17. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133-42. doi: 10.1212/wnl.56.9.1133
18. Petersen RC. Mild cognitive impairment: where are we? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19(3):166-9. doi: 10.1097/01.wad.0000179417.95584.90
19. Touchon J. Recent consensus efforts in the diagnosis of mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*. 2006;6(s1):S23-S25. doi: 10.1111/j.1479-8301.2006.00130.x
20. Захаров ВВ. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(9):43-7. [Zakharov VV. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006;106(9):43-7 (In Russ.)].
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition. (DSM-V). London; 2013. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
22. Локшина АБ. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):199-204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204 [Lokshina AB. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Rossiiskij zhurnal geriatricheskoy mediciny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):199-204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204 (In Russ.)].
23. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
24. Sachdev P, Kalra R, O'Brien J, et al; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-18. doi: 10.1097/WAD.000000000000034
25. Smith EE, Barber Ph, Field TS, et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD): Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2020;6(1):e12056. doi: 10.1002/trc2.12056. eCollection 2020.
26. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 [Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 (In Russ.)].
27. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
28. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 6-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2018. 320 с. Доступно по ссылке: https://static-insales.ru/files/1/4942/10457934/original/nervno_psix_nar.pdf (дата обращения 24.02.2021). [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. 6th ed. Moscow: Medpress-inform; 2018. 320 p. Available from: https://static-insales.ru/files/1/4942/10457934/original/nervno_psix_nar.pdf (accessed 24.02.2021) (In Russ.)].
29. Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11 (Прил. 3):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25 [Litvinenko IV, Emelin AYU, Lobzin VYU, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25 (In Russ.)].
30. Dongping R, Xiong L, Muni T, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in community-dwelling residents aged 65 years or older in Guangzhou, China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;(75):70-5. doi: 10.1016/j.archger.2017.11.003

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.04.2021/10.05.2021/15.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merz Pharma. 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 Merz Pharma. 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.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

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

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

Мхитарян Э.А. <https://orcid.org/0000-0003-2597-981X>

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

Тренды нарушения сна в 1988–2018 гг. среди населения 25–64 лет в России/Сибири (Международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Трипельгорн А.Н.¹, 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 распространенность и тренды нарушений сна среди населения г. Новосибирска (возрастная группа 25–64 года) в 1988–2018 гг.

Пациенты и методы. Проведены скринирующие исследования репрезентативных выборок населения 25–64 лет: в 1988–1989 гг. (II скрининг: 725 мужчин, средний возраст – $43,4 \pm 0,4$ года, респонс – 71,3%; 710 женщин, средний возраст – $44,8 \pm 0,4$ года, респонс – 72%); в 1994–1995 гг. (III скрининг: 647 мужчин, средний возраст – $44,3 \pm 0,4$ года, респонс – 82,1%; 391 женщина, средний возраст – $45,4 \pm 0,4$ года, респонс – 72,5%); в 2003–2005 гг. (IV скрининг: 576 мужчин, средний возраст – $54,23 \pm 0,2$ года, респонс – 61%; 1074 женщины, средний возраст – $54,27 \pm 0,2$ года, респонс – 72%); в 2013–2016 гг. (V скрининг: 427 мужчин, средний возраст – $34 \pm 0,4$ года, респонс – 71%; 548 женщин, средний возраст – $35 \pm 0,4$ года, респонс – 72%); в 2016–2018 гг. (VI скрининг: 275 мужчин, средний возраст – $49 \pm 0,4$ года, респонс – 72%; 390 женщин, средний возраст – $45 \pm 0,4$ года, респонс – 75%) по стандартному протоколу программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» (MOPSY). При обследовании населения для изучения нарушений сна использовали опросник Дженинса.

Результаты и обсуждение. Среди населения 25–64 лет уровень нарушений сна высок и имел следующий тренд: снижение в период с 1988–1989 по 1994–1995 гг. (мужчины – 11 и 8,6%, женщины – 21,8 и 16,6% соответственно); рост в 2003–2018 гг. (мужчины – 13,1%, женщины – 20,5%). Рост нарушений сна в 2003–2018 гг. происходил в основном за счет старших возрастных групп – 45–64 года ($\chi^2=122,061$; $\nu=16$; $p<0,001$ – мужчины; $\chi^2=230,626$; $\nu=16$; $p<0,001$ – женщины). В два раза более частое нарушение сна у женщин, по сравнению с мужчинами, имело место во всех возрастных группах в период 1988–2018 гг. Рост нарушений сна увеличивался с возрастом, достигая максимума в группе 55–64 лет (мужчины: 1988–1989 гг. – 20,8%, 1994–1995 гг. – 12,1%, 2016–2018 гг. – 19,7%; $\chi^2=41,093$; $\nu=12$; $p<0,001$; женщины: 35,8; 21,8; 24,9% соответственно; $\chi^2=22,01$; $\nu=12$; $p<0,001$). В возрастных группах 25–44 лет у женщин в период 1988–2018 гг. и 35–44 лет у мужчин в 2013–2016 гг. наблюдались тенденции, отличные от общего тренда: частота нарушений сна снижалась (женщины 25–34 лет: в 1988–1989 гг. – 13,7%, в 1994–1995 гг. – 7,9%, в 2013–2016 гг. – 5,7%; $\chi^2=24,715$; $\nu=8$; $p<0,001$; женщины 35–44 лет: в 1988–1989 гг. – 17,9%, в 1994–1995 гг. – 20%, в 2013–2016 гг. – 14,2%, в 2016–2018 гг. – 10,3%; $\chi^2=21,177$; $\nu=12$; $p<0,001$ соответственно; мужчины: в 1988–1989 гг. – 9,5%, в 1994–1995 гг. – 9,3%, в 2013–2016 гг. – 4,2% и в 2016–2018 гг. – 11%; $\chi^2=12,67$; $\nu=12$; $p<0,05$ соответственно).

Заключение. Установлено, что среди населения в возрасте 25–64 лет уровень нарушений сна высок и имел следующий общий тренд: снижение в период с 1988–1989 по 1994–1995 гг.; рост в 2003–2018 гг. в основном за счет старших возрастных групп. В молодых возрастных группах у женщин в период 1988–2018 гг. частота нарушений сна снижалась. Определено в два раза более частое выявление нарушений сна у женщин, чем у мужчин, во всех возрастных группах и рост нарушений сна с возрастом в период 1988–2018 гг.

Ключевые слова: нарушения сна; популяция; мужчины; женщины; тренды.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Тренды нарушения сна в 1988–2018 гг. среди населения 25–64 лет в России/Сибири (Международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):42–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-42-47

Sleep disorder trends in 1988–2018 among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO MONICA Psychosocial study)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Gagulin I.V.^{1,2}, Tripelgorn A.N.¹, 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 study sleep disorders prevalence and trends among the population of Novosibirsk (age group 25–64 years) in 1988–2018.

Patients and methods. We screened a representative sample of a 25–64-year-old population: in 1988–1989 (II screening: 725 men, mean age – 43.4 ± 0.4 years, response – 71.3%; 710 women, mean age – 44.8 ± 0.4 years, response – 72%); in 1994–1995 (III screening: 647 men, mean age – 44.3 ± 0.4 years, response – 82.1%; 391 women, mean age – 45.4 ± 0.4 years, response – 72.5%); in 2003–2005 (IV screening: 576 men, mean age – 54.23 ± 0.2 years, response – 61%; 1074 women, mean age – 54.27 ± 0.2 years, response – 72%); in 2013–2016 (V screening: 427 men, mean age – 34 ± 0.4 years, response – 71%; 548 women, mean age – 35 ± 0.4 years, response – 72%); in 2016–2018 (VI screening: 275 men, mean age – 49 ± 0.4 years, response – 72%; 390 women, mean age – 45 ± 0.4 years, response – 75%) according to the standard MONICA Psychosocial study (MOPSY) protocol. Sleep disorders in the studied population were assessed with Jenkins Sleep Questionnaire.

Results and discussion. We found a high prevalence of sleep disorders among the 25–64 years old population with the following trends: decrease from 1988–1989 to 1994–1995 (men – 11 and 8.6%, women – 21.8 and 16.6% respectively); increase in 2003–2018 (men – 13.1%, women – 20.5%). An increase in sleep disorders prevalence in 2003–2018 occurred mainly due to older age groups – 45–64 years ($\chi^2=122.061$; $v=16$; $p<0.001$ – men; $\chi^2=230.626$; $v=16$; $p<0.001$ – women). In 1988–2018 there was a 2-fold increase in sleep disorders prevalence among women than men in all age groups. This increase in sleep disorders prevalence was associated with increasing age, reaching its maximum in the 55–64 age group (men: 1988–1989 – 20.8%, 1994–1995 – 12.1%, 2016–2018 – 19.7%; $\chi^2=41.093$; $v=12$; $p<0.001$; women: 35.8; 21.8; 24.9% respectively; $\chi^2=22.01$; $v=12$; $p<0.001$). Different trends were observed in 25–44 years old women in 1988–2018 and in 35–44 years old men in 2013–2016: sleep disorders prevalence decreased (25–44 years old women: in 1988–1989 – 13.7%, in 1994–1995 – 7.9%, in 2013–2016 – 5.7%; $\chi^2=24.715$; $v=8$; $p<0.001$; 35–44 years old women 35–44: in 1988–1989 – 17.9%, in 1994–1995 – 20%, in 2013–2016 – 14.2%, in 2016–2018 – 10.3%; $\chi^2=21.177$; $v=12$; $p<0.001$ respectively; men: in 1988–1989 – 9.5%, in 1994–1995 – 9.3%, in 2013–2016 – 4.2% and in 2016–2018 – 11%; $\chi^2=12.67$; $v=12$; $p<0.05$ respectively).

Conclusion. We found a high prevalence of sleep disorders among the 25–64 years old population with the following trends: a decrease from 1988–1989 to 1994–1995; an increase in 2003–2018 mainly due to older age groups. Sleep disorders prevalence decreased in younger women in 1988–2018. There also was a 2-fold increase in sleep disorders prevalence in women than men in all age groups and with increasing age in 1988–2018.

Keywords: sleep disorders; population; men; women; trends.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Sleep disorder trends in 1988–2018 among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO MONICA Psychosocial study). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):42–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-42-47

В основе растущего интереса к нарушениям сна лежат несколько причин. Проблемы со сном могут стать причиной несчастных случаев и человеческих ошибок [1]. По прогнозам, нарушения сна будут способствовать удвоению риска несчастных случаев со смертельным исходом на работе за последующий 20-летний период [2]. Бессонница является наиболее распространенным нарушением сна: считается, что у 30% взрослого населения она возникает периодически, а 10% людей страдают хронической бессонницей [3]. Обструктивное апноэ сна, характеризующееся респираторными нарушениями во время сна, также широко распространено и обнаруживается у 9–21% женщин и у 24–31% мужчин [4]. Проблемы со сном с каждым годом могут только усиливаться. Быстрый рост числа сообществ формата «24/7», т. е. 24 ч 7 дней в неделю, проведение круглосуточных мероприятий и увеличение использования в ночное время телевизоров, интернета и мобильных телефонов означает, что адекватный непрерывный ночной сон становится редкостью. Некоторые данные свидетельствуют о снижении продолжительности ночного сна в течение последних 30 лет [5]. Количество жалоб на проблемы со сном значительно выросло за тот же период; короткий сон (<6 ч за ночь) у лиц, работающих на полную ставку, стал все более распространенным [6]. Доля работников с нарушениями циркадного ритма, необходимых для обслуживания сообществ «24/7», вероятно, увеличивается. Аналогично тому как увеличивается доля пожилых людей и распространенность ожирения среди населения по всему миру, так и нарушения сна будут все чаще встре-

чаться как среди мужчин, так и среди женщин, в странах как с низким, так и с высоким уровнем доходов [7]. Среди научного сообщества растет осознание связи между проблемами сна и здоровьем. Накопились долгосрочные доказательства ассоциаций между недосыпанием, расстройством сна и многочисленными последствиями для здоровья, включая преждевременную смертность, сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, воспаление, ожирение, диабет и нарушение толерантности к глюкозе, а также психические расстройства (например, тревога и депрессия) [3, 7].

Таким образом, учитывая вышеизложенные факты, а также отсутствие данных о динамике нарушений сна за длительный период в России, целью нашего исследования стало изучение распространенности и длительных трендов нарушений сна в 1988–2018 гг. среди населения г. Новосибирска (возрастная группа 25–64 лет).

Пациенты и методы. Проведены скринирующие исследования репрезентативных выборок лиц 25–64 лет, проживающих в одном из районов г. Новосибирска (бюджетная тема № АААА-А17-117112850280-2): на II скрининге в 1988–1989 гг. обследовано 1435 лиц (725 мужчин, средний возраст – $43,4 \pm 0,4$ года, респонс¹ – 71,3%; 710 женщин, средний возраст – $44,8 \pm 0,4$ года, респонс – 72%); на III скрининге в 1994–1995 гг. было обследовано 1038 лиц (647 мужчин, средний возраст – $44,3 \pm 0,4$ года, респонс – 82,1%; 391 женщина, средний возраст – $45,4 \pm 0,4$ го-

¹Отклик населения на приглашение на обследование.

да, респонс — 72,5%); на IV скрининге в 2003–2005 гг. прошли обследование 1650 лиц (576 мужчин, средний возраст — $54,23 \pm 0,2$ года, респонс — 61%; 1074 женщины, средний возраст — $54,27 \pm 0,2$ года, респонс — 72%); на V скрининге в 2013–2016 гг. обследовано 975 лиц (427 мужчин, средний возраст — $34 \pm 0,4$ года, респонс — 71%; 548 женщин, средний возраст — $35 \pm 0,4$ года, респонс — 72%); на VI скрининге в 2016–2018 гг. прошли обследование 665 лиц (275 мужчин, средний возраст — $49 \pm 0,4$ года, респонс — 72%; 390 женщин, средний возраст — $45 \pm 0,4$ года, респонс — 75%). Общее обследование в 1988–1989, 1994–1995, 2003–2005, 2013–2016, 2016–2018 гг. проводилось по стандартному протоколу программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» (MOPSY) [8]. Для изучения нарушений сна использовали стандартный опросник Дженкинса. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версия 20.0 [9]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [10]. Достоверность была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Анализ показал, что уровень нарушений сна (сон «плохой», «очень плохой»), у мужчин в группе 25–34 лет в 1988–1989 гг. составил 5,4%, в 1994–1995 гг. — 3,6%, в 2013–2016 гг. — 4,3% ($\chi^2=14,858$; $v=8$; $p<0,01$). Среди женщин уровень нарушений сна в 1988–1989 гг. составлял 13,7%, в 1994–1995 гг. — 7,9%, в 2013–2016 гг. — 5,7% ($\chi^2=24,715$; $v=8$; $p<0,001$; см. таблицу).

В группе 35–44 лет среди мужчин уровень нарушений сна в 1988–1989 гг. составил 9,5%, в 1994–1995 гг. — 9,3%, в 2013–2016 гг. — 4,2% и в 2016–2018 гг. — 11% ($\chi^2=12,67$; $v=12$; $p<0,05$). Уровень нарушений сна среди женщин в 1988–1989 гг. составлял 17,9%, в 1994–1995 гг. — 20%, в 2013–2016 гг. — 14,2%, в 2016–2018 гг. — 10,3% ($\chi^2=21,177$; $v=12$; $p<0,001$).

В группе 45–54 лет среди мужчин уровень нарушений сна составил в 1988–1989 гг. 11%, в 1994–1995 гг. — 9,8%, в 2003–2005 гг. — 12,5%, в 2016–2018 гг. — 4,9% ($\chi^2=14,280$; $v=12$; $p<0,05$). Среди женщин возрастной группы 45–54 лет в 1988–1989 гг. уровень нарушений сна составил 24%, в 1994–1995 гг. — 15,2%, в 2003–2005 гг. — 17,9%, в 2016–2018 гг. — 22,8% ($\chi^2=40,155$; $v=12$; $p<0,001$).

Среди лиц старшей возрастной группы (55–64 лет) уровень нарушений сна среди мужчин в 1988–1989 гг. составил 20,8%, в 1994–1995 гг. — 12,1%, в 2003–2005 гг. — 11,8%, в 2015–2018 гг. — 19,7% ($\chi^2=41,093$; $v=12$; $p<0,001$). У женщин возрастной группы 55–64 лет уровень нарушений сна в 1988–1989 гг. составил 35,8%, в 1994–1995 гг. — 27%, в 2003–2005 гг. — 21,8%, в 2016–2018 гг. — 24,9% ($\chi^2=22,01$; $v=12$; $p<0,001$).

В возрастной группе 25–64 лет уровень нарушений сна составил среди мужчин в 1988–1989 гг. 11%, в 1994–1995 гг. — 8,6%; в возрастной группе 45–64 лет в 2003–2005 гг. — 12,2%; в возрастной группе 25–44 лет в 2013–2016 гг. — 4,2%; в возрастной группе 35–64 лет в 2016–2018 гг. — 13,1% ($\chi^2=122,061$; $v=16$; $p<0,001$); у женщин в возрастной группе 25–64 лет в 1988–1989 гг. — 21,8%, в 1994–1995 гг. — 16,6%, в возрастной группе 45–64 лет в 2003–2005 гг. — 19,7%; в возрастной группе 25–44 лет в 2013–2016 гг. — 10,8%; в возрастной группе 35–64 лет в 2016–2018 гг. — 20,5% ($\chi^2=230,626$; $v=16$; $p<0,001$).

Обсуждение. По нашим данным, в возрастной группе 25–64 лет уровень нарушений сна был высок и имел следующий тренд: с 1988–1989 по 1994–1995 гг. — снижение, в 2003–2018 гг. — рост, который шел в основном за счет старших возрастных групп (45–64 лет). Наши результаты о росте нарушений сна в 2003–2018 гг. согласуются с данными других авторов. М. Salem и соавт. [10] провели в 1993, 2000 и 2007 гг. в Великобритании три кросс-секционных исследования психического здоровья и показали, что распространенность нарушений сна среди взрослого населения Англии понемногу, но неуклонно увеличивается. В США сообщалось, что в период с 2002 по 2012 г. распространенность бессонницы или проблем со сном среди взрослого населения явно возросла [11]. Кроме того, с 1999 по 2010 г. количество и доля (в процентах) амбулаторных визитов в США из-за проблем со сном значительно возросли, так же как число выписанных рецептов на лекарства для сна [12]. В Норвегии в период с 1999 по 2010 г. распространенность нескольких различных симптомов, связанных с нарушением сна, а также клинических случаев бессонницы и использования лекарств от сна среди взрослого населения явно возросли [13]. В Финляндии с середины 1990-х до конца 2000-х годов было отмечено двукратное увеличение числа симптомов, связанных с бессонницей и дневной усталостью [14].

Тем не менее некоторые результаты оказались неожиданными — речь идет о снижении уровня нарушений сна в 1994–1995 гг. (III скрининг). Для того чтобы объяснить парадоксальные, на первый взгляд, показатели, мы обратились к предыдущим нашим работам, касающимся трендов самооценки здоровья. Именно в этот период очень многие люди потеряли работу, замкнулись в кругу семьи, искали новую работу, и это могло повлиять на характер сна [15, 16]. Но факт снижения уровня нарушений сна в этот период не означает, что это был более здоровый сон, так как мы получили снижение количества ответов «очень хороший сон» и увеличение числа ответов «удовлетворительный». Рост распространенности нарушений сна в 2003–2015 г. связан с тем, что изменились социальные и экономические условия: социально-экономические факторы (доход, уровень образования и статус занятости — увеличение количества работы вследствие недостатка материальных ресурсов, необходимость работы в сменном режиме, смещение времени засыпания), а это, естественно, приводит к нарушениям сна [17]. Адекватный непрерывный ночной сон становится редкостью, особенно в сообществах «24/7» [5]; все чаще наблюдается короткий сон (<6 ч за ночь), в частности, у лиц, работающих на полную ставку [6].

Отмечено в два раза более частое нарушение сна у женщин, чем у мужчин. Это согласуется с результатами, полученными в исследованиях других авторов [18]. По нашим данным, рост числа нарушений сна увеличивается с возрастом, что подчеркивается и другими авторами [19, 20].

Следует сказать, что в некоторых возрастных группах наблюдаются тенденции, отличные от общего тренда. Так, в возрастных группах 25–34 и 35–44 лет у женщин отмечена тенденция к уменьшению нарушений сна. В 2013–2016 гг. отмечалось уменьшение нарушений сна у мужчин в возрасте 35–44 лет. Это вполне объяснимо, поскольку частота нарушения сна также зависит от психосо-

Распространенность нарушений сна среди населения 25–64 лет за период 1988–2018 гг., n (%)
 Sleep disorders prevalence among the 25–64 years old population in 1988–2018, n (%)

Ответа на вопрос: «Как Вы спите?»	Период	Группа опрошенных				55–64 года				25–64 года*	
		25–34 года		35–44 года		45–54 года		55–64 года		25–64 года*	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1. Очень хорошо	1988–1989	35 (17,2)	10 (5,5)	16 (8)	8 (3,9)	10 (5,8)	6 (3,3)	8 (5,4)	4 (2,9)	69 (9,5)	28 (3,9)
2. Хорошо		101 (49,5)	75 (41)	91 (45,7)	67 (32,4)	59 (34,1)	37 (20,2)	42 (28,2)	14 (10,2)	293 (40,5)	193 (27,2)
3. Удовлетворительно		57 (27,9)	73 (39,9)	73 (36,7)	95 (45,9)	85 (49,1)	96 (52,5)	68 (45,6)	70 (51,1)	283 (39)	334 (47,1)
4. Плохо		10 (4,9)	23 (12,6)	17 (8,5)	31 (15)	15 (8,7)	33 (18)	30 (20,1)	46 (33,6)	72 (9,9)	133 (18,7)
5. Очень плохо		1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1)	6 (2,9)	4 (2,3)	11 (6)	1 (0,7)	3 (2,2)	8 (1,1)	22 (3,1)
Всего...		204 (100)	183 (100)	199 (100)	207 (100)	173 (100)	183 (100)	149 (100)	137 (100)	725 (100)	710 (100)
		$\chi^2=24,08$; v=4; p=0,001		$\chi^2=15,1$; v=4; p=0,01		$\chi^2=16,4$; v=4; p=0,001		$\chi^2=19,2$; v=4; p=0,001		$\chi^2=66,6$; v=4; p=0,001	
1. Очень хорошо	1994–1995	9 (5,4)	8 (6,3)	11 (6,4)	5 (3,2)	8 (5,6)	3 (6,5)	8 (4,8)	1 (1,6)	36 (5,6)	17 (4,3)
2. Хорошо		97 (58,1)	54 (42,5)	72 (41,9)	47 (30,3)	55 (38,5)	11 (23,9)	75 (45,5)	9 (14,3)	299 (46,2)	121 (31)
3. Удовлетворительно		55 (32,9)	55 (43,3)	73 (42,4)	72 (46,5)	66 (46,2)	25 (54,3)	62 (37,6)	36 (57,1)	256 (39,6)	188 (48,1)
4. Плохо		5 (3)	7 (5,5)	14 (8,1)	29 (18,7)	13 (9,1)	6 (13,0)	17 (10,3)	14 (22,2)	49 (7,6)	56 (14,3)
5. Очень плохо		1 (0,6)	3 (2,4)	2 (1,2)	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (2,2)	3 (1,8)	3 (4,8)	7 (1)	9 (2,3)
Всего...		167 (100)	127 (100)	172 (100)	155 (100)	143 (100)	46 (100)	165 (100)	63 (100)	647 (100)	391 (100)
		$\chi^2=8,35$; v=4; p>0,05		$\chi^2=11,89$; v=4; p<0,05		$\chi^2=3,902$; v=4; p>0,05		$\chi^2=23,577$; v=4; p<0,001		$\chi^2=32,202$; v=4; p=0,001	
1. Очень хорошо	2003–2005					10 (3,3)	23 (4,2)	10 (3,7)	11 (2,1)	20 (3,5)	34 (3,2)
2. Хорошо						104 (34,2)	107 (19,3)	73 (26,8)	88 (16,9)	177 (30,7)	195 (18,2)
3. Удовлетворительно						152 (50)	325 (58,7)	157 (57,7)	308 (59,2)	309 (53,6)	633 (58,9)
4. Плохо						37 (12,2)	94 (17)	29 (10,7)	108 (20,8)	66 (11,5)	202 (18,8)
5. Очень плохо						1 (0,3)	5 (0,9)	3 (1,1)	5 (1)	4 (0,7)	10 (0,9)
Всего...						304 (100)	554 (100)	272 (100)	520 (100)	576 (100)	1074 (100)
		$\chi^2=22,62$; v=4; p=0,001		$\chi^2=20,9$; v=4; p=0,001		$\chi^2=5,72$; v=4; p=0,221					
1. Очень хорошо	2013–2016	25 (15,2)	29 (13,7)	28 (10,7)	30 (9,1)					53 (12,4)	59 (10,8)
2. Хорошо		78 (47,6)	105 (49,5)	126 (48,3)	137 (41,4)					205 (48)	243 (44,3)
3. Удовлетворительно		54 (32,9)	66 (31,1)	96 (36,8)	117 (35,3)					151 (35,4)	187 (34,1)
4. Плохо		6 (3,7)	11 (5,2)	10 (3,8)	42 (12,7)					16 (3,7)	53 (9,7)
5. Очень плохо		1 (0,6)	1 (0,5)	1 (0,4)	5 (1,5)					2 (0,5)	6 (1,1)
Всего...		164 (100)	212 (100)	261 (100)	331 (100)					427 (100)	548 (100)
		$\chi^2=0,836$; v=4; p=0,933		$\chi^2=16,918$; v=4; p=0,002				$\chi^2=14,425$; v=4; p=0,006			
1. Очень хорошо	2016–2018					3 (3,7)	1 (0,7)	0	4 (2,6)	9 (3,3)	11 (2,8)
2. Хорошо						35 (43,2)	45 (32,1)	35 (28,7)	33 (21,6)	102 (37,1)	121 (31,1)
3. Удовлетворительно						39 (48,1)	62 (44,3)	63 (51,6)	78 (51)	128 (46,5)	178 (45,6)
4. Плохо						4 (4,9)	31 (22,1)	24 (19,7)	35 (22,9)	36 (13,1)	76 (19,5)
5. Очень плохо						0	1 (0,7)	0	3 (2,0)	0	4 (1)
Всего...						81 (100)	140 (100)	122 (100)	153 (100)	275 (100)	390 (100)
		$\chi^2=0,396$; v=3; p>0,05		$\chi^2=21,177$; v=4; p<0,001		$\chi^2=7,304$; v=4; p>0,05		$\chi^2=8,646$; v=4; p>0,05			
Итого...		$\chi^2=14,858$; v=8; p<0,01	$\chi^2=24,715$; v=8; p<0,001	$\chi^2=12,67$; v=12; p<0,05	$\chi^2=21,177$; v=12; p<0,001	$\chi^2=14,280$; v=12; p<0,05	$\chi^2=40,155$; v=12; p<0,001	$\chi^2=41,093$; v=12; p<0,001	$\chi^2=22,01$; v=12; p<0,001	$\chi^2=122,061$; v=16; p<0,001	$\chi^2=230,626$; v=16; p<0,001

циальных факторов [21]. Установлено, что за 22 года (с 1994 по 2016 г.) высокий уровень враждебности, жизненного истощения, низкие уровни социальной поддержки среди женщин в возрасте 25–44 лет достоверно снизились. У мужчин 35–44 лет достоверно снизились уровни социальной поддержки [16, 22].

Заключение. Нами установлено, что среди населения в возрасте 25–64 лет уровень нарушений сна в исследуемый период был высок и имел следующий тренд: с 1988–1989 по 1994–1995 гг. — снижение (мужчины — 11 и 8,6%, женщины — 21,8 и 16,6%); затем рост в 2003–2018 гг. (мужчины — 13,1%, женщины — 20,5%). Рост распространенности нарушений сна в 2003–2018 гг. шел в основном за счет старших возрастных групп (45–64 лет).

Мы определили в два раза более частое нарушение сна у женщин, чем у мужчин, во всех возрастных группах в период 1988–2018 гг. Рост числа нарушений сна увеличивался с возрастом, достигая максимума в возрасте 55–64 лет (мужчины: в 1988–1989 гг. — 20,8%, в 1994–1995 гг. — 12,1%, в 2016–2018 гг. — 19,7%; женщины: 35,8; 21,8 и 24,9% соответственно).

Также нами отмечено, что в возрастных группах 25–44 лет у женщин в период 1988–2018 гг. и у мужчин 35–44 лет в 2013–2016 гг. наблюдались тенденции, отличные от общего тренда: частота нарушений сна снижалась (женщины 25–34 лет — 13,7; 7,9; 5,7%; 35–44 лет — 17,9; 20; 14,2; 10,3% соответственно; мужчины — 9,5; 9,3; 4,2; 11% соответственно).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pandi-Perumal SR, Verster JC, Kayumov L, et al. Sleep disorders, sleepiness and traffic safety: a public health menace. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Jul;39(7):863–71. doi: 10.1590/s0100-879x2006000700003
- Ferrie JE, Kumari M, Salo P, et al. Sleep epidemiology — a rapidly growing field. *Int J Epidemiol.* 2011 Dec;40(6):1431–7. doi: 10.1093/ije/dyr203
- Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006. *Prev Med.* 2010 Jul;51(1):18–23. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.03.016. Epub 2010 Apr 8.
- Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res.* 2008 Mar;17(1):54–62. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00627.x
- Rowshan RA, Bengtsson C, Lissner L, et al. Thirty-six-year secular trends in sleep duration and sleep satisfaction, and associations with mental stress and socioeconomic factors — results of the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *J Sleep Res.* 2010 Sep;19(3):496–503. doi: 10.1111/j.1365-2869.2009.00815.x. Epub 2010 Apr 30.
- Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Trends in Self-Reported Sleep Duration among US adults from 1985 to 2012. *Sleep.* 2015 May 1;38(5):829–32. doi: 10.5665/sleep.4684
- Sharma SK. Wake-up call for sleep disorders in developing nations. *Indian J Med Res.* 2010 Feb;131:115–8.
- MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003; 237 p.
- Наследов АД. IBM SPSS 20 Statistics и AMOS: профессиональный статистический анализ данных: Практическое руководство. Санкт-Петербург: Питер; 2013.
- [Nasledov AD. *IBM SPSS 20 Statistics i AMOS: professional'nyy statisticheskiy analiz dannykh: Prakticheskoye rukovodstvo* [IBM SPSS 20 Statistics and AMOS: Professional Statistical Data Analysis: A Practical Guide]. St. Petersburg: Piter; 2013 (In Russ.)].
- Calem M, Bisla J, Begum A, et al. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys. *Sleep.* 2012 Mar 1;35(3):377–84. doi: 10.5665/sleep.1700
- Ford ES, Cunningham TJ, Giles WH, Croft JB. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among US adults from 2002 to 2012. *Sleep Med.* 2015 Mar;16(3):372–8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.008. Epub 2015 Jan 14.
- Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, et al. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: findings from the National Ambulatory Medical Care Survey 1999–2010. *Sleep.* 2014 Aug 1;37(8):1283–93. doi: 10.5665/sleep.3914
- Pallesen S, Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn BA. 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep Med.* 2014 Feb;15(2):173–9. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.009. Epub 2013 Dec 1.
- Kronholm E, Puusniekka R, Jokela J, et al. Trends in self-reported sleep problems, tiredness and related school performance among Finnish adolescents from 1984 to 2011. *J. Sleep Res.* 2015;24:3–10. doi: 10.1111/jsr.12258
- Гафаров ВВ, Панов ДО, Громова ЕА и др. 23-летняя динамика (1994–2016 гг.) отношения к своему здоровью, поведенческим характеристикам и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин 25–44 лет в России/Сибири. *Терапевтический архив.* 2018;90(1):36–44. doi: 10.17116/terarkh201890136-44
- [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, et al. 3-year dynamics (1994–2016) relationships to its health, behavioral characteristics and prevention of cardiovascular diseases among women 25–44 years in Russia /Siberia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(1):36–44. doi: 10.17116/terarkh201890136-44 (In Russ.)].
- Гафаров ВВ, Гагулин ИВ, Гафарова АВ и др. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», НАПЕЕ). *Терапевтический архив.* 2020;92(1):15–24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249
- [Gafarov VV, Gagulin IV, Gafarova AV, et al. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the population of Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program, NAPEE). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(1):15–24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249 (In Russ.)].
- Patel NP, Grandner MA, Xie D, et al. «Sleep disparity» in the population: poor sleep quality is strongly associated with poverty and ethnicity. *BMC Public Health.* 2010 Aug 11;10:475. doi: 10.1186/1471-2458-10-475
- Бочкарев МВ, Коростовцева ЛС, Фильченко ИА и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в Российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018;4(2):26–34. doi: 10.17116/jnevro20181184226
- [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Fil'chenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii.* 2018;4(2):26–34. doi: 10.17116/jnevro20181184226 (In Russ.)].
- Johnson EO. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. *Sleep Med Clin.* 2006;1(3):305–17. doi: 10.1016/j.jsmc.2006.06.006

20. Голенков АВ, Полуэктов МГ. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):64-7. [Golenkov AV, Poluektov MG. The prevalence of sleep disorders among residents of Chuvashia (data from a continuous questionnaire survey). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):64-7 (In Russ.)].

21. Гагулин ИВ, Гафарова АВ, Гафаров ВВ, Пак ВА. Нарушения сна и их связь

с психосоциальными факторами и ИБС. *Мир науки, культуры, образования*. 2010;3(22):180-2. [Gagulin IV, Gafarova AV, Gafarov VV, Pak VA. Sleep disorders and their relationship with psychosocial factors and coronary artery disease. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2010;3(22):180-2 (In Russ.)].

22. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ и др. 22-летние тенденции нетрадиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц молодого и среднего

возраста в Российской Федерации/ Сибирском регионе (программа ВОЗ «MONICA – psychosocial»). *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;9(3):25-31. [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. 22-year trends in unconventional risk factors for cardiovascular diseases among young and middle-aged people in the Russian Federation/Siberian Region (WHO Program «MONICA – psychosocial»). *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy*. 2019;9(3):25-31 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.01.2021/23.02.2021/27.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы, рег. № АААА-А17-117112850280-2. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was performed within the framework of the budget theme, reg. № АААА-А17-117112850280-2. 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>

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

Трипельгорн А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3898-3247>

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

Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* у больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами

Михалицкая Е.В.¹, Вялова Н.М.¹, Федоренко О.Ю.^{1,2},
Рощина О.В.¹, Симуткин Г.Г.¹, Бохан Н.А.¹, Иванова С.А.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ

«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск

¹Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4; ²Россия, 634050, Томск, проспект Ленина, 30

Алкогольная зависимость (АЗ) и аффективные расстройства (АР) являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества. Существует гипотеза о том, что оба расстройства имеют общую нейробиологическую основу. Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа (*PIP5K2A*) играет важную роль в нейрональных фосфоинозитидных сигнальных путях. Несинонимичная мутация rs10828317 гена *PIP5K2A* приводит к изменению конформации белка *PIP5K2A* и снижению функциональной активности этого фермента. В данном исследовании проведена оценка возможности использования полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в качестве маркера АЗ и АР.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с клиническими характеристиками течения АЗ и АР.

Пациенты и методы. Обследовано 255 больных с АЗ и 325 пациентов с АР. Из числа участников исследования 126 человек с АЗ и 71 человек с АР прошли комплексное клиническое, клинико-динамическое, психодиагностическое исследование с использованием набора клинических шкал и тестов, таких как Руководство к структурированному интервью для шкалы депрессии Гамильтона, версия для сезонного аффективного расстройства (Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version, SIGH-SAD), Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT), Самооценочную обсессивно-компульсивную шкалу влечения к алкоголю (ОКШ).

Результаты и обсуждение. У пациентов с АЗ показана ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с суммой баллов оценки влечения к алкоголю, проведенной с использованием ОКШ после курса лечения в стационаре; у пациентов с АР — со степенью тяжести атипичной депрессивной симптоматики, оцененной по шкале SIGH-SAD на момент поступления пациентов в стационар.

Заключение. Полученные пилотные результаты свидетельствуют о вовлеченности полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в патофизиологические процессы формирования АЗ и АР.

Ключевые слова: аффективные расстройства; алкогольная зависимость; полиморфный вариант; ген *PIP5K2A*.

Контакты: Екатерина Викторовна Михалицкая; uzen63@mail.ru

Для ссылки: Михалицкая ЕВ, Вялова НМ, Федоренко ОЮ и др. Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* у больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):48–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-48-52

PIP5K2A (rs10828317) polymorphism in patients with alcohol dependence and affective disorders

Mikhailitskaya E.V.¹, Vyalova N.M.¹, Fedorenko O.Yu.^{1,2}, Roshchina O.V.¹, Simutkin G.G.¹, Bokhan N.A.¹, Ivanova S.A.^{1,2}

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk;

²Tomsk National Research Polytechnic University, Tomsk

¹4, Aleutskaya Str., Tomsk 634014, Russia; ²30, Lenina Ave., Tomsk 634050, Russia

Alcohol dependence (AD) and affective disorders (ADs) are serious medical and socio-economic problems of modern society. It is hypothesized that both disorders share a common neurobiological basis. Phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type 2 alpha (*PIP5K2A*) plays an essential role in neuronal phosphoinositide signaling pathways. Nonsynonymous rs10828317 mutation of the *PIP5K2A* gene leads to conformational changes of the *PIP5K2A* protein and a decrease in the functional activity of this enzyme. In this study, we assessed the possibility of using the rs10828317 polymorphic variant of the *PIP5K2A* gene as a marker of AD and ADs.

Objective: to study the associations of the *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism with AD and ADs clinical course.

Patients and methods. We enrolled 255 patients with AD and 325 patients with ADs. 126 patients with AD and 71 patients with ADs underwent a comprehensive clinical, clinical-dynamic, psychodiagnostic assessment using a set of clinical scales and tests, including Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version (SIGH-SAD), Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), The Obsessive-Compulsive Drinking Scale for craving in alcohol (OCDS).

Results and discussion. *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism in patients with AD was associated with the OCDS mean score after the inpatient treatment; in patients with ADs - with the severity of atypical depression symptoms assessed by SIGH-SAD at the time of admission.

Conclusion. The results of our pilot study indicate the involvement of *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism in the AD and ADs pathophysiology.

Keywords: *affective disorders; alcohol dependence; polymorphism; PIP5K2A.*

Contact: *Ekaterina Viktorovna Mikhailitskaya; uzen63@mail.ru*

For reference: *Mikhailitskaya EV, Vyalova NM, Fedorenko OYu, et al. PIP5K2A (rs10828317) polymorphism in patients with alcohol dependence and affective disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):48–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-48-52*

Алкогольная зависимость (АЗ) и аффективные расстройства (АР) являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1].

Согласно данным литературы, между АР и АЗ существует определенная взаимосвязь [2, 3]. Существует гипотеза о том, что оба расстройства имеют общую нейробиологическую основу [4]. Анализ данных полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) демонстрирует большой вклад общих вариантов генов в риск развития как зависимости от психоактивных веществ, так и психических расстройств [5].

Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа (phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type 2 alpha, PIP5K2A) играет важную роль в мембранной передаче нейронных сигналов [6–8]. Она регулирует функциональную активность калиевых каналов KCNQ, которые участвуют в поддержании мембранного потенциала дофаминовых нейронов [9, 10], а также глутаматных транспортеров EAAT3 [11] и ионотропных глутаматных рецепторов GluA1 — наиболее важных возбуждающих рецепторов в центральной нервной системе [12].

Ген *PIP5K2A* локализован в хромосомном регионе 10p12. Несмотря на то что в работах ряда исследователей демонстрируются данные об отсутствии вклада *PIP5K2A* в формирование психических и поведенческих расстройств [13], существуют также и данные о его ассоциации с шизофренией [14, 15], биполярным аффективным расстройством [16] и депрессивным расстройством [17], а также с эффективностью их терапии [18, 19].

Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* является функциональным полиморфизмом, при котором аминокислотная замена N251S приводит к изменению конформации белка и, как следствие, к снижению функциональной активности фермента PIP5K2A. Показано, что данная мутация приводит к нарушениям, связанным с глутаматергической [11, 12] и дофаминергической [9] системами. В отдельных исследованиях продемонстрирована ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с шизофренией [20] и депрессивными расстройствами [19].

Нами было высказано предположение о том, что нарушение функций PIP5K2A в результате появления функционального полиморфизма rs10828317 гена *PIP5K2A* может быть связано с патогенетическими механизмами формирования АЗ и АР и ассоциировано с клиническими характеристиками течения данных расстройств.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с клиническими характеристиками течения АЗ и АР.

Пациенты и методы. Объектом исследования стали пациенты, проходившие лечение в клиниках НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ, отделение аффективных

состояний и отделение аддиктивных состояний). Исследование проведено согласно протоколу, который был рассмотрен и утвержден биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (регистрационный № 407 от 02.10.2018). До начала исследования все участники подписали форму информированного согласия.

Обследовано 255 человек с диагностированным, в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра, синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) и 325 пациентов с депрессивным эпизодом в рамках расстройств кластера F31, F32, F33 или дистимией (F34.1), а также 356 психически и соматически здоровых лиц в качестве контрольной группы. В группу больных с АЗ вошли 229 мужчин и 26 женщин (средний возраст — 41 [33; 51] год); в группу больных с АР — 261 женщина и 64 мужчины (средний возраст — 52 [41; 58] года) и в группу сравнения — 238 женщин и 118 мужчин (средний возраст — 25 [21; 40] лет).

Из числа участников исследования 126 пациентов с АЗ и 71 пациент с АР прошли комплексное клиническое, клинико-динамическое, психодиагностическое исследование с использованием набора клинических шкал и тестов в двух «точках обследования»: в течение первой недели терапии (после купирования абстинентной симптоматики в случае обращения за помощью в состоянии отмены алкоголя) и после 4 нед психофармакотерапии.

Для объективной количественной оценки тяжести депрессии и динамики состояния на фоне проводимой терапии использовали руководство к структурированному интервью для Шкалы депрессии Гамильтона, версия для сезонного аффективного расстройства (Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version, SIGH-SAD), оценивающее выраженность типичной и атипичной депрессивной симптоматики. Для скрининга нарушений, связанных с употреблением алкоголя, использовали Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT). Для исследования влечения к алкоголю за последнюю неделю использовали Самооценочную обсессивно-компульсивную шкалу влечения к алкоголю (ОКШ).

ДНК выделяли стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) на базе ЦКП «Медицинская геномика» с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Обработка данных проведена с использованием пакета стандартных программ Statistica 12.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для сравнения исследуемых групп использовались критерии Краскела–Уоллиса и χ^2 Пирсона с поправкой

Йейтса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1, а также с поправкой Бонферрони при попарном сравнении более чем двух групп. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Наблюдаемые частоты генотипов в исследуемых группах соответствуют ожидаемым. Для всех анализов различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Проведено исследование распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* у пациентов с АЗ, АР и лиц контрольной группы (табл. 1). При сравнении исследуемых групп были выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов ($\chi^2=10,11$; $p=0,039$), но не аллелей ($\chi^2=5,67$; $p=0,059$) полиморфизма rs10828317 гена *PIP5K2A*.

Попарное сравнение исследуемых групп выявило статистически значимые различия между группами больных с АЗ и больных с АР в распределении как генотипов ($\chi^2=7,07$; $p=0,029$), так и аллелей ($\chi^2=3,96$; $p=0,047$). Генотип ТТ, как и аллель Т, чаще встречались в группе больных с АЗ (52,55 и 71,76% соответственно), чем в группе больных с АР

(41,85 и 66,31% соответственно). Аллель Т также встречался чаще в группе больных с АЗ (71,76%), чем в группе контроля (65,73%; $\chi^2=4,99$; $p=0,026$). При этом после введения поправки на множественное сравнение статистическая значимость исчезает.

Из всех обследованных 126 пациентов с АЗ и 71 пациент с АР прошли комплексное клиническое, клинико-динамическое, психодиагностическое исследование. На основе этого был проведен анализ ассоциаций генотипов полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с клиническими характеристиками течения заболевания.

У больных с АЗ выявлена ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с баллами оценки патологического влечения к алкоголю, оцененного по шкале ОКШ после курса психофармакотерапии ($p=0,0001$). Пациенты, у которых выявлено носительство генотипа ТТ, показывают более высокие баллы оценки влечения к алкоголю (4 [0; 11]), чем носители генотипов СТ и СС (0 [0; 3,5] и 0 [0; 2] соответственно; табл. 2).

У больных с АР была показана ассоциация rs10828317 гена *PIP5K2A* со степенью тяжести атипичной депрессивной симптоматики на момент поступления пациентов в стационар ($p=0,039$; табл. 3). Носители генотипа СС и полиморфизма rs10828317 имели больший

балл при оценке атипичной депрессивной симптоматики (7,5 [5,5; 15,5]), чем носители генотипов СТ и ТТ (5 [4; 7] и 6 [3; 9] соответственно).

Обсуждение. Ген *PIP5K2A* является геном-кандидатом ряда психических расстройств. Наиболее доказано его влияние при шизофрении [14, 15] и биполярных аффективных расстройствах [16], в меньшей мере – при депрессивных расстройствах [19, 20].

Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* является миссенс-мутацией. Она приводит к аминокислотной замене и, как следствие, к снижению функциональной активности фермента *PIP5K2A*. Показано, что данная мутация приводит к нарушениям работы глутаматных транспортеров [11], глутаматных рецепторов [12] и каналов KCNQ [9].

Кроме того, дисбаланс ряда компонентов PI3K/AKT1-сигнального пути (PIK3C3, *PIP5K2A*, PLCG1, SYNJ1, IMPA2, AKT1, GSK3B, TCF4), которые активируются как нейротрофическими факторами, так и через глутаматные рецепторы, выявляется при депрессивных расстройствах и алкогольной зависимости [5].

В настоящем исследовании впервые показано различие в носительстве полиморфизма rs10828317 гена *PIP5K2A* между группами больных с АЗ, АР и контрольной группой. Впервые проведена оценка ассоциаций данного полиморфизма с клини-

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в группах пациентов с АЗ, с АР и в контрольной группе, n (%)

Table 1. Allele frequency and genotype distribution of rs10828317 polymorphic variant of the *PIP5K2A* gene in patients with AD and Ads and in control group, n (%)

Генотипы и аллели	Пациенты с АЗ (n=255)	Пациенты с АР (n=325)	Контроль (n=356)	χ^2 , p
СС	23 (9,02)	30 (9,23)	45 (12,56)	$\chi^2=10,11$; $p=0,039^*$
СТ	98 (38,43)	159 (48,92)	154 (43,26)	
ТТ	134 (52,55)	136 (41,85)	157 (44,10)	
С	144 (28,24)	219 (33,69)	244 (34,27)	$\chi^2=5,67$; $p=0,059$
Т	366 (71,76)	431 (66,31)	468 (65,73)	
HWE	$\chi^2=0,68$; $p=0,41$	$\chi^2=2,93$; $p=0,09$	$\chi^2=0,56$; $p=0,45$	

Примечание. В табл. 1–3: * – уровень статистически значимых различий $p < 0,05$.

Таблица 2. Ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с оценками показателей ОКШ в динамике терапии и AUDIT в группе больных с АЗ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Associations of *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism with ODS scores at the follow-up and AUDIT scores in patients with AD, Me [25; 75 percentiles]

Показатель	Генотип			p
	СС (n=23)	СТ (n=48)	ТТ (n=55)	
AUDIT	27 [18; 36]	26,5 [22,5; 33]	29 [21; 33]	0,99
ОКШ при поступлении	38 [31; 47]	34,5 [28,5; 39]	34 [28; 41]	0,37
ОКШ через 4 нед	0 [0; 2]	0 [0; 3,5]	4 [0; 11]	0,0001*

Таблица 3. Ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с динамикой степени тяжести текущего депрессивного эпизода, оцененной по шкале *SIGH-SAD* у больных с АР, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Associations of *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism with *SIGH-SAD* severity of current depressive episode in patients with ADs, Me [25; 75 percentiles]

SIGH-SAD	CC (n=16)	Генотип CT (n=34)	TT (n=21)	P
При поступлении:				
типичная депрессивная симптоматика	23 [17,5; 25,5]	20,5 [16; 25]	23 [16; 25]	0,70
атипичная депрессивная симптоматика	7,5 [5,5; 15,5]	5 [4; 7]	6 [3; 9]	0,039*
суммарный балл	31 [23,5; 43,5]	26,5 [22; 32]	30 [20; 32]	0,11
Через 4 нед:				
типичная депрессивная симптоматика	5 [2,5; 7]	4 [2; 8]	6 [3,5; 9,5]	0,48
атипичная депрессивная симптоматика	1,5 [0,5; 4,5]	2 [0; 3]	1 [0; 4]	0,87
суммарный балл	7 [3; 10]	6 [3; 11]	6 [5; 12]	0,72

ческими характеристиками течения исследуемых расстройств.

При сравнении исследуемых групп были выявлены статистически значимые различия в распределении гено-

типов полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A*. Кроме того, у больных с АЗ показана ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с баллами оценки влечения к алкоголю по шкале ОКШ после курса психофармакотерапии, а у больных с АР — со степенью тяжести атипичной депрессивной симптоматики, оцененной по шкале *SIGH-SAD*, на момент поступления в стационар.

Ограничения исследования. Несмотря на то что скрининг на носительство исследуемого полиморфизма проведен в достаточно больших группах пациентов, результаты по ассоциациям с клиническими характеристиками и ответом на терапию являются предварительными и нуждаются в дальнейшем исследовании на больших выборках пациентов.

Заключение. Полученные пилотные результаты свидетельствуют о вовлеченности полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в патофизиологические процессы формирования алкогольной зависимости и аффективных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res*. 2019 Jan 1;40(1):arcv40.1.01. doi: 10.35946/arcv40.1.01. eCollection 2019 Oct 21.
- Короленко ЦП, Дмитриева НВ. Психосоциальная аддиктология. Новосибирск: Олсиб; 2001. 251 с. [Korolenko TsP, Dmitrieva NV. *Psichosotsialnaya addiktologiya* [Psychosocial Addictology]. Novosibirsk: Olsib; 2001. 251 p. (In Russ.)].
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):617-27. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617
- Gomez-Coronado N, Sethi R, Bortolasci CC. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:388-401. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.041. Epub 2018 Aug 11.
- Jang SK, Saunders G, Liu M, et al. Genetic correlation, pleiotropy, and causal associations between substance use and psychiatric disorder. *Psychol Med*. 2020 Aug 7;1-11. doi: 10.1017/S003329172000272X. Online ahead of print.
- Федоренко ОЮ, Иванова СА, Бохан НА. Генетические нарушения протеинкиназы при психических расстройствах на модели *PIP5K2A*, *SGK1* и *GSK-3β*. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2013. 85 с. [Fedorenko OYu, Ivanova SA, Bokhan NA. *Geneticheskiye narusheniya proteinkinaz pri psikhicheskikh rasstroystvakh na modeli PIP5K2A, SGK1 i GSK-3β* [Genetic disorders of protein kinases in mental disorders in the *PIP5K2A*, *SGK1* and *GSK-3β* model]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2013. 85 p. (In Russ.)].
- Koch M, Holt M. Coupling exo- and endocytosis: an essential role for PIP2 at the synapse. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug;1821(8):1114-32. doi: 10.1016/j.bbali.2012.02.008. Epub 2012 Feb 23.
- Suh BC, Hille B. PIP2 is a necessary cofactor for ion channel function: how and why? *Annu Rev Biophys*. 2008;37:175-95. doi: 10.1146/annurev.biophys.37.032807.125859
- Fedorenko O, Strutz-Seebohm N, Henrion U. A schizophrenia-linked mutation in *PIP5K2A* fails to activate neuronal M channels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Jul;199(1):47-54. doi: 10.1007/s00213-008-1095-x. Epub 2008 Jun 11.
- Fedorenko OYu, Loonen AJ, Lang F, et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *International J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28;18(6):pyu098. doi: 10.1093/ijnp/pyu098
- Fedorenko O, Tang C, Sopjani M, et al. *PIP5K2A*-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Oct;206(3):429-35. doi: 10.1007/s00213-009-1621-5. Epub 2009 Jul 31.
- Seebohm G, Wrobel E, Pusch M, et al. Structural basis of PI(4,5)P2-dependent regulation of GluA1 by phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, alpha (*PIP5K2A*). *Pflugers Arch*. 2014 Oct;466(10):1885-97. doi: 10.1007/s00424-013-1424-8. Epub 2014 Jan 5.
- Jamra RA, Klein K, Vilella AW, et al. Association study between genetic variants at the *PIP5K2A* gene locus and schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Sep 5;141B(6):663-5. doi: 10.1002/ajmg.b.30358
- Saggers-Gray L, Heriani H, Handoko HY, et al. Association of *PIP5K2A* with schizophrenia: a study in an Indonesian family sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Oct 5;147B(7):1310-3. doi: 10.1002/ajmg.b.30736
- Stopkova P, Vevera J, Paclt I, et al. Screening of *PIP5K2A* promoter region for mutations in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2005 Sep;15(3):223-7. doi: 10.1097/00041444-200509000-00015

16. Carter CJ. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. *Neurochem Int.* 2007 Feb;50(3):461-90. doi: 10.1016/j.neuint.2006.11.009. Epub 2007 Jan 18.
17. Вялова НМ, Пожидаев ИВ, Османова ДЗ и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов PIP5K2A и HTR2C с эффективностью антидепрессивной терапии у пациентов с текущим депрессивным эпизодом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(5):58-61. doi: 10.17116/jnevro20171175158-61 [Vyalova NM, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, et al. Association of polymorphic variants of PIP5K2A and HTR2C genes with response to antidepressant therapy of patients with a current depressive episode. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(5):58-61. doi: 10.17116/jnevro20171175158-61 (In Russ.)].
18. Вялова НМ, Османова ДЗ, Пожидаев ИВ и др. Роль полиморфных вариантов гена PIP5K2A в патогенезе депрессивных расстройств. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(6):41. [Vyalova NM, Osmanova DZ, Pozhidaev IV, et al. Role of PIP5K2A polymorphic variants in the pathogenesis of depressive disorders. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(6):41 (In Russ.)].
19. Вялова НМ, Федоренко ОЮ, Лосенков ИС. Изучение ассоциации полиморфизмов гена PIP5K2A с депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования.* 2013;(12-1):107-10. [Vyalova NM, Fedorenko OYu, Losenkov IS. Study of the association of PIP5K2A gene polymorphisms with depressive disorders. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2013;(12-1):107-10 (In Russ.)].
20. Федоренко ОЮ, Рудиков ЕВ, Гаврилова ВА и др. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(5):58-61. [Fedorenko OYu, Rudikov EV, Gavrilova VA, et al. Association of (N251S)-PIP5K2A with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova.* 2013;113(5):58-61 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.02.2021/1.04.2021/5.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 19-315-90032 и №17-29-02205. Работа выполнена в рамках Программы повышения конкурентоспособности ТПУ. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study received financial support from the RFBR in the framework of scientific projects № 19-315-90032 and №17-29-02205. The study was carried out within the framework of the TPU Competitiveness Enhancement Program. 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.

Михалицкая Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

Вялова Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-6464-6474>

Федоренко О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9565-6314>

Рошина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

Симуткин Г.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

Бохан Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

Иванова С.А. <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

От точного диагноза к таргетной терапии: депрессия в общемедицинской практике

Петрова Н.Н.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Цель исследования — анализ диагностической значимости клинико-феноменологических характеристик аффективных расстройств у больных с хронической соматической патологией.

Пациенты и методы. В анализ были включены результаты клинико-шкальной оценки состояния 131 пациента с хронической соматической патологией, в том числе 96 больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и 35 больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Обследование проводилось с применением Руководства по оценке психических расстройств в общемедицинской практике (Primary care evaluation of mental disorders, PRIME-MD) и клинической Шкалы оценки депрессии Гамильтона.

Результаты и обсуждение. Несмотря на значительную частоту и клиническую очерченность, психические расстройства были диагностированы врачами-интернистами только у 30% пациентов с депрессией. При клиническом обследовании отмечено преобладание соматических, а не психологических жалоб. Согласно скринингу с помощью PRIME-MD, у 74% больных были выявлены расстройства настроения, тревожные и соматоформные расстройства, отмечена их значительная коморбидность, с преобладанием сочетания депрессии и тревоги ($p < 0,001$). Наибольшие частота (87%) и тяжесть депрессии установлены у больных гипертонической болезнью. По группе в целом преобладали случаи умеренной депрессии, соответствовавшие большому депрессивному расстройству (61,5%).

Заключение. В целом наиболее выражены в клинической картине аффективных расстройств симптомы ангедонии, подавленности и тревоги. Осложняет диагностику депрессии значительная распространенность при этом состоянии соматизированных симптомов. Представляется возможным выделить особую диагностическую значимость симптомов подавленности и ангедонии для выявления депрессии у соматически больных.

Ключевые слова: депрессия; диагностика; терапия; соматические заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; цереброваскулярные заболевания; психосоматика.

Контакты: Наталья Николаевна Петрова; petrova_nn@mail.ru

Для ссылки: Петрова НН. От точного диагноза к таргетной терапии: депрессия в общемедицинской практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):53–58. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-53-58

From accurate diagnosis to targeted therapy: depression in general medical practice

Petrova N.N.

Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg
7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

Objective: to analyze the diagnostic significance of clinical and phenomenological characteristics of affective disorders in patients with chronic somatic pathology.

Patients and methods. The analysis included the results of a clinical evaluation of 131 patients with chronic somatic pathology, including 96 patients suffering from cardiovascular diseases and 35 patients with cerebral small vessel disease. Clinical assessment included Primary care evaluation of mental disorders (PRIME-MD) and Hamilton Depression Rating Scale.

Results and discussion. Despite the significant frequency and transparent clinical symptoms, general practitioners diagnosed mental disorders in only 30% of patients with depression. We observed a higher prevalence of somatic rather than psychological complaints during the clinical survey. According to the screening using PRIME-MD, 74% of patients were diagnosed with mood disorders, anxiety, and somatoform disorders. We also noted their significant comorbidity with a predominance of a depression and anxiety combination ($p < 0.001$). Hypertensive patients had the highest depression prevalence (87%) and severity. Moderate depression was the most frequent diagnosis in the study participants, corresponding to major depressive disorder (61.5%).

Conclusion. In general, the symptoms of anhedonia, depression, and anxiety were most pronounced in patients with affective disorders. The high prevalence of somatic symptoms complicates depression evaluation. It is possible to highlight depression and anhedonia as significant symptoms for the detection of depression in patients with somatic disorders.

Keywords: depression; evaluation; treatment; somatic disorders; cardiovascular diseases; cerebrovascular diseases; psychosomatics.

Contact: Natalia Nikolaevna Petrova; petrova_nn@mail.ru

For reference: Petrova NN. From accurate diagnosis to targeted therapy: depression in general medical practice. Nevrologiya, neuropsychiatry, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2021;13(3):53–58. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-53-58

Психические расстройства в общей медицинской практике разных стран имеют общие закономерности: примерно у половины пациентов выявляются психические расстройства, среди которых преобладают аффективные. Своевременная диагностика и терапия депрессий в структуре различных — психических и соматических — заболеваний представляет несомненную актуальность [1]. Депрессия относится к наиболее распространенным расстройствам вообще и к числу пяти наиболее распространенных в сфере первичной медицинской помощи заболеваний, являясь частым коморбидным расстройством у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями. На этапе первичной медицинской помощи выявляется лишь около половины депрессивных расстройств [2]. Депрессия часто остается нераспознанной, и пациент не получает необходимую терапию, что дополнительно усугубляет его физическое страдание, негативно влияет на лечение и прогноз [3]. Врачи, работающие в учреждениях первичной медицинской помощи, играют важную роль в распознавании и лечении депрессии [4]. Метаанализ точности постановки диагноза «депрессия» на этапе первичного звена медицинской помощи показал, что ошибки преобладают над пропущенными случаями (из 100 пациентов — 10 случаев депрессии будут пропущены, 15 пациентам будет поставлен неверный диагноз психического расстройства) [5]. Врачи общей практики склонны использовать нелинейный подход к диагностике психических расстройств [6].

Немаловажным является тот факт, что врачами общей практики плохо оценивается суицидальный риск у пациентов с депрессией [7]. При этом показано, что из числа лиц, совершивших попытку самоубийства, 38% посетили врача в течение предыдущей недели, а 64% — в течение 4 нед до попытки; большинство из этих пациентов посещали учреждения первичной медицинской помощи [8].

Подчеркивается необходимость корректной клинико-шкальной оценки депрессии, верификации диагноза в соответствии с принятыми критериями для обеспечения адекватной терапии депрессивных расстройств, в том числе у пациентов с коморбидными соматическими, особенно сердечно-сосудистыми, заболеваниями [9].

Цель исследования — анализ диагностической значимости клинико-феноменологических характеристик аффективных расстройств у больных с хронической соматической патологией.

Пациенты и методы. В анализ были включены результаты оценки 131 пациента с различной хронической соматической патологией. Исследованы 96 больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе 46 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС; средний возраст — $54 \pm 2,9$ года) и 50 — с гипертонической болезнью (ГБ; средний возраст — $58,8 \pm 1,5$ года); а также 35 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП; средний возраст — $50,5 \pm 7,1$ года). Все диагнозы заболеваний были верифицированы специалистами, в том числе по показателям физикального и инструментального обследования. Результаты оценки состояния экстра- и интракраниальных артерий и церебральной гемодинамики по данным ультразвуковых методов диагностики (дуплексное сканирование и доплерогра-

фия) показали наличие атеросклероза церебральных артерий в 64,3% случаев.

Для совокупной выборки систолическое артериальное давление в среднем составило $134,4 \pm 11,2$ мм рт. ст., диастолическое — $83,1 \pm 9,5$ мм рт. ст. Сахарный диабет имелся у 12% больных. Средний индекс массы тела составлял $29,6 \pm 4,2$ кг/м².

В подгруппе ИБС 38% больных перенесли инфаркты миокарда, 75% — операции по реваскуляризации миокарда (стентирование или коронарное шунтирование). Функциональный класс стенокардии на момент включения в исследование, определенный по Функциональной классификации стабильной стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества (Canadian Cardiovascular Society, CCS) — $1,7 \pm 0,6$.

Давность ГБ составила в среднем $11,6 \pm 5,2$ года, максимальное систолическое артериальное давление в течение жизни — $187,4 \pm 14,6$ мм рт. ст.

Критериями исключения являлись ранее перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты или транзиторные ишемические атаки), наличие когнитивных нарушений, сочетание ИБС и ГБ. Все включенные в обследование пациенты находились в удовлетворительном соматическом состоянии, у психиатров ранее не обследовались и лечения не получали.

Исследование проводилось с применением Руководства по оценке психических расстройств в общей медицинской практике (Primary care evaluation of mental disorders, PRIME-MD) и клинической Шкалы оценки депрессии Гамильтона.

Обработка первичных данных исследования осуществлялась методами математической статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007 в программной среде Windows XP, пакет статистических программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версия 13.0, в том числе применялся факторный анализ (метод главных компонент).

Результаты. При клиническом обследовании на первый план выступали соматические жалобы, однако при использовании «Опросника пациента» PRIME-MD у значительного числа больных были выявлены нарушения аффективного спектра, присутствовавшие на протяжении последнего месяца: утомляемость (анергия) — у 80%, расстройства сна различного характера — у 60%, подавленность, чувство безнадежности — примерно у 50%, потеря удовольствия, утрата привычных интересов — у 40% пациентов. Согласно критериям PRIME-MD, основанным на систематизации психических расстройств в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition, DSM-5), психические расстройства имелись примерно у 74% больных, в их структуре преобладали различные сочетания расстройств настроения, тревожных и соматоформных расстройств, причем превалировала ассоциированность депрессии и тревоги (37,1%).

По результатам скрининга с помощью PRIME-MD депрессивное расстройство было обнаружено у 40,7% больных ИБС (следует отметить значительную частоту инсомнии — 86,8% наблюдений), у 87% больных ГБ (в том числе в 53% случаев — с коморбидными соматоформными расстрой-

ствами). У пациентов с ДЭП преобладали расстройства тревожного круга (57,7%). Наличие депрессии констатировано в рамках коморбидных тревожных и депрессивных расстройств у 60% пациентов с ДЭП. В целом в структуре депрессивных расстройств всех обследованных пациентов, согласно PRIME-MD, преобладали случаи депрессии, соответствовавшие большому депрессивному расстройству (БДР; 61,5%).

При клинико-шкальной оценке уровень депрессии у пациентов с ГБ составил $24,1 \pm 0,98$ балла, что соответствовало тяжелой депрессии по Шкале оценки депрессии Гамильтона. Следует отметить, что в 45% случаев длительность депрессии у этих больных колебалась от полугода до 5 лет, при этом 60% больных с депрессией перенесли два-четыре депрессивных эпизода, причем в большинстве случаев наблюдалось удлинение (53%) и утяжеление (57%) приступов. Выраженность депрессии в среднем по группе ДЭП соответствовала умеренному уровню ($14,8 \pm 5,9$ балла по Шкале оценки депрессии Гамильтона). В структуре аффективных расстройств преобладали желудочно-кишечные соматические симптомы (82,9%), психическая и соматическая тревога (по 74%), симптомы подавленности (68,6% случаев). У больных ИБС выраженность депрессии составила $16,3 \pm 6,4$ балла (депрессивное расстройство средней степени тяжести), а в структуре депрессии преобладали гипотимия (24%) и психическая тревога (38%). Таким образом, выраженность депрессии значимо выше ($p < 0,05$) у больных ГБ по сравнению с пациентами других групп, которые не различались между собой.

Диагностическая структура психических расстройств в группах обследованных пациентов представлена в таблице.

Следует отметить, что, несмотря на значительную частоту и клиническую очерченность, психические расстройства были диагностированы врачами-интернистами только у 30% пациентов.

В целом наибольшей выраженности в клинической картине аффективных расстройств обследованных больных достигли симптомы ангедонии (1,88 балла), подавленности и тревоги (по 1,60 балла по Шкале оценки депрессии Гамильтона). Для аффективных расстройств, ассоциированных с хроническими соматическими заболеваниями, в генезе которых значительную роль сыграл сосудистый фактор, характерны коморбидность депрессии и тревоги ($r = 0,52$; $p < 0,001$), значительная представленность соматизированных симптомов ($r = 0,90$; $p < 0,0001$).

В структуре депрессивных расстройств доминировали депрессивно-деперсонализационный симптомокомплекс (относительный вклад фактора — 20%) и витальная депрессия без психотических симптомов (10%). Выделен ряд критериев с высоким коэффициентом диагностиче-

ской эффективности для оценки настроения пациентов общемедицинской практики. Наибольшее диагностическое значение для выявления депрессии у соматически больных (согласно критерию Фишера) продемонстрировали симптомы подавленности (14 баллов), ангедония (11 баллов), анергия (9 баллов).

Обсуждение. По нашим данным, в поле зрения интернистов часто оказываются пациенты с не диагностированной депрессией, однако депрессия впервые диагностируется врачами, не являющимися психиатрами, только примерно в 1/3 случаев. В то же время за рубежом аффективные расстройства выявляются в общемедицинской практике в половине случаев [2]; это свидетельствует в пользу актуальности совершенствования подходов к диагностике депрессии в общемедицинской практике.

Депрессивные состояния нередко соответствуют критериям БДР, что согласуется с имеющимися в зарубежной литературе данными [10].

Выявление и точная клинико-феноменологическая характеристика депрессии — непростая задача не только для врачей-интернистов, но и для психиатров. В настоящее время депрессия представляется гетерогенным расстройством с различными проявлениями и широким набором сопутствующих симптомов, что может быть обусловлено ее современным определением.

Согласно DSM-5 (Американская психиатрическая ассоциация, 2013), депрессия характеризуется обязательным наличием одного из двух симптомов: подавленное настроение (гипотимия) или снижение интереса ко всей или почти всей деятельности либо потеря удовольствия от нее (ангедония) [11]. В соответствии с МКБ-11 основными симптомами депрессии также являются гипотимия и ангедония. Подчеркивается, что симптомы не должны выступать в качестве проявления другого заболевания. Все депрессивные эпизоды в контексте рекуррентного или биполярного расстройства могут быть дополнены симптомами тревоги и наличием панических атак. МКБ-11, как и МКБ-10, включает в себя категорию сме-

Диагностическая структура психических расстройств по МКБ-10

Diagnostic structure of mental disorders according to ICD-10

Диагноз по МКБ-10	Доля пациентов, %		
	ИБС	ГБ	ДЭП
Депрессивный эпизод легкой степени	12	5	13
Депрессивный эпизод средней степени	14	17	19
Рекуррентное депрессивное расстройство	7	25	3
Генерализованное тревожное расстройство	14	12	22
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	38	20	26
Соматоформное расстройство	13	16	7
Паническое расстройство	3	5	10
Всего...	100	100	100

Примечание. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

шанных депрессивных и тревожных расстройств из-за их важности для врачей учреждений первичной медицинской помощи [12–14].

Теоретически возможны 227 различных комбинаций симптомов, отвечающих диагностическим критериям БДР. В исследовании центра Clinical Research Center for Depression (CRESCEND) у 853 пациентов с БДР были описаны 119 комбинаций [15]. В реальных клинических условиях 170 различных комбинаций были описаны у 1566 пациентов с БДР в рамках проекта Methods to Improve Diagnostic Assessment and Services (MIDAS) Более того, шесть критериев БДР определяются одновременно множественными или альтернативными (полярными) состояниями: психомоторное возбуждение или заторможенность, нарушение концентрации или нерешительность, чувство никчемности или чувство вины, бессонница или гиперсомния, снижение аппетита или повышенный аппетит, суицидальные тенденции или суицидальные мысли. Если рассматривать отдельно каждое состояние в рамках шести комплексных критериев, можно теоретически установить 14 528 различных комбинаций, отвечающих диагностическим критериям БДР [16]. В исследовании STAR*D вариативность депрессивных расстройств составляет уже 1045 профилей [17].

С практической точки зрения, в результате применения таких диагностических подходов у двух разных пациентов могут наблюдаться уникальные наборы симптомов — и у обоих будет диагностирована депрессия. Ключевой признак депрессии — сниженное настроение — отсутствует у 1/5 части пациентов, при этом из всех симптомов чаще всего наблюдается ангедония, что повышает ее диагностическую значимость. Есть мнение, что клиницисты — не психиатры должны быть нацелены на выявление именно ангедонии, чтобы не пропустить случаи депрессии в своей практике [18]. Результаты исследования поддерживают диагностическую значимость ангедонии, наряду с симптомами подавленности, в качестве основных критериев диагностики депрессии, причем впервые подтверждено диагностическое значение ангедонии в выявлении депрессии у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями. С учетом доминирования соматических жалоб над психологическими выявление гипотимии у соматически больных особенно затруднено и требует прицельного опроса. Осложняет диагностику депрессии значительная представленность в клинической картине соматизированных симптомов. Анергия (утомляемость, слабость), значимо ассоциированная с наличием депрессии у обследованных больных, исключена из числа основных симптомов депрессии в современных классификационных системах, как неспецифический признак, однако, по нашим данным, она должна настораживать врачей в отношении наличия аффективных расстройств.

Показано, что, несмотря на определенное клиническое своеобразие аффективных расстройств у пациентов с различной хронической соматической патологией, есть общие ключевые признаки, имеющие решающее значение для выявления депрессии. Эти результаты согласуются с мнением о том, что депрессия, коморбидная, например, различным формам неврологической патологии, имеет клинические особенности [19]. Так, при сосудистой депрес-

сии важное место в клинической картине расстройства занимает именно анергия наряду с ангедонией со снижением или утратой интереса к профессиональной деятельности и бытовым делам [20].

По данным зарубежных исследований, 60% случаев оказания психиатрической помощи происходит в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и 79% рецептов на антидепрессанты выписываются не психиатрами [21, 22]. Следует отметить несоответствие диагнозов показаниям для назначаемых антидепрессантов [23]. При этом антидепрессивная терапия рассматривается как один из трех основных компонентов лечения депрессивных расстройств у соматически больных наряду с базовой психосоматической помощью и психотерапией. Эти вмешательства безопасны и эффективны для уменьшения симптомов депрессии и повышения качества жизни. Наиболее эффективными в отношении депрессии считают поэтапный подход к оказанию помощи и оптимальное сотрудничество всех специалистов — междисциплинарный подход («совместный уход»). Эффективное лечение депрессивной сопутствующей патологии имеет значение для качества жизни и, возможно, для прогноза соматического заболевания. Интеграция рутинного скрининга депрессивных симптомов является первым шагом на пути к эффективной, основанной на фактических данных терапии депрессии при соматических заболеваниях [24].

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности выбора для терапии депрессии у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями (сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными) эффективных и хорошо переносимых антидепрессантов с выраженным анксиолитическим компонентом действия, эффективно влияющих на ангедонию. С этой точки зрения обращает на себя внимание антидепрессант агомелатин (Вальдоксан), продемонстрировавший высокую результативность в терапии депрессивных состояний как с ангедонией, так и с тревогой (редукция симптоматики уже к концу первой недели терапии). При этом препарат хорошо переносится, не вызывая нежелательных серотонинергических, адренергических и холинолитических эффектов. В открытом исследовании эффективности вальдоксана при лечении БДР показано снижение выраженности симптоматики ангедонии наряду со снижением общей тяжести депрессии [25, 26]. Агомелатин лидирует по показателю эффективности наряду с амитриптилином, эсциталопрамом, миртазапином, пароксетином, венлафаксином и вортиоксетином и по показателю переносимости наряду с циталопрамом, эсциталопрамом, вортиоксетином, флуоксетином и сертралином. В плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что частота побочных эффектов и связанных с ними отказов от лечения у получавших агомелатин пациентов оказалась ниже, чем в группе плацебо (аналогичный эффект обнаружен только у флуоксетина) [27]. В России были проведены масштабные исследования, в которых доказаны высокая эффективность и переносимость агомелатина в смешанных популяциях пациентов с неврологическими заболеваниями [28]. Препарат также продемонстрировал эффективность в отношении депрессии у соматически больных в реальной клинической практике [29].

Заключение. В настоящее время специалисты (психиатры, врачи-интернисты) стоят перед необходимостью перемен в отношении выявления и оказания помощи пациентам с депрессией, что актуализирует проблему диагностики депрессии в общемедицинской практике [30]. Результаты исследования, свидетельствующие о значительной частоте депрессивных расстройств у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями (сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными), согласуются с мнением, что всех боль-

ных с соматическими заболеваниями необходимо обследовать на предмет депрессии [31]. Депрессивные симптомы должны в обязательном порядке проверяться во время клинического интервью или с помощью валидированных анкет. При положительном результате скрининга дальнейшие диагностические шаги считаются обязательными [24]. Результаты исследования позволяют выделить особую диагностическую значимость симптомов подавленности и ангедонии для выявления депрессии у соматически больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смуглевич АБ. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд. Москва: МИА; 2015. С. 112-5.
2. Checcucci M, Brunner E. [CME: Depression in Primary Care]. *Praxis (Bern 1994)*. 2019 Jan;108(2):145-51. doi: 10.1024/1661-8157/a003168 (In Germ.).
3. Filipcic I, Popovic-Grle S, Marcinko D, et al. Screening for depression disorders in patients with chronic somatic illness. *Coll Antropol*. 2007 Mar;31(1):139-43.
4. Park LT, Zarate CA. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):559-68. doi: 10.1056/NEJMcpl712493
5. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;374(9690):609-19. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60879-5
6. Lillis S, Mellsop G, Emery M. Diagnosing mental illness in general practice. *NZFP*. 2008;35:91-5.
7. Feldman MD, Franks P, Duberstein PR, et al. Let's not talk about it: suicide inquiry in primary care. *Ann Fam Med*. Sep-Oct 2007;5(5):412-8. doi: 10.1370/afm.719
8. Ahmedani BK, Stewart C, Simon GE, et al. Racial/ethnic differences in health care visits made before suicide attempt across the United States. *Med Care*. 2015 May;53(5):430-5. doi: 10.1097/MLR.0000000000000335
9. Maurer DM. Screening for Depression. *Am Fam Physician*. 2012 Jan 15;85(2):139-44.
10. Thom R, Silbersweig DA, Boland RJ. Major Depressive Disorder in Medical Illness: A Review of Assessment, Prevalence, and Treatment Options. *Psychosom Med*. 2019 Apr;81(3):246-55. doi: 10.1097/PSY.0000000000000678
11. Park S-C, Kim Y-K. Depression in DSM-5: Changes, Controversies and Future Direction. In: Kim Y-K, ed. *Understanding Depression*. 2: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. New York: Springer Nature; 2018. P. 3-14.
12. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME, et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry*. 2016 Jun;15(2):112-3. doi: 10.1002/wps.20322
13. Maj M. What changes will DSM-5 and ICD-11 bring? *EPA Congress News*. 7 Apr 2013. P. 12-4.
14. Reed GM, First MB, Kogan CS, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019 Feb;18(1):3-19. doi: 10.1002/wps.20611
15. Park S-C, Kim JM, Jun TY, et al. How many different symptom combinations fulfill the diagnostic criteria for major depressive disorder? Results from the CRESCEND study. *Nord J Psychiatry*. 2017 Apr;71(3):217-22. doi: 10.1080/08039488.2016.1265584. Epub 2016 Dec 16.
16. Zimmerman M, Ellison W, Young D, et al. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder. *Compr Psychiatry*. 2015 Jan;56:29-34. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.09.007. Epub 2014 Sep 6.
17. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, et al. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jan 1;189:314-20. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.005. Epub 2015 Oct 1.
18. Sibitz I, Berger P, Freidl M, et al. ICD-10 or DSM-IV? Anhedonia, fatigue and depressed mood as screening symptoms for diagnosing a current depressive episode in physically ill patients in general hospital. *J Affect Disord*. 2010;126(1-2):245-51. doi: 10.1016/j.jad.2010.03.023
19. Смуглевич АБ, Романов ДВ, Дамулин ИВ. Дифференциальная диагностика психических расстройств в неврологической практике. *Психические расстройства в общей медицине*. 2018;(2):4-10. [Smulevich AB, Romanov DV, Damulin IV. Differential diagnosis of mental disorders in neurologic practice. *Psichicheskie rasstroistva v obschey meditsine*. 2018;(2):4-10 (In Russ.)].
20. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb;19(2):99-103. doi: 10.1097/jgp.0b013e318202fc8a
21. Frank RG, Huskamp HA, Pincus HA. Aligning incentives in the treatment of depression in primary care with evidence-based practice. *Psychiatr Serv*. 2003 May;54(5):682-7. doi: 10.1176/appi.ps.54.5.682
22. Mark TL, Levit KR, Buck JA. Data-points: psychotropic drug prescriptions by medical specialty. *Psychiatr Serv*. 2009 Sep;60(9):1167. doi: 10.1176/ps.2009.60.9.1167
23. Norton J, de Roquefeuil G, David M, et al. Prevalence of psychiatric disorders in French general practice using the patient health questionnaire: comparison with GP case-recognition and psychotropic medication prescription. *Encephale*. 2009 Dec;35(6):560-9. doi: 10.1016/j.encep.2008.06.018
24. Albus C, Geiser F. [Evidence-based recommendations for the treatment of depressive comorbidity in somatic illness]. *Internist (Berl)*. 2019 Dec;60(12):1226-34. doi: 10.1007/s00108-019-00694-y (In Germ.).
25. Kennedy SH, Emsley R. Placebo controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Feb;16(2):93-100. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.09.002. Epub 2005 Oct 24.
26. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Cuglierro R, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine – an open label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. Jan-Mar 2011;25(1):109-14.
27. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
28. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].

29. Подвигин СН, Казакова МБ. Вальдоксан — препарат выбора при лечении депрессий, коморбидных соматическому заболеванию. *Психические расстройства в общей медицине*. 2013;(4):52-3. [Podvigin SN, Kazakova MB. Valdoxan — the drug of choice in the treatment of depression, comorbid somatic disease. *Psihicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*. 2013;(4):52-3 (In Russ.)].
30. Ferenchick EK, Ramanuj P, Pincus HA. Depression in primary care: part 1 — screening and diagnosis. *BMJ*. 2019 Apr 8;365:l794. doi: 10.1136/bmj.l794
31. Iosifescu DV. Treating depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Mar;30(1):77-90. doi: 10.1016/j.psc.2006.12.008

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2021/15.05.2021/22.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The paper has been sponsored by Servier. 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.

Петрова Н.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством

Тювина Н.А., Столярова А.Е., Балабанова В.В., Бунькова К.М., Ефремова Е.Н.

Кафедра психиатрии и наркологии 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 — сравнительное изучение эффективности терапии депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства (БАР) с включением и без включения антидепрессантов в схему лечения с учетом гендерной принадлежности пациентов.

Пациенты и методы. Клиническим и клинико-катamnестическим методами были обследованы 100 больных БАР (F31.3—F31.5 по МКБ-10), из них 50 женщин в возрасте 33,0 [23,0; 50,2] года и 50 мужчин в возрасте 37,5 [29,5; 47,2] года. Для лечения депрессии использовали различные комбинации антидепрессантов, нормотимиков, нейролептиков. Было проведено сравнение эффективности терапии между подгруппами мужчин и женщин, получавших и не получавших антидепрессанты. Состояние больных оценивали с помощью специально разработанной карты клинического обследования, а также с применением психометрических шкал: Шкалы оценки депрессии Монтгомери—Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), Шкалы общего клинического впечатления, тяжесть болезни (Clinical Global Impression — Severity of illness, CGI-S), Шкалы общего клинического впечатления, улучшение (Clinical Global Impression — Improvement, CGI-I) в начале исследования и в конце 1, 2, 4, 6-й недель терапии (или при выписке).

Результаты и обсуждение. Отмечена тенденция к более медленному улучшению состояния у женщин по сравнению с мужчинами. Однако в подгруппах и мужчин, и женщин, получавших лечение антидепрессантами, отмечены наибольшая редукция баллов по MADRS, более высокая частота улучшения и достижения ремиссии по шкалам CGI-I, CGI-S по сравнению с пациентами, не получавшими антидепрессанты. С учетом типа БАР транзиторные симптомы противоположного полюса на фоне лечения антидепрессантами отмечались у 24,7% пациентов обоих полов при БАР первого типа (БАР I) и у 16,8% — при БАР второго типа (БАР II). При БАР I полученные различия между группами мужчин и женщин не достигли уровня статистической значимости, в то время как при БАР II преобладали женщины (22,5% по сравнению с 7,8% мужчин). Не было получено значимых различий доли случаев инверсии аффекта при использовании трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотинина и норадреналина в двух группах (21; 16,7; 16,7% у мужчин и 28; 21,8; 12,5% у женщин соответственно). Оценка длительности инверсии позволила установить, что у женщин значимо чаще наблюдалось укорочение периодов между фазами (42% по сравнению с 22% у мужчин).

В ряде случаев при тяжелой депрессии и неэффективности терапии препаратами первой линии (антиконвульсантами и атипичными нейролептиками) назначение антидепрессантов повышает эффективность лечения. Однако при решении этого вопроса необходимо учитывать совокупность факторов, таких как тип и вариант течения БАР, тяжесть депрессии, инверсия аффекта в анамнезе на фоне терапии, гендерную принадлежность.

Заключение. Решение о допустимых дозах и длительности лечения антидепрессантами требует динамического наблюдения за пациентом в целях своевременной отмены препарата и снижения риска инверсии фазы и укорочения ремиссии.

Ключевые слова: депрессия; биполярное аффективное расстройство; психофармакотерапия; антидепрессанты; инверсия аффекта; интермиссия.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Столярова АЕ, Балабанова ВВ и др. Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):59–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-59-66

Depression treatment in women and men with bipolar affective disorder: a comparative study

Tyuvina N.A., Stolyarova A.E., Balabanova V.V., Bunkova K.M., Efremova E.N.

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia*

Objective: to compare depression treatment efficacy with and without antidepressants (ADs) in men and women with bipolar affective disorder (BAD).

Patients and methods. We enrolled 100 patients with BAD (F31.3—F31.5 according to ICD-10), including 50 women aged 33.0 [23.0; 50.2] years and 50 men aged 37.5 [29.5; 47.2] years using prospective and retrospective methods. Various antidepressants, normothymics, antipsychotics combinations were used to treat depression. We performed a comparative analysis of treatment efficacy with and without antidepressants

in men and women subgroups. Clinical assessment at the baseline and the end of 1, 2, 4, 6-th week of therapy (or at discharge) included a specially developed clinical examination chart and the following psychometric scales: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Clinical Global Impression – Severity of illness (CGI-S), Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I).

Results and discussion. Women tended to have a slower improvement in the condition compared to men. Maximum reduction in MADRS score and a CGI-I, CGI-S higher frequency of clinical improvement and remission was observed in men and women who did not receive antidepressants than patients who did not receive antidepressants. When BAD type was included in the analysis, in patients treated with antidepressants, transient symptoms of the opposite pole occurred in 24.7% of patients of both sexes with bipolar affective I disorder (BAD I) and in 16.8% with bipolar affective II disorder (BAD II). There were no significant gender differences in patients with BAD I, while women predominated in BAD II group (22.5% compared to 7.8% men). No significant treatment-emergent affective switch was observed with tricyclic antidepressants and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in both groups (21; 16.7; 16.7% in men and 28; 21.8; 12.5% in women, respectively). The assessment of intermission revealed that women were significantly more likely to have shorter periods between phases (42% compared to 22% in men). In addition, women were significantly more likely to have shorter periods between phases (42% compared to 22% in men) when the intermission duration was included in the analysis.

In some patients with severe depression and ineffective first-line therapy (anticonvulsants and atypical antipsychotics), antidepressants prescription can increase treatment effectiveness. However, several factors should be considered, such as BAD type and variant, depression severity, treatment-emergent affective switch in history, and gender.

Conclusion. A decision about antidepressants' dosage and treatment duration requires a dynamic follow-up of the patient in order to discontinue the antidepressants as fast as possible and decrease the risk of treatment-emergent affective switch and shortening of remission period.

Keywords: depression; bipolar affective disorder; psychopharmacotherapy; antidepressants; treatment-emergent affective switch; intermission.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Stolyarova AE, Balabanova VV, et al. Comparative study of depression treatment in women and men with bipolar affective disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):59–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-59-66

Наличие в структуре одного заболевания двух полярных фаз имеет большое значение для определения тактики лечения пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР). Подходы к терапии депрессий в структуре БАР существенно отличаются от лечения депрессивного синдрома в рамках других нозологий.

Одной из главных целей лечения депрессии при БАР, наряду с быстрым купированием симптоматики и предотвращением суицидальных попыток, является уменьшение риска инверсии фазы [1, 2]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что назначение антидепрессантов пациентам с БАР существенно увеличивает этот риск, приводит к укорочению ремиссии и, как следствие, развитию неблагоприятных форм течения (континуальной, быстроциклической) [3].

Фармакологические механизмы развития индуцированной антидепрессантами мании все еще остаются недостаточно изученными. Значительная роль отводится холинергической системе, что также может объяснить высокий риск инверсии при использовании таких трициклических антидепрессантов (ТЦА), как амитриптилин, имипрамин и кломипрамин [4]. Несмотря на то что основным механизмом индуцированной антидепрессантами мании считается антихолинергический эффект, присущий ТЦА, нельзя исключать роль других медиаторных систем (катехоламинергических, серотонинергических и дофаминергических) и, следовательно, вероятность инверсии аффекта на фоне приема антидепрессантов других групп [5–8].

Ряд современных клинических рекомендаций исключают использование любых антидепрессантов в качестве препаратов первой линии, но при неэффективности терапии антиконвульсантами и атипичными антипсихотиками допускается назначение отдельных антидепрессантов [9–14].

Среди отечественных и зарубежных авторов имеется и другая точка зрения: включение антидепрессантов в схему купирующей терапии необходимо и имеет ряд преимуществ: ускоряет процесс выхода из депрессивной фазы и значительно повышает эффективность лечения, особенно при коморбидных тревожных и личностных расстройствах [1, 15, 16]. При этом предпочтение отдается препаратам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [17].

Таким образом, если в случае рекуррентной депрессии необходимость использования антидепрессантов не подвергается сомнению, то их применение у пациентов с БАР по-прежнему является одним из наиболее дискуссионных вопросов.

Начиная с конца прошлого столетия все больший интерес проявляется также к изучению гендерных особенностей лечения депрессий.

Более низкая скорость почечной фильтрации и печеночного метаболизма, более высокий по сравнению с мужчинами процент жировой ткани и в то же время меньшая масса тела приводят к более высокому уровню концентрации и удлинению периода полувыведения препаратов у женщин. Эти фармакокинетические особенности могут объяснить лучшую эффективность антидепрессивной терапии у женщин и возможность использования более низких доз антидепрессантов [18–20].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение эффективности терапии депрессии в структуре БАР с включением и без включения антидепрессантов в схему лечения и с учетом гендерной принадлежности больных.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в период с 2018 по 2020 г. в амбулаторных и стационарных условиях Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета.

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.

Клиническим и клинико-катамнестическим методом были обследованы 100 больных БАР (F31.3–F31.5 по МКБ-10), из них 50 женщин в возрасте 33,0 [23,0; 50,2] года и 50 мужчин в возрасте 37,5 [29,5; 47,2] года.

Для лечения депрессии использовали различные психотропные средства и их сочетания по усмотрению лечащего врача (табл. 1 и 2).

Состояние больных оценивали с помощью специально разработанной карты клинического обследования, а также с использованием психометрических шкал: Шкалы оценки депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), Шкалы общего клинического впечатления, тяжесть болезни (Clinical Global Impression – Severity of illness, CGI-S), Шкала общего клинического впечатления, улучшение (Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I) в начале исследования и в конце 1, 2, 4, 6-й недель терапии (или при выписке).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакетов программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводилось на основе непараметрического критерия Манна–Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и критерием Фишера. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и от-

носительных (%) показателей. Количественные признаки описывались с помощью медианы (Me) и квартилей [25-го; 75-го перцентилей], среднего значения и среднеквадратичного отклонения. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты. Динамика и эффективность лечения. Для оценки эффективности проводимого лечения мужчины и женщины были разделены на подгруппы: принимавших и не принимавших антидепрессанты.

Таблица 2. *Препараты и дозы, применяемые в исследовании*

Table 2. *Medications and their dosages used in the study*

Препарат	Дозы, мг
<i>Антидепрессанты</i>	
СИОЗС:	
флуоксетин	20–40
пароксетин	20–40
эсциталопрам/циталопрам	10–20/20–40
сертралин	100–150
флувоксамин	100–200
СИОЗСН:	
венлафаксин	74–225
дулоксетин	60–120
ТЦА:	
амитриптилин	50–150
кломипрамин	50–250
имипрамин	100–200
мапротилин	25–150
пипофезин	100–150
ИМАО:	
пирлиндол	100–200
АИОЗС:	
тразодон	50–250
НаССА:	
миртазапин	30–60
миансерин	30–60
Мелатонинергические антидепрессанты:	
агомелатин	25–50
<i>Нормотимики</i>	
Вальпроевая кислота	300–1200
Соли лития	300–1200
Карбамазепин	200–400
Ламотриджин	50–200
<i>Нейролептики</i>	
Кветиапин	100–400
Оланзапин	5–15
Арипипразол	5–15

Примечание. ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы; АИОЗС — антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина; НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты.

Таблица 1. *Схемы лечения депрессивного эпизода, n (%)*

Table 1. *Depressive episode treatment algorithm, n (%)*

Комбинации	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Антидепрессант	3 (6)	2 (4)
Нейролептик	1 (2)	3 (6)
Нормотимик	6 (12)	6 (12)
Антидепрессант + нейролептик	3 (6)	6 (12)
Антидепрессант + нормотимик*	27 (54)	17 (34)
Нормотимик + нейролептик	4 (8)	8 (16)
Антидепрессант + нейролептик + нормотимик	6 (12)	8 (16)

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: * — $p < 0,05$.

Исходный балл по MADRS в подгруппах мужчин и женщин, принимавших антидепрессанты, составил 32 [26,0; 38,0] и 28 [24,0; 28,0] соответственно; среди не принимавших антидепрессанты — 24 [21,0; 29,0] у мужчин и 26 [24,0; 32,0] у женщин. Таким образом, в подгруппах принимавших антидепрессанты тяжелая депрессия достоверно чаще регистрировалась у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$), а в подгруппах не принимавших антидепрессанты исходный балл по MADRS был выше у женщин по сравнению с мужчинами ($p < 0,01$).

Основаниями для назначения антидепрессантов служили тяжесть депрессии, отсутствие положительной динамики или ухудшение состояния на фоне терапии нормотимиками, нейролептиками или их комбинацией, начало приема пациентом антидепрессантов до поступления в стационар с положительным эффектом.

Динамика тяжести депрессии с учетом баллов по MADRS в группах мужчин и женщин представлена на рис. 1.

В подгруппе мужчин, получавших антидепрессанты, изначально балл по MADRS был выше, чем среди мужчин, не получавших антидепрессанты ($p < 0,01$). Редукция депрессивной симптоматики по MADRS в конце стационарного лечения в подгруппе мужчин, получавших антидепрессанты, составила 68,8%, в подгруппе не получавших антидепрессанты — 53,0%, различия статистически значимы ($p < 0,001$).

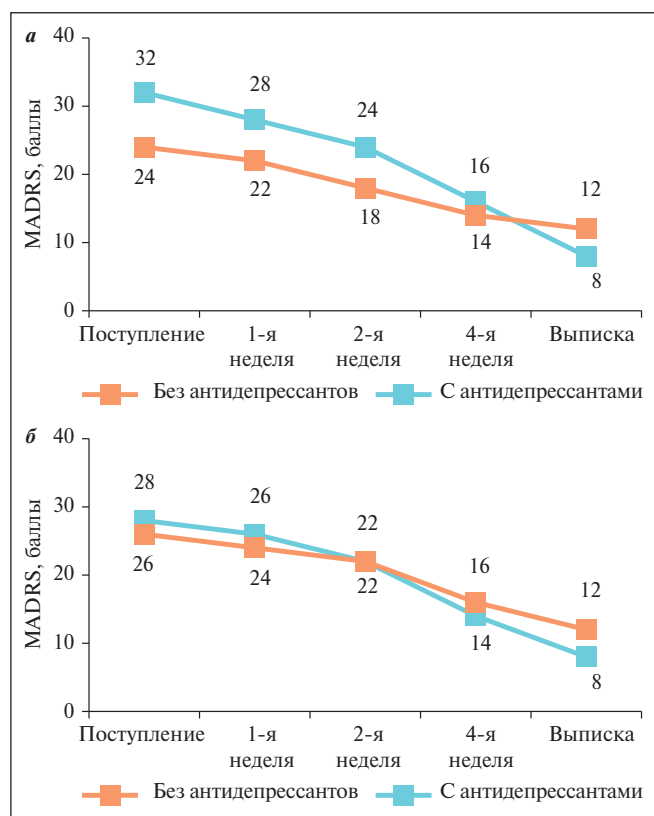


Рис. 1. Динамика состояния по шкале MADRS у мужчин (а) и у женщин (б)

Fig. 1. MADRS dynamics in men (a) and women (b)

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I. «Очень значительного» и «значительного улучшения» удалось достичь в 82,1% случаев в подгруппе получавших антидепрессанты, что на 45,7% больше, чем в подгруппе не получавших антидепрессанты; различия статистически значимы ($p < 0,05$; рис. 2, а).

В подгруппе получавших антидепрессанты к концу 6-й недели отмечалась самая высокая частота достижения ремиссии — у 53,8% пациентов, по сравнению с 18,2% в подгруппе не получавших антидепрессанты ($p < 0,05$; рис. 2, б).

В подгруппах женщин редукция баллов по шкале MADRS (см. рис. 1, б) в конце лечения составила: у пациенток, получавших антидепрессанты, — 68,8%, у не получавших антидепрессанты — 58,4%; различия статистически значимы ($p < 0,01$).

«Очень значительного» и «значительного улучшения» удалось достичь в 78,8% случаев в подгруппе женщин, принимавших антидепрессанты, что на 20% больше, чем в подгруппе не получавших антидепрессанты ($p < 0,05$; рис. 3, а).

В подгруппе пациенток, получавших антидепрессанты, отмечался самый высокий процент достижения ремиссии — 63,6%, по сравнению с 29,4% в подгруппе не получавших антидепрессанты ($p < 0,05$; рис. 3, б).

Инверсия аффекта. Был проведен анализ 149 и 168 депрессивных эпизодов у мужчин и женщин соответственно, в том числе катamnестически (по данным выписных эпи-

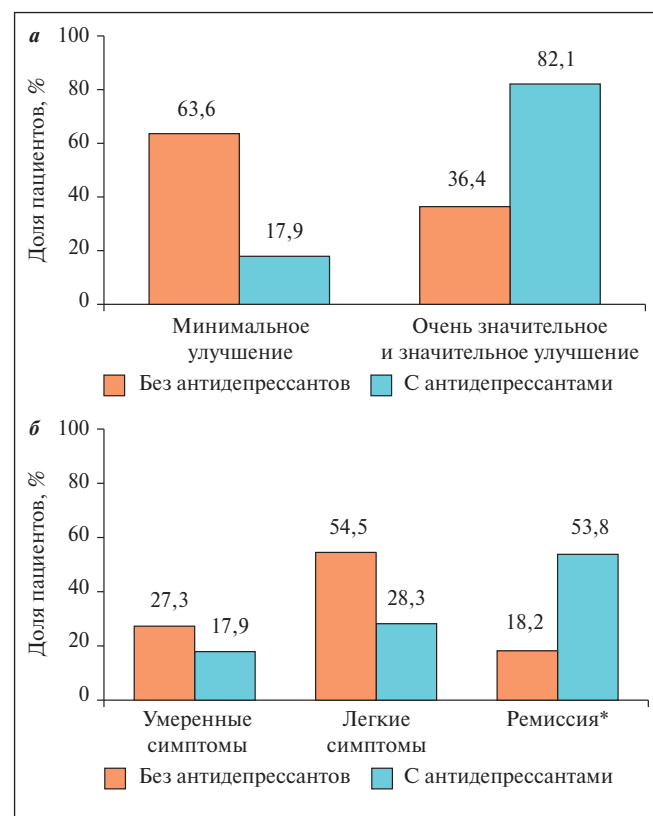


Рис. 2. Оценка состояния по шкалам CGI-I (а) и CGI-S (б) у мужчин в конце 6-й недели терапии, %

Fig. 2. CGI-I (a) and CGI-S (b) scores in men at the 6th week of therapy, %

кризов). В 89,3% случаев у мужчин и в 86,3% — у женщин при лечении текущего депрессивного эпизода использовались антидепрессанты ($p>0,05$). В соответствии с механизмом действия антидепрессанты были объединены в следующие группы (табл. 3).

ТЦА чаще назначались мужчинам, СИОЗС — женщинам, хотя различия не достигли уровня статистической значимости. СИОЗСН значимо чаще ($p<0,05$) применялись у мужчин.

Транзиторные симптомы противоположного полюса в анамнезе наблюдались в 15,8% случаев использования антидепрессантов у мужчин и в 22,0% — у женщин ($p>0,05$; табл. 4).

С учетом типа БАР из числа эпизодов с использованием антидепрессантов инверсия отмечалась в 24,7% случаев при БАР I и в 16,8% — при БАР II ($p>0,05$).

При БАР I инверсия отмечалась в 26,8% случаев у мужчин и в 20,0% — у женщин ($p>0,05$). При БАР II вероятность инверсии аффекта была значимо выше у женщин ($p<0,05$).

На фоне терапии СИОЗС смена фазы наблюдалась у 16,7% мужчин и у 21,8% женщин, ТЦА — у 21% мужчин и у 28% женщин, СИОЗСН — у 16,7% мужчин и у 12,5% женщин ($p>0,05$). В группах пациентов, принимавших другие антидепрессанты (НаССА, мелатонинергический антидепрессант агомелатин, ИМАО, АИОЗС), было недостаточное количество наблюдений.

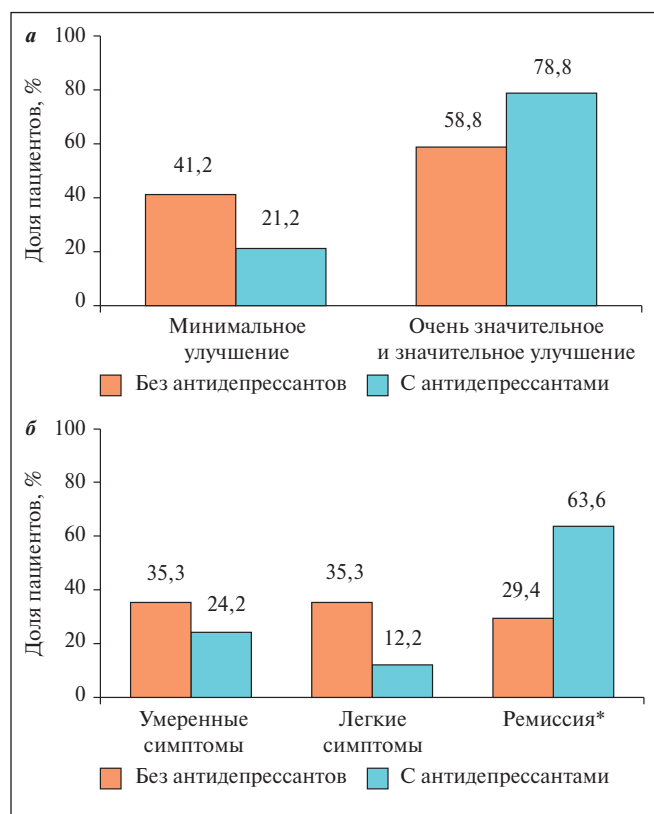


Рис. 3. Оценка состояния по шкалам CGI-I (a) и CGI-S (б) у женщин в конце 6-й недели терапии

Fig. 3. CGI-I (a) and CGI-S (b) scores in women at the 6th week of therapy

Оценка интермиссии. Гендерные различия в характере течения заболевания оценивались по длительности интермиссии с учетом катamnестических данных пациентов.

В качестве поддерживающей терапии в обеих группах с высокой частотой использовался вальпроат натрия. Кроме того, мужчинам достоверно чаще назначали ламотриджин и литий, женщинам — карбамазепин и оланзапин.

Приверженность поддерживающей терапии наблюдалась у 64% мужчин и 68% женщин (табл. 5).

Существенных различий между мужчинами и женщинами в продолжительности первой интермиссии (после первой перенесенной фазы) не обнаружилось ($p>0,05$). В дальнейшем отмечалась тенденция к сокращению длительности интермиссии в обеих группах, однако у женщин средняя продолжительность интермиссии, как и длительность последней перед текущей госпитализацией интермиссии, была меньше, чем у мужчин ($p>0,05$).

В целом у женщин достоверно чаще наблюдалось укорочение интермиссии — 42% случаев (у мужчин — 22%; $p<0,05$).

Обсуждение. В нашем исследовании отмечена тенденция к более медленной динамике улучшения состояния в группе женщин по сравнению с мужчинами, особенно в первые 4 нед лечения.

Это может быть связано с различием в терапевтическом ответе на разные группы антидепрессантов. Так, в исследовании S. Kornstein и соавт. [20] у женщин при лечении ТЦА отмечался более медленный ответ по сравнению с мужчинами, в то время как при терапии препаратами из группы СИОЗС женщины быстрее достигали клинического улучшения. Было сделано предположение о влиянии женских половых гормонов на фармакодинамику антидепрессантов в плане стимуляции ими действия СИОЗС и ингибирования активности ТЦА [21].

Не было получено достоверных различий в приверженности терапии после выписки из стационара. По данным K. Kriegshauser и соавт. [22], для женщин большее значение в отношении комплаенса имеет поддержка близких, именно поэтому их важно вовлекать в процесс терапии.

Таблица 3.

Table 3.

Группы препаратов в исследовании
Drug classes prescribed in the study
(number of courses)

Препараты	Количество курсов, n (%)	
	мужчины	женщины
СИОЗС	48 (32,2)	55 (37,9)
ТЦА	38 (25,5)	57 (39,3)
СИОЗСН*	24 (16,1)	15 (10,3)
НаССА	11 (7,4)	5 (3,4)
Мелатонинергические антидепрессанты	7 (5,4)	5 (3,4)
ИМАО	2 (1,3)	6 (4,1)
АИОЗС	3 (2)	2 (1,3)

Примечание. СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Из побочных эффектов для женщин оказалось значимым увеличение массы тела, а для мужчин — затруднение мочеиспускания, сексуальные дисфункции, что также стоит учитывать при выборе препаратов.

По данным литературы, к факторам, ассоциированным с высоким риском инверсии фазы, относят молодой возраст, БАР I, быстроциклическое течение заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, смешанное состояние и аналогичный ответ на терапию антидепрессантами в анамнезе [23–25].

В нашем исследовании у пациентов с БАР I действительно в 1,7 раза чаще в анамнезе отмечалась инверсия аффекта. Корреляций между инверсией аффекта в анамнезе, быстроциклическим течением и злоупотреблением психоактивными веществами получено не было.

При БАР II риск инверсии аффекта оказался выше у женщин, что согласуется с имеющимися в литературе данными [5, 6, 25]. Ряд авторов также связывают феномен ин-

версии аффекта преимущественно с более легким течением депрессии [25].

Несмотря на многочисленные данные о высоком риске инверсии аффекта при использовании ТЦА (до 30% случаев), в нашем исследовании не было получено достоверных различий между группами препаратов, на фоне использования которых отмечалось возникновение мании (гипомании), при условии сопоставимого количества назначений антидепрессантов этих групп [3].

В клинической практике бывает трудно отличить аутохтонную смену фаз от связанной с приемом антидепрессантов [26]. Это подтверждается данными целого ряда исследований, в результате которых установлено, что риск возникновения мании одинаков и составляет около 30% для пациентов с БАР, получавших и не получавших лечение [27–30]. В нашем исследовании, поскольку все пациенты принимали препараты, появление симптомов противоположного полюса оценивалось как инверсия аффекта.

Другая точка зрения связывает риск инверсии с используемыми дозами и длительностью приема антидепрессантов [1]. После купирования депрессивного эпизода некоторые авторы рекомендуют сократить прием антидепрессантов до 6–12 нед, а при быстроциклическом течении — до 2 нед [28].

В соответствии с клиническими рекомендациями разных стран для сокращения риска инверсии аффекта и улучшения качества интермиссии рекомендовано рассмотреть в качестве препаратов первой линии нормотимики и/или антипсихотики, а назначение антидепрессантов оправданно только при неэффективности стабилизирующей терапии или при депрессии тяжелой степени [20]. По данным нашего исследования, среди пациентов, принимавших антидепрессанты, преобладали случаи тяжелой депрессии. Именно в этих подгруппах (особенно у мужчин) зарегистрировано наибольшее значение редукции баллов по MADRS, CGI-S, CGI-I. У женщин реже, чем у мужчин, использовались антидепрессанты при тяжелых депрессиях, однако и показатели эффективности лечения оказались ниже.

По мнению ряда авторов, применение монотерапии антидепрессантами при лечении БАР должно быть исключено. Это связано не только с высоким риском инверсии аффекта, но и с отсутствием полноценной интермиссии у 75–80% пациентов, а также с тем, что у 20–25% пациентов в течение нескольких месяцев возникал рецидив, независимо от того, был продолжен или отменен прием антидепрессанта в эутимный период [22].

Таблица 4. *Инверсия аффекта — число депрессивных эпизодов, n (%)*

Table 4. *Treatment-emergent affective switch — number of depressive episodes, n (%)*

Показатель	Мужчины		Женщины	
	БАР I (n=67)	БАР II (n=82)	БАР I (n=36)	БАР II (n=132)
Использование антидепрессантов в анамнезе	56 (83,6) 133 (89,3)	77 (93,9)	25 (69,4) 145 (86,3)	120 (90,9)
Лекарственная инверсия аффекта	15 (26,8) 21 из 133 (15,8)	6 (7,8)*	5 (20) 32 из 145 (22,0)	27 (22,5)
СИОЗС	8 из 48 (16,7)		12 из 55 (21,8)	
ТЦА	8 из 38 (21)		16 из 57 (28)	
СИОЗСН	4 из 24 (16,7)		2 из 16 (12,5)	
Мелатонинергические антидепрессанты	1 из 7 (14,3)		2 из 5 (40)	

Примечание. БАР I — БАР первого типа, БАР II — БАР второго типа.

Таблица 5. *Показатели продолжительности и качества интермиссии*

Table 5. *Intermission length and quality*

Показатель	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Приверженность поддерживающему лечению, n (%)	32 (64)	34 (68)
Продолжительность первой интермиссии, годы, M±m	3,0±3,5	2,8±3,6
Средняя продолжительность интермиссии, годы, M±m	2,0±1,8	1,6±1,5
Продолжительность последней интермиссии перед текущей госпитализацией, годы, M±m	1,4±1,8	0,8±0,7
Изменение продолжительности интермиссии, укорочение, число пациентов, n (%)*	11 (22,0)	21 (42,0)
На сколько укоротилась интермиссия, годы, M±m	0,7±1,0	0,9±1,4
Отсутствие «полного здоровья» в межприступный период, число пациентов, n (%)	16 (32,0)	15 (30,0)

Интермиссия после первого перенесенного аффективного приступа обычно является самой длительной и в среднем составляет 4,5 года, а в последующем сокращается до 1 года [31], что соответствует полученным нами данным.

У женщин укорочение интермиссии происходило раньше и быстрее, что приводило к преобладанию быстроциклического течения по сравнению с мужчинами.

По мнению W. Coryell и соавт. [32], с возрастом не только укорачивается продолжительность межприступных интервалов, но и часто сохраняется резидуальная аффективная симптоматика.

R. T. Joffe и соавт. [33] показали, что 50% времени в году пациенты с БАР находятся в эутичном состоянии, 41% — в состоянии депрессии и только 9% — в состоянии мании. Однако качество их жизни, социальное и семейное функционирование, возможность самореализации нарушаются даже в эутичном периоде, что ряд авторов связывают со «странным», импульсивным поведением как в период аффективных подъемов, так и в межприступный период [34, 35]. К тому же 20–50% пациентов с БАР не достигают полной ремиссии (интермиссии), а продолжают испытывать резидуальные симптомы [36, 37]. Они выражаются в нару-

шениях сна, транзиторных аффективных колебаниях, субъективной быстрой умственной истощаемости, тревожном ожидании наступления ухудшения, нарушении аппетита [38]. По данным нашего исследования, действительно, 32% мужчин и 30% женщин не считали себя «полностью здоровыми» в межприступный период и отмечали преимущественно нарушения сна, колебания настроения, повышенную утомляемость.

Заключение. Терапия депрессии в рамках БАР должна проводиться не только в зависимости от ее клинической картины, тяжести и продолжительности, но и с учетом гендерных различий в течении заболевания, эффективности и переносимости препаратов и их комбинаций, вероятности инверсии аффекта. При решении вопроса о назначении антидепрессантов также необходимо учитывать совокупность факторов, таких как тип и вариант течения БАР, тяжесть депрессии, инверсия аффекта в анамнезе на фоне терапии, гендерная принадлежность пациента. Решение о допустимых дозах и длительности лечения антидепрессантами требует динамического наблюдения за пациентом в целях своевременной отмены препарата и снижения риска инверсии фазы и укорочения ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костюкова Е.Г. Вопросы терапии и диагностики и терапии депрессий в рамках различных нозологических категорий. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;(2):44–56. [Kostyukova EG. Questions of therapy and diagnosis and therapy of depression within the framework of various nosological categories. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2017;(2):44–56 (In Russ.)].
2. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the Treatment of Acute Bipolar Depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Mar;11(2):81–109. doi: 10.3109/15622970903555881
3. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 1973 Sep;29(3):420–5. doi: 10.1001/archpsyc.1973.04200030104017
4. Koszewska I, Puzynski S. [Transition from the depressive stage to the manic stage during the treatment with antidepressive drugs]. *Psychiatr Pol*. May-Aug 1991;25(3–4):76–82 (In Polish).
5. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Jun;121(6):404–14. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01514.x. Epub 2009 Dec 2.
6. Angst J. Switch from depression to mania: a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology*. 1985;18(2–3):140–54. doi: 10.1159/000284227
7. Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):914–20. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.914
8. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1537–47. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1537
9. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009 May;11(3):225–55. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x
10. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *J Affect Disord*. 2005 May;86(1):1–10. doi: 10.1016/j.jad.2005.01.004
11. Lopez-Munoz F, Shen WW, D'Ocon P, et al. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 23;19(7):2143. doi: 10.3390/ijms19072143
12. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1079–88. doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1079
13. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2003 Jun;17(2):149–73; discussion 147. doi: 10.1177/0269881103017002003
14. Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(4):36–43. [Mosolov SN. Algorithm for biological therapy of depression in bipolar disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2020;(4):36–43 (In Russ.)].
15. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. 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 disorder type II among patients with a current diagnosis of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2014;(2):2–12 (In Russ.)].
16. Baldessarini RJ, Vazquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord*. 2020 Jan 6;8(1):1. doi: 10.1186/s40345-019-0160-1
17. Howland RH. Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 Dec;16(6):425–7. doi: 10.1097/00004714-199612000-00003

18. Тювина НА, Коробкова ИГ. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 [Tyuvina NA, Korobkova IG. Therapy for depression in bipolar affective disorder. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 (In Russ.)].
19. Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности терапии депрессии у женщин. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):25-31. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender differences of the treatment of depression among women. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2017;19(5):25-31 (In Russ.)].
20. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1445-52. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1445
21. Koszewska I, Rybakowski JK. Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):12-6. doi: 10.1159/000202824. Epub 2009 Feb 17.
22. Kriegshauser K, Sajatovic M, Jenkins JH, et al. Gender differences in subjective experience and treatment of bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2010 May;198(5):370-2. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181da8ef7
23. Ghaemi SN, Hsy DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):421-33. doi: 10.1046/j.1399-5618.2003.00074.x
24. Bunney WE. Psychopharmacology of the switch process in affective illness. In: Lipton MA, Kellam KF, eds. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1978.
25. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'Anna M, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):41-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x
26. Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, et al. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;(434):41-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x
27. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014 Apr;171(4):395-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14020138
28. Костюкова ЕГ, Мосолов СН. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2003;(4):106-14. [Kostyukova EG, Mosolov SN. Modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of bipolar depression. *Sotsial'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2003;(4):106-14 (In Russ.)].
29. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1252-62. doi: 10.1176/appi.ajp.160.7.1252
30. Hamilton JA, Jensvold MF, et al. *Psychopharmacology and Women: Sex, Gender and Hormones*. American Psychiatric Press; 1996. P. 11-42.
31. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;317:1-34. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb10510.x
32. Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar;152(3):385-90. doi: 10.1176/ajp.152.3.385
33. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Young LT. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord*. 2004 Feb;6(1):62-6. doi: 10.1046/j.1399-5618.2003.00091.x
34. Vieta E, Colom F. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press; 2006. 225 p.
35. Marneros A, Akiskal HS. *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press; 2007. 299 p.
36. Samalin L, Bellivier F, Giordana B, et al. Patients' Perspectives on residual Symptoms in Bipolar disorder: A Focus Group Study. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Jul;202(7):550-5. doi: 10.1097/NMD.0000000000000157
37. Смулевич АБ, Андриященко АВ, Романов ДВ, Захарова НВ. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):4-13. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Romanov DV, Zakharova NV. Remissions in affective disorders: epidemiology, psychopathology, clinical and social prognosis, treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(3):4-13 (In Russ.)].
38. Ашенбреннер ЮВ, Чумаков ЕМ, Петрова НН. Резидуальные симптомы и социальное функционирование у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии. *Неврологический вестник*. 2019;51(2):66-71. [Ashenbrenner YuV, Chumakov EM, Petrova NN. Residual symptoms and their impact on social functioning in patients with bipolar disorder in remission. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2019;51(2):66-71 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.03.2021/17.04.2021/26.04.2021

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>

Балабанова В.В. <https://orcid.org/0000-0001-7420-9585>

Бунькова К.М. <https://orcid.org/0000-0001-7088-0902>

Ефремова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5394-2646>

Инициальная терапия окскарбазепином при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых

Пушкар Т.Н.¹, Ажигова А.М.¹, Власов П.Н.¹, Кожокару А.Б.²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

¹Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1; ²Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Оскарбазепин (ОКС) — противоэпилептический препарат (ПЭП), используемый у детей и у взрослых пациентов в качестве инициальной и дополнительной терапии фокальной эпилепсии (ФЭ). Он применяется в России с 2007 г., однако до настоящего времени опубликованы лишь единичные исследования по его применению у российских пациентов.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости ОКС в качестве инициальной терапии ФЭ у взрослых и подростков, а также изучение динамики индекса эпилептиформной активности (ИЭА) на фоне лечения и ее взаимосвязи с эффективностью и переносимостью терапии.

Пациенты и методы. Оценивались показатели эффективности, переносимости терапии и ИЭА у 89 взрослых пациентов в возрасте 15–75 лет с впервые выявленной ФЭ на протяжении 12 мес. Полученные показатели сравнивались в трех группах пациентов в зависимости от принимаемой дозы препарата. Переносимость оценивалась по Шкале оценки побочных эффектов антиэпилептических препаратов (Side Effects of Anti-Epileptic Drugs, SIDAED). Эффективность оценивали по показателю удержания на терапии и изменению частоты приступов. Во время каждого визита (исходный, через 1, 3, 6 и 12 мес) оценивалась динамика ИЭА при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (4–24 ч).

Результаты и обсуждение. Удержание на монотерапии ОКС за 12 мес было достигнуто в 71,9% случаев, из них почти в половине случаев (46,1%) отмечена медикаментозная ремиссия. Более половины пациентов (52,9%) принимали препарат в дозе 1200 мг/сут, 12,3% — в дозе <1200 мг/сут, и лишь в 6,7% случаев доза превышала 1200 мг/сут. Нежелательные явления отмечены в 9% наблюдений. За время наблюдения суммарный ИЭА снизился в 2,54 раза и отражал эффективность проводимой терапии.

Заключение. Таким образом, ОКС продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в качестве стартового ПЭП в терапии ФЭ. Снижение суммарного индекса эпилептиформной активности в 2,54 раза позволяет использовать данный показатель в качестве количественного маркера эффективности терапии ОКС.

Ключевые слова: окскарбазепин; монотерапия окскарбазепином; противоэпилептические препараты; фокальная эпилепсия; индекс эпилептиформной активности; биомаркеры эпилепсии.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Пушкар ТН, Ажигова АМ, Власов ПН, Кожокару АБ. Инициальная терапия окскарбазепином при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):67–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-67-74

Oxcarbazepine as the initial monotherapy of focal epilepsy in adolescents and adults

Pushkar T.N.¹, Azhigova A.M.¹, Vlasov P.N.¹, Kozhokaru A.B.²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia, Moscow

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²23, Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Oxcarbazepine (OXC) is an antiepileptic drug (AED) used in children and adults as initial and adjunctive therapy for focal epilepsy (FE). It has been used in Russia since 2007; however, only a few studies have been published on its use in Russian patients to date.

Objective: to assess the effectiveness and tolerability of OXC as initial therapy for FE in adults and adolescents, as well as to study epileptiform activity index (EAI) changes during treatment and its relationship with treatment effectiveness and tolerability.

Patients and methods. We evaluated treatment effectiveness and tolerability and EAI in 89 adults with newly diagnosed FE aged 15–75 years for 12 months. Patients were divided into three subgroups according to the OXC treatment regimen. Side Effects of Anti-Epileptic Drugs (SIDAED) scale was used to assess treatment tolerability. Retention rate and seizure frequency changes were used to evaluate treatment effectiveness. EAI changes were assessed with video electroencephalography monitoring (4–24 h) during each visit (baseline, after 1, 3, 6, and 12 months).

Results and discussion. The retention rate in patients on OXC monotherapy after 12 months was 71.9%, almost one-half of them (46.1%) achieved sustained remission. More than half of patients (52.9%) were prescribed 1200 mg/day of OXC, 12.3% — <1200 mg/day, and only in 6.7% of patients the dose exceeded 1200 mg/day. Side effects were observed in 9% of the cases. A 2.54-fold reduction in mean EAI index was observed during follow-up representing treatment effectiveness.

Conclusion. OXC, as the initial AED for FE, has demonstrated high treatment effectiveness and tolerability. In addition, total EAI 2.5-fold reduction allows its usage as an additional quantitative marker of OXC treatment effectiveness.

Keywords: oxcarbazepine; AED monotherapy; focal epilepsy; epileptiform activity index; epilepsy biomarkers.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Pushkar TN, Azhigova AM, Vlasov PN, Kozhokaru AB. Oxcarbazepine as the initial monotherapy of focal epilepsy in adolescents and adults. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):67–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-67-74

Заболеваемость эпилепсией составляет от 33 до 57 случаев на 100 тыс. человек по всему миру в год [1–3]. При правильно подобранном лечении с использованием противоэpileптических препаратов (ПЭП) достижение ремиссии возможно приблизительно в 70% случаев [4, 5]; соответственно в 30% — наблюдается фармакорезистентность [6].

Идеальный ПЭП для лечения пациента со структурной эпилепсией должен не только контролировать эпилептические приступы, но и обладать хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении, благоприятным фармакокинетическим профилем, минимумом лекарственных взаимодействий и отсутствием необходимости в проведении лекарственного мониторинга, а также иметь низкую рыночную цену. Ни один из ныне существующих ПЭП не обладает всем набором необходимых требований, в связи с чем при выборе препарата обращают внимание и на его преимущества со стороны других факторов, таких как возраст, пол, вероятность наступления беременности, типы приступов, одновременный прием других препаратов, наличие коморбидности [7].

Золотым стандартом стартовой терапии эпилепсии является монотерапия ПЭП, к преимуществам которой относятся возможность оценки эффективности и нежелательных явлений (НЯ), исключение риска межлекарственных взаимодействий, повышение приверженности лечению и снижение его стоимости [8].

Оскарбазепин (ОКС) одобрен к применению во многих странах как в качестве препарата монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП при приступах с фокальным началом и переходом в билатеральные тонико-клонические у детей в возрасте 1 мес и старше, а также при тонико-клонических приступах у детей в возрасте 2 лет и старше [9, 10].

В России публикации по применению ОКС единичны [9, 11–14], что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований по его использованию в лечении пациентов с фокальной эпилепсией [15, 16].

Цель исследования — изучить эффективность, переносимость, показатель удержания на терапии и динамику индекса эпилептиформной активности (ИЭА) при инициальной монотерапии ОКС у пациентов с дебютом фокальной эпилепсии (ФЭ).

Пациенты и методы. В исследование было включено 89 пациентов старше 14 лет (от 15 до 75 лет), в том числе 44 (49,4%) женщины и 45 (50,6%) мужчин, с ФЭ, установленной впервые в соответствии с современным определением ILAE 2014 г. [17], до начала исследования не получавшие противоэпилептическую терапию. Перед началом исследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: 1) впервые выявленная ФЭ; 2) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы; 2) отсутствие эпилептических приступов — медикаментозная/спонтанная ремиссия; 3) идиопатические (генетические) ФЭ; 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 5) онкологические, в том числе нейроонкологические, заболевания; 6) беременность и лактация; 7) отказ от участия в исследовании.

По локализации эпилептического очага преобладали лобная ($n=37$; 41,6%) и височная ($n=36$; 40,5%), существенно реже были выявлены теменная ($n=10$; 11,2%) и затылочная ($n=6$; 6,7%).

Результаты МРТ-исследования позволили определить эпилептогенный субстрат у 37 (41,6%) пациентов: гетеротопия — у 1 (1,1%), склероз гиппокампа — у 4 (4,5%), глиозные изменения — у 24 (27,0%) [в том числе у 13 (14,6%) — вследствие перенесенного инсульта, у 11 (12,4%) — вследствие черепно-мозговой травмы], кавернома — у 8 (9,0%). Оставшимся 52 пациентам (58,4%), у которых при нейровизуализации не удалось выявить структурные изменения, диагноз устанавливался на основании клинко-электроэнцефалографических характеристик.

По частоте приступов распределение получилось следующим: единичные (крайне редкие) приступы (1 раз в 6 мес) зарегистрированы у 41 пациента (46%), редкие (1 раз в 2–3 мес) — у 18 (20,2%), частые (1–4 раза в месяц) — у 29 (32,5%) и очень частые (≥ 4 раз в месяц) — у одного пациента (1,1%). По кратности приступов пациенты были разделены на группы: с одиночными приступами были 62 пациента (69,7%), с повторными — 22 (24,7%), с серийными — 3 (3,4%) и со статусным течением — 2 (2,2%).

Длительность исследования составила 12 мес. За этот период было проведено пять контрольных посещений врача: при первом посещении устанавливался диагноз и назначалось лечение ОКС в стартовой дозе. Второе посещение врача осуществлялось через 1 мес, по достижении насыщающей дозы, 3-е посещение — через 3 мес, 4-й визит — через 6 мес и 5-й — через 12 мес от начала проводимой терапии. При необходимости смены ПЭП по причине недостаточной эффективности или возникновения НЯ проводилось внеочередное посещение врача.

Всем пациентам проводилось клинко-неврологическое обследование. Исходно и в последующем при необходимости проводился клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

При каждом посещении пациентам проводился видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭЭГМ) длительностью от 4 до 12 ч, с обязательной регистрацией во сне. Анализировались основные ритмы, наличие и характер эпилептиформной активности в период бодрствования и во сне, также проводилась оценка усредненного ИЭА, который представляет собой отношение количества зарегистрированных эпилептиформных разрядов к продолжительности записи ВЭЭГМ и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИЭА} = \frac{\text{Количество разрядов}}{\text{Единица времени}} \cdot 100.$$

(продолжительность исследования)

Для мониторингирования побочных эффектов всем пациентам проводились оценка соматического и неврологического статуса, определение лабораторных показателей (натрий сыворотки крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, уровень лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, общий анализ мочи), а также оценка субъективных жалоб пациента. Субъективные жалобы оценивались по Шкале оценки побочных эффектов антиэпилептических препаратов (Side Effects of Anti-Epileptic Drugs, SIDAED) [18].

НЯ подразделялись на переносимые, которые корректировались варьированием дозы ОКС и назначением, при необходимости, дополнительных лекарственных средств, и «серьезные» — непереносимые НЯ, потребовавшие замены ОКС. Переносимость НЯ определяли с использованием SIDAED, оценивающей нарушения по следующим 10 категориям:

1. Общие симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС).
2. Поведенческие нарушения (повышенная раздражительность).
3. Симптомы депрессии.
4. Когнитивные функции.
5. Двигательные расстройства / нарушения координации.
6. Нарушения со стороны органа зрения.
7. Головная боль.
8. Косметологические и дерматологические жалобы.
9. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта.
10. Сексуальная функция и менструации.

Шкала насчитывает 46 пунктов с четырьмя категориями ответов: отсутствие жалоб — 0 баллов, легкие жалобы соответствуют 1 баллу, умеренные и серьезные жалобы — 2 и 3 баллам соответственно. При сумме ≤ 20 баллов НЯ рассматривались как переносимые, >20 баллов — как непереносимые, требующие смены препарата.

Эффективность терапии ОКС оценивали по следующим показателям: медикаментозная ремиссия устанавливалась при исчезновении приступов на протяжении 12 мес, эффективность терапии — при снижении частоты приступов более чем на 50% (группа респондеров), недостаточный

эффект — при снижении частоты приступов менее чем на 50%, фармакодинамическая аггравация — в случае учащения приступов или появления приступов нового типа.

Также оценивали показатель «удержания на монотерапии» за 12 мес, который отражает приемлемые для пациента уровни эффективности и переносимости ОКС, при которых он продолжает принимать препарат (группа ремиссии и респондеры, за исключением пациентов, которым ОКС был отменен, и/или пациентов, переведенных на дуотерапию).

Терапевтическая тактика заключалась в повышении дозы ОКС до прекращения приступов или существенного снижения их количества. При недостаточной эффективности (снижении частоты приступов, однако неполном их контроле) на фоне приема высоких доз ОКС добавлялся другой ПЭП (дуотерапия). При возникновении труднопереносимых НЯ на этапе титрации препарата проводилась быстрая замена ОКС на другой ПЭП.

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Statistics 26.0. При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для непараметрического статистического анализа использовался критерий Фридмана, при этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью определения взаимосвязи усредненного ИЭА с клинической характеристикой заболевания был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ($\leq 0,2$ — очень слабая корреляция; $0,2-0,5$ — слабая корреляция; $0,5-0,7$ — средняя корреляция; $0,7-0,9$ — высокая корреляция; $> 0,9$ — очень высокая корреляция).

Результаты. Коррекция схемы терапии за весь период наблюдения. Во время 2-го визита коррекция смены терапии была проведена в 19,1% случаев ($n=17$), 3-го — в 7,8% ($n=7$), 4-го — в 4,5% ($n=4$), 5-го — в 3,3% случаев ($n=3$; табл. 1).

К концу периода наблюдения (12 мес) на монотерапии ОКС находилось 64 пациента (71,9%).

Замена ОКС на монотерапию другим ПЭП в связи с НЯ была произведена у 8 (9%) пациентов; из них троим (3,4%) назначен леветирacetам, пяти (5,6%) — лакосамид.

Дуотерапия на основе ОКС осуществлялась в 17 случаях (19,1%) в комбинациях: ОКС + вальпроевая кислота — в двух случаях (2,2%), ОКС + леветирacetам — в 14 (15,7%) и ОКС + лакосамид — в одном случае (1,1%; табл. 2).

Таблица 1.

Коррекция схемы терапии у обследованных пациентов, n (%)

Table 1.

Correction of treatment regimen in the study population, n (%)

Терапевтическая тактика	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	Итого
Монотерапия ОКС	74 (83,1)	68 (76,4)	64 (71,9)	64 (71,9)	64 (71,9)
Увеличение дозы основного препарата	2 (2,2)	1 (1,1)	—	—	3 (3,4)
Смена препарата (монотерапия)	5 (5,6)	2 (2,2)	1 (1,1)	—	8 (9,0)
Перевод на дуотерапию	10 (11,2)	4 (4,5)	3 (3,4)	3 (3,4)*	17 (19,1)*

Примечание. * — во время 5-го визита в связи с неэффективностью дуотерапии была изменена у тех же трех пациентов, что и во время 4-го визита.

Эффективность терапии у всех пациентов к 12-му месяцу наблюдения. Удержание на монотерапии ОКС через 12 мес отмечалось у 64 (71,9%) пациентов, из них у 41 (46,1%) была достигнута клиническая ремиссия по приступам, эффективность >50% отмечена в 23 случаях (25,8%).

При переключении на альтернативную монотерапию другими препаратами ремиссия была достигнута в 4 случаях (4,5%), респондеров было двое (2,2%), недостаточный эффект (<50% урежения приступов) был отмечен также у двух пациентов (2,2%).

Дуотерапия на основе ОКС осуществлялась в 17 случаях (19,1%): ремиссия достигнута у двух больных (2,2%); группа «респондеров» составила 6 (6,7%) пациентов; недостаточный эффект отмечен у 9 (10,1%) обследованных.

В табл. 2 представлена динамика частоты приступов у всех включенных в исследование пациентов за 12-месячный период наблюдения.

Таблица 2. Динамика частоты приступов за 12 мес, n (%)

Table 2. Seizure frequency changes over 12 months, n (%)

Терапия	Ремиссия по приступам	Снижение частоты >50% (респондеры)	Снижение частоты <50% (недостаточная эффективность)	Всего (n=89)
Монотерапия				
ОКС	41 (46,1)	23 (25,8)	—	64 (71,9)
Левитирацетам	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (3,4)
Лакосамид	3 (3,4)	1 (1,1)	1 (1,1)	5 (5,6)
Дуотерапия				
ОКС + вальпроевая кислота	1 (1,1)	1 (1,1)	—	2 (2,2)
ОКС + левитирацетам	1 (1,1)	5 (5,6)	8 (9,0)	14 (15,7)
ОКС + лакосамид*	—	—	1 (1,1)	1 (1,1)

Примечание. * — один пациент (1,1%) принимал ОКС + лакосамид (оба препарата влияют на потенциал-зависимые натриевые каналы: ОКС — по механизму быстрой инактивации, лакосамид — медленной). У пациента на фоне терапии ОКС в дозе 1200 мг/сут развились непереносимые НЯ, в связи с чем была рекомендована его замена на лакосамид 400 мг/сут. Вследствие того что пациент испытывал выраженный страх отмены ОКС, было принято решение приема двух препаратов (лакосамид 300 мг/сут + ОКС 600 мг/сут) с хорошей переносимостью.

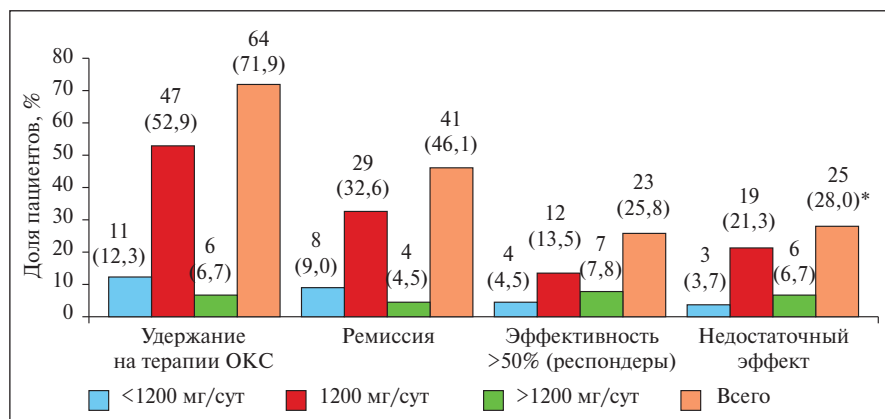


Рис. 1. Эффективность монотерапии ОКС за 12-месячный период наблюдения в зависимости от дозы ОКС, n (%).

*Один пациент был переведен с дозы 900 мг/сут на дозу 1200 мг/сут, которая оказалась эффективной. Двое пациентов также были переведены с дозы 1200 мг/сут на эффективную дозу >1200 мг/сут

Fig. 1. OXC monotherapy treatment effectiveness over 12 months follow-up period depending on the OXC dose, n (%).

*In one patient, the dose was switched from 900 mg/day to 1200 mg/day, which proved to be effective. In two patients, the doses were switched from 1200 mg/day to a more effective dose >1200 mg/day

Эффективность монотерапии ОКС за 12-месячный период наблюдения в зависимости от суточной дозы ОКС представлена на рис. 1.

Нежелательные явления. Замена ОКС на другой препарат в связи с НЯ была проведена в 8 случаях (9,0%; табл. 3). Среди НЯ наиболее часто встречались симптомы со стороны ЦНС, поведенческие нарушения, симптомы депрессии, когнитивные нарушения, нарушения координации, нарушения со стороны органа зрения, головная боль, диспепсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта. В пяти наблюдениях (5,6%) выявлялась лабораторно верифицированная гипонатриемия, в трех (3,3%) — отмечались другие непереносимые НЯ.

Таким образом, к смене терапии ОКС на другой препарат приводили такие НЯ, как симптомы непереносимости со стороны ЦНС и гипонатриемия.

Следует отметить, что у всех 5 (5,6%) пациентов с развитием гипонатриемии и выраженных субъективных жалоб на фоне терапии ОКС общий балл по шкале SIDAED был более 20. Соответственно, всем пациентам с более чем 20 баллами по шкале SIDAED в обязательном порядке следует проводить исследование концентрации Na^+ . Корреляций между дозой ОКС и непереносимыми НЯ, а также между возникновением НЯ и динамикой ИЭА выявлено не было.

Выраженность НЯ в зависимости от дозы представлена в табл. 4.

Как следует из табл. 4, НЯ наблюдались преимущественно на этапе титрации дозы и не зависели от суточной дозы ОКС.

Субклинические ЭЭГ-паттерны.

При проведении ВЭЭГМ за весь период наблюдения (12 мес) у 18 (20,2%) пациентов были зарегистрированы субклинические ЭЭГ-паттерны эпилептических приступов с фокальным началом: во время 2-го визита — у 11 (12,4%), 3-го — у 4 (4,5%), во время

Таблица 3. Все НЯ, потребовавшие замены ОКС
Table 3. SEs, that required AED change

№ пациента	Визит	Доза ОКС, мг/сут	Лабораторные изменения (гипонатриемия), уровень Na ⁺ , ммоль/л (норма – 136–145 ммоль/л)	общий балл	SIDAED когнитивные функции	физические функции
1	2-й	1200	—	21	11	10
2	2-й	900	132	24	11	13
3	2-й	1200	131	26	11	15
4	2-й	1200	—	23	11	12
5	2-й	1200	130	23	11	12
6	3-й	1200	131	24	10	14
7	3-й	1200	—	25	11	14
8	4-й	1500	130	23	11	12

4-го и 5-го визитов — у 3 (3,4%). Наличие субклинических паттернов эпилептических приступов учитывалось в каждом конкретном случае, что влияло на тактику лечения.

ИЭА. Усредненный ИЭА представляет собой отношение количества зарегистрированных эпилептиформных разрядов к продолжительности записи ВЭЭГМ. В результате проверки переменной ИЭА было выявлено, что распределение данного показателя отличается от нормального, что также подтвердилось коэффициентом вариации S_v (91,6). Непараметрический анализ ИЭА с помощью критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса установил статистически значимые различия изучаемой переменной и нормального распределения ($p < 0,001$).

Динамика усредненного ИЭА оказалась следующей: исходный ИЭА до начала лечения составил 2,11 [0; 3,0], а через 12 мес — 0,83 [0; 1,64] ($p < 0,001$), соответственно за 12 мес монотерапии ОКС усредненный ИЭА снизился в 2,54 раза ($p < 0,05$). Показатели ИЭА по визитам отражены в табл. 5.

Анализ, проведенный с использованием критерия Фридмана, установил статистически значимые изменения ИЭА на всех этапах наблюдения: через 1, 3, 6 и 12 мес от начала лечения ($p < 0,001$). Через 1 мес от начала лечения ИЭА снижался в 53 (59,6%), а через 12 мес — в 64 (71,9%) наблюдениях (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа выявлена всего одна статистически значимая отрицательная корреляционная связь между усредненным ИЭА и удержанием на монотерапии ($r_{xy} = -0,280$; $p = 0,008$).

Обсуждение. ОКС был синтезирован в 1966 г., а к применению в качестве ПЭП впервые одобрен в Дании в 1990 г. Синтез ОКС преследовал цель создания препарата, сопоставимого по эффективности с карбамазепином (КБЗ), однако с меньшим количеством побочных эффектов. Принципиальное отличие ОКС от препаратов

Таблица 4. Средний балл НЯ по шкале SIDAED в зависимости от дозы ОКС, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 4. Mean SIDAED SEs score depending on the OXC dose, Me [25; 75 percentiles]

Доза, мг/сут	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит
<1200	6 [5; 8]	2 [2; 3]	2 [0; 3]	1 [0; 2]
1200	6 [4; 8]	4 [2; 6]	2 [0; 4,5]	3 [0; 4]
>1200	5 [3,5; 7]	4 [2,5; 4,5]	4 [2; 5,5]	2 [0,5; 3]

группы КБЗ в том, что он имеет иной путь метаболизма: не образуется 10,11-эпоксид — активный метаболит КБЗ, с которым традиционно связывают его основные побочные эффекты. Многие работы подтвердили эффективность ОКС, сопоставимую с таковой КБЗ, а также выявили его явное преимущество — меньшее количество НЯ [19, 20].

Таблица 5. Усредненный ИЭА и статистическая значимость различий значения данного показателя на разных этапах наблюдения, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 5. Mean EAI and statistical significance of its differences during different follow-up visits, Me [25; 75 percentiles]

Визит	Усредненный ИЭА	p
1-й (до лечения)	2,11 [0,00; 3,0]	
2-й (через 1 мес)	1,28 [0,00; 2,02]	$p_{1-2} < 0,001$
3-й (через 3 мес)	1,05 [0,00; 1,93]	$p_{1-3} < 0,001$
4-й (через 6 мес)	1,11 [0,00; 1,69]	$p_{1-4} < 0,001$
5-й (через 12 мес)	0,83 [0,00; 1,64]	$p_{1-5} < 0,001$

Настоящее исследование указывает на высокую эффективность и хорошую переносимость монотерапии ОКС у подростков и взрослых пациентов при инициальной терапии впервые диагностированной ФЭ.

Эффективность ОКС была доказана во многих рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [20–22]. Большинство ранних исследований эффективности ОКС были посвящены его использованию в качестве монотерапии, а не дополнения к основному ПЭП – нестандартное явление при изучении новых ПЭП [20–22]. Также проводились сравнительные исследования между ОКС, КБЗ, фенитоином, вальпроевой кислотой, леветирацетамом и другими новыми ПЭП [20, 23, 24]. Большое независимое мультицентровое исследование SANAD (Standard And New Antiepileptic Drugs), посвященное изучению монотерапии ПЭП у пациентов с ФЭ, показало схожую эффективность КБЗ, ламотриджина и ОКС, однако более низкую эффективность и соответственно удержание на ПЭП габапентина и топирамата [19, 25].

При сравнении полученных результатов эффективности применения ОКС при ФЭ с ранее проведенными исследованиями существует достаточно большой разброс показателей (табл. 6), что, вероятно, обусловлено разнородностью групп наблюдений.

Основными НЯ при приеме ОКС являются сонливость, головокружение, тошнота, головная боль, атаксия,

диплопия. Изредка, у 2–4% пациентов, возникает аллергическая реакция в виде кожной сыпи, что является главной причиной отказа пациентов от препарата. Кросс-реактивность между КБЗ и ОКС составляет около 25–30%, поэтому ОКС может составлять хорошую альтернативу КБЗ при развитии аллергических реакций на фоне его приема [21].

В настоящем исследовании частота непереносимых НЯ, оцененных по шкале SIDAED, при которых потребовалась смена терапии, составила 9,0% (n=8), что сопоставимо с данными других опубликованных работ. В исследовании А.С. Петрухина и соавт. [12] НЯ отмечались в 6,7% случаев (n=4); К.Ю. Мухина и соавт. [11] – в 10% (n=2). С.Г. Бурд и соавт. [13] отмечали серьезные НЯ в 3,2% наблюдений.

ОКС и КБЗ обладают эффектом, сходным с действием антидиуретического гормона. Этим сходством обусловлено возможное развитие гипонатриемии при терапии данными препаратами, причем ОКС вызывает это осложнение чаще, чем КБЗ: около 26 и 46% соответственно. Гипонатриемия диагностируется при уровне Na^+ в крови ≤ 134 ммоль/л, а тяжелая гипонатриемия – при концентрации Na^+ ≤ 128 ммоль/л. Клинически гипонатриемия может проявляться тошнотой, рвотой, головной болью, головокружением, но зачастую проходит бессимптомно. Основными факторами риска возникновения данного НЯ являются возраст старше 40 лет, высокая концентрация ОКС в крови, одновременный прием других ПЭП, диуретиков. Наибольший риск гипонатриемии отмечается в первые 2 мес от начала терапии, затем показатели стабилизируются [29]. Гипонатриемия является дозозависимым побочным эффектом и может быть предупреждена ограничением потребления большого количества жидкости пациентом [30]. В проведенном исследовании в 5 случаях (5,6%) были выявлены явления гипонатриемии, в связи с чем проводилась смена ПЭП. При этом взаимосвязи между дозой ОКС и непереносимыми НЯ, а также корреляции между НЯ и ИЭА выявлено не было.

Настоящее исследование выявило постоянную динамику снижения усредненного ИЭА от исходных значений 2,11 [0,00; 3,0] до 1,28 [0,00; 2,02] через 1 мес ($p < 0,001$), 1,05 [0,00; 2,02] через 3 мес, 1,11 [0,00; 1,69] через 6 мес и 0,83 [0,00; 1,64] через 12 мес. В целом за оцениваемый период

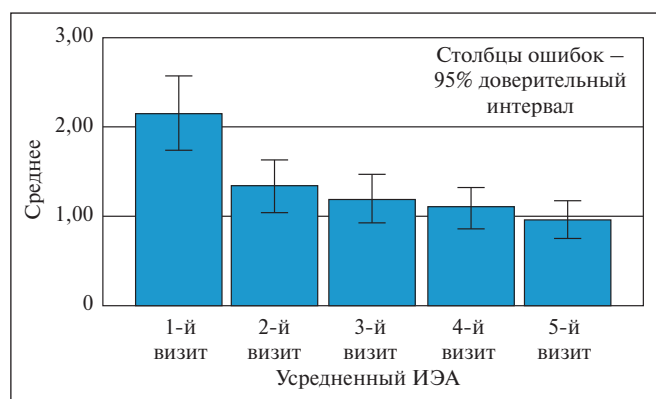


Рис. 2. Динамика ИЭА в процессе лечения

Fig. 2. EAI changes during treatment

Таблица 6. Сравнение показателей эффективности и переносимости ОКС в различных исследованиях
Table 6. Comparison of OXC treatment effectiveness and tolerability in various studies

Данные об исследовании	G. Pauletto и соавт., 2005 [26]	W. Martinez и соавт., 2006* [27]	Е.А. Dogan и соавт., 2008 [28]	Собственные данные
Число участников	202	232	147	89
Полная ремиссия по приступам в течение 12 мес, %	72,2	18	62,6	46,1
Снижение приступов на 50% и более, %	90,7	52	—	25,8
Показатель «удержание на монотерапии ОКС» за 12 мес, %	—	—	—	71,9
Частота развития НЯ, послуживших причиной отмены ОКС, %	16,3**	17,1	8,8	9

Примечания. * – ОКС применялся в качестве альтернативной монотерапии; ** – частота НЯ у пациентов с впервые выявленной и рефрактерной ФЭ при приеме ОКС в виде монотерапии и в комбинации с другими ПЭП.

наблюдения усредненный ИЭА снизился в 2,54 раза ($p < 0,05$). Также была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость усредненного ИЭА и показателя удержания на монотерапии ОКС ($r_{xy} = -0,280$; $p = 0,008$). ОКС оказывал выраженное влияние на интериктальную и иктальную ЭЭГ по данным ВЭЭГМ с записью сна: монотерапия ОКС приводила к редукции пик- и полипик-волновых разрядов и субклинических ЭЭГ-паттернов, а ИЭА значимо снизился от исходного визита к 12-му месяцу исследования ($p < 0,001$). Соответственно ИЭА может быть использован в качестве дополнительного объективного показателя эффективности проводимой терапии ОКС при ФЭ.

Заключение. ОКС является эффективным и перспективным препаратом для инициальной монотерапии ФЭ. Показатель удержания на терапии ОКС за 12-месячный период отмечен у 64 (71,9%) пациентов; из них у 11 (46,1%) достигнута медикаментозная ремиссия, у 23 (25,8%) зафиксировано снижение частоты приступов более чем на 50%. При оценке переносимости терапии суммарная частота НЯ за период наблюдения составила всего 9,0% ($n = 8$). Применение ОКС при ФЭ на протяжении 12 мес наблюдения привело к значимому снижению ИЭА в 2,54 раза ($p < 0,05$), что отражает эффективность проводимой терапии и возможность использования данного показателя в качестве объективного маркера эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, et al. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):502-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00748.x
2. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the «common» neurologic disorders? *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):326-37. doi: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Nov;61(5):433-43. doi: 10.1136/jnnp.61.5.433
4. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Бином; 2019. [Karlova VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Binom; 2019 (In Russ.)].
5. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2179-93. doi: 10.1111/epi.14596. Epub 2018 Nov 13.
6. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000 Oct;9(7):464-8. doi: 10.1053/seiz.2000.0442
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
8. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol Res*. 2016 May;107:211-9. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.016. Epub 2016 Mar 16.
9. Белоусова ЕД, Мухин КЮ, Ермоленко НА и др. Эффективность и безопасность монотерапии трилепталом (окскарбазепин) у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(5):45-50.
- [Belousova ED, Mukhin KYu, Yermolenko NA, et al. Efficiency and safety of monotherapy with trileptal (oxcarbazepine) in children and adolescents. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(5):45-50 (In Russ.)].
10. Geng H, Wang C. Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Mar 2;13:685-95. doi: 10.2147/NDT.S130269. eCollection 2017.
11. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Бородин РА, Мухина ЛН. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (Исследование института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). *Русский журнал детской неврологии*. 2015;10(1):4-15. [Mukhin KYu, Pylayeva OA, Borodin RA, Mukhina LN. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with Depakine chronosphere, drugs of carbamazepine group with extended release and oxcarbazepine in symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii*. 2015;10(1):4-15 (In Russ.)].
12. Петрухин АС, Воронкова КВ, Белоусова ЕД и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности монотерапии Трилепталом у детей с фокальными формами эпилепсии. Проспективное открытое многоцентровое 24-недельное исследование. *Русский журнал детской неврологии*. 2009;4(1):14-25. [Petrukhin AS, Voronkova KV, Belousova ED, et al. Assessment of efficacy, tolerability and safety of Trileptal® monotherapy in children with focal epilepsy. Prospective open multicentric 24-week study. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii*. 2009;4(1):14-25 (In Russ.)].
13. Бурд СГ, Глухова ЛЮ, Бадалян ОЛ. Изучение эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии эпилепсии окскарбазепином у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6):66-9.
- [Burd SG, Glukhova LYu, Badalyan OL. Efficacy and safety of the mono- and combined therapy with oxcarbazepine in adult patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(6):66-9 (In Russ.)].
14. Зенков ЛР. Роль окскарбазепина в терапии эпилепсии. *Consilium medicum*. 2005;7(8):710-4. [Zenkova LR. The role of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Consilium medicum*. 2005;7(8):710-4 (In Russ.)].
15. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. Jul-Aug 2018;18(4):269-78. doi: 10.5698/1535-7597.18.4.269
16. Власов ПН, Молочкова ВВ. Применение окскарбазепина (трилептал) у молодых женщин, страдающих эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(6):72-5. [Vlasov PN, Molochkova VV. The use of oxcarbazepine (trileptal) in young epileptic women. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;(6):72-5 (In Russ.)].
17. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14.
18. Uijl SG, Uiterwaal CSMP, Aldenkamp AP, et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*. 2006 Jun;15(4):242-8. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.009. Epub 2006 Mar 23.
19. Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(37):iii-iv, ix-x, 1-134. doi: 10.3310/hta11370

20. Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006453. doi: 10.1002/14651858.CD006453.pub2
21. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, et al. Oxcarbazepine: double-blind randomized, placebo-controlled, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology*. 1999 Mar 10;52(4):732-7. doi: 10.1212/wnl.52.4.732
22. French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XRTM) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand*. 2014 Mar;129(3):143-53. doi: 10.1111/ane.12207. Epub 2013 Dec 21.
23. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997 Jun;27(3):195-204. doi: 10.1016/s0920-1211(97)00024-7
24. Christe W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997 Mar;26(3):451-60. doi: 10.1016/s0920-1211(96)01013-3
25. Bonnett L, Smith CT, Smith D, et al. Prognostic Factors for Time to Treatment Failure and Time to 12 Months of Remission for Patients With Focal Epilepsy: Post-Hoc, Subgroup Analyses of Data From the SANAD Trial. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11(4):331-40. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70018-2. Epub 2012 Feb 28.
26. Pualetto G, Bergonzi P. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):150-5. doi: 10.1016/j.seizure.2005.12.008. Epub 2006 Jan 24.
27. Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2006 Nov;9(3):448-56. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.04.022. Epub 2006 Sep 7.
28. Dogan EA, Usta BE, Bilgen R, et al. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13(1):156-61. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.02.001. Epub 2008 Mar 10.
29. Novartis. Oxcarbazepine. Data on file. Basle; 1998.
30. Berghuis B, van der Palen J, de Haan G-J, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1227-33. doi: 10.1111/epi.13777. Epub 2017 May 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2021/10.04.2021/15.04.2021

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.

Пушкарь Т.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7437-5214>

Ажигова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1345-1049>

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Кожокару А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9306-1686>

Анализ профиля и частоты нежелательных реакций противопаркинсонических препаратов: систематический обзор и метаанализ

Таппахов А.А.¹, Попова Т.Е.², Васильев А.И.¹, Говорова Т.Г.¹, Хабарова Ю.И.², Тимофеева К.А.¹, Шнайдер Н.А.^{3,4}

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск;

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

¹Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²Россия 677000, Якутск, ул. Ярославского, 6/3; ³Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ⁴Россия, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

В лечении болезни Паркинсона (БП) используются пять групп противопаркинсонических препаратов.

Цель настоящей работы — оценка предикторов и частоты нежелательных реакций (НР), ассоциированных с приемом противопаркинсонических препаратов.

Материал и методы. Нами отобраны и проанализированы 18 клинических испытаний и рандомизированных контролируемых исследований. Для анализа мы объединили все зарегистрированные НР по каждому препарату, далее производили прямые сравнения с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты и обсуждение. Лучший профиль безопасности среди препаратов леводопы выявлен у леводопы/бенсеразида (ЛБ). Назначение леводопы/карбидопы (ЛК), по сравнению с приемом ЛБ, ассоциировалось с частым развитием тошноты (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,51–5,21), аггравации паркинсонизма (ОШ 4,44; 95% ДИ 2,12–9,28) и головокружения (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,5–7,33; $p=0,002$). Среди агонистов дофаминовых рецепторов наименьшее число НР выявлено у пирибедила. Головокружение более часто развивалось при назначении прамипексола и ропинирола в сравнении с назначением препаратов леводопы (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,21–2,74 и ОШ 1,65; 95% ДИ 1,11–2,44 соответственно). С назначением прамипексола также были связаны повышенная дневная сонливость и развитие периферических отеков. При приеме пирибедила у 9,6% пациентов, напротив, выявлена артериальная гипертензия. Назначение амантадина сопровождалось более высоким, по сравнению с приемом прамипексола, шансом развития галлюцинаций (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,24–4,12) и запоров (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,14–5,05). Селегелин демонстрировал больший, в сравнении с разагилином, шанс развития головокружения (ОШ 3,40; 95% ДИ 1,76–6,55) и галлюцинаций (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,83–10,09).

Заключение. На основе исследования предложена схема взаимосвязи НР и их частоты с приемом противопаркинсонических препаратов. Мы надеемся, что результаты нашего исследования найдут свое клиническое применение и позволят врачам учитывать не только эффективность, но и ожидаемые риски НР при лечении БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; леводопы; агонисты дофаминовых рецепторов; амантадин; ингибиторы МАО-В; персонализированная медицина; нежелательные реакции; метаанализ; систематический обзор.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Попова ТЕ, Васильев АИ и др. Анализ профиля и частоты нежелательных реакций противопаркинсонических препаратов: систематический обзор и метаанализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-75-81

Profile and frequency of antiparkinsonian drugs adverse reactions: a systematic review and meta-analysis

Tappakhov A.A.¹, Popova T.E.², Vasilev A.I.¹, Govorova T.G.¹, Khabarova Yu.I.², Timofeeva K.A.¹, Schneider N.A.^{3,4}

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk; ²Yakutsk Science Centre of complex medical problems, Yakutsk;

³V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg;

⁴Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

¹58, Belinsky St., Yakutsk 677000, Russia; ²6, Yaroslavskogo St., Build. 3, Yakutsk 677000, Russia; ³3, Bekhterev St., Saint-Petersburg 192019, Russia; ⁴1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Five groups of antiparkinsonian drugs are used in the treatment of Parkinson's disease (PD).

Objective: to assess the predictors and prevalence of adverse drug reactions (ADRs) associated with antiparkinsonian drugs.

Materials and methods. 18 clinical studies and randomized controlled trials were included in the analysis. We combined all registered ADRs for each drug and made direct comparisons with odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) calculation.

Results and discussion. Levodopa/benserazide (LB) had the best safety profile among levodopa drugs. Levodopa/carbidopa (LC) compared with LB was associated with more frequent development of nausea (OR=2.8; 95% CI: 1.51–5.21), aggravation of parkinsonism (OR=4.44; 95% CI: 2.12–9.28) and dizziness (OR=3.32; 95% CI: 1.5–7.33; $p=0.002$). Piribedil had the lowest number of ADRs among dopamine

receptor agonists. Dizziness was more common with pramipexole and ropinirole than with levodopa (OR=1.82; 95% CI: 1.21–2.74 and OR=1.65; 95% CI: 1.11–2.44 respectively). Increased daytime sleepiness and peripheral edema have also been associated with pramipexole. Arterial hypertension was present in 9.6% of patients prescribed with piribedil. Amantadine compared with pramipexole was associated with a higher risk of hallucinations (OR=2.27; 95% CI: 1.24–4.12) and constipation (OR=2.40; 95% CI: 1.14–5.05). Patients prescribed with selegiline had higher odds of dizziness (OR=3.40; 95% CI: 1.76–6.55) and hallucinations (OR=4.30; 95% CI: 1.83–10.09) compared to rasagiline.

Conclusion. Based on the results, we propose a diagram of the relationship between ADRs and their frequency with antiparkinsonian drugs. We hope that the study will find clinical application and allow neurologists to consider the effectiveness and the expected risks of ADRs in the treatment of PD.

Keywords: Parkinson's disease; levodopa; dopamine receptor agonists; amantadine; MAO-B inhibitors; personalized medicine; adverse drug reactions; meta-analysis; systematic review.

Contact: Aleksey Alekseevich Tappakhov; dralex89@mail.ru

For reference: Tappakhov AA, Popova TE, Vasilev AI, et al. Profile and frequency of antiparkinsonian drugs adverse reactions: a systematic review and meta-analysis. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(3):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-75-81

Болезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, которое возникает преимущественно в пожилом возрасте и характеризуется развитием моторных и немоторных симптомов вследствие дефицита различных нейромедиаторов, главным образом, дофамина [1–4]. В лечении БП «золотым стандартом» остаются препараты леводопы, которые, в отличие от дофамина, способны проникать через гематоэнцефалический барьер [5–7]. Для повышения количества леводопы, поступающей в центральную нервную систему, и, соответственно, для снижения риска периферических нежелательных реакций (НР) препараты леводопы комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид) и катехол-О-метилтрансферазы (энтакапон, толкапон) [5, 8].

Кроме леводопы, в лечении БП используются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) [9, 10], ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) [11], препараты амантидина [12, 13] и холинолитики [14, 15]. Каждая из перечисленных групп лекарственных средств (ЛС) обладает своими преимуществами и недостатками. Эффективности противопаркинсонических препаратов посвящено много обзорных статей; в то же время число публикаций, посвященных риску и частоте возникновения НР на фоне фармакотерапии БП, в особенности в отечественной литературе, ограничено.

Цель настоящего метаанализа и систематического обзора — оценка профиля и частоты НР, ассоциированных с приемом противопаркинсонических препаратов.

Материал и методы. Для поиска публикаций на английском языке мы использовали базу данных PubMed Национальной медицинской библиотеки США. Первый этап заключался в поиске по названию ЛС с использованием MeSH. Второй этап — отбор публикаций с использованием фильтра «adverse effect». Третий этап — отбор публикаций с использованием дополнительного фильтра «Parkinson's disease». Из числа обнаруженных статей мы отбирали клинические исследования (clinical trials) и рандомизированные контролируемые исследования (randomized controlled studies). Для поиска отечественных публикаций на русском языке использовали базу данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. В качестве

ключевых слов использовали название ЛС и словосочетание «болезнь Паркинсона». Глубина поиска составила 20 лет (2000–2020). Поиск проводился независимо двумя исследователями.

Критерии включения статьи в анализ: 1) наличие полнотекстового варианта на английском (для PubMed) или русском языке (для eLIBRARY.RU); 2) наличие данных об объеме выборки; 3) наличие количественных данных о НР.

Критерии не включения статьи в анализ: 1) статья на другом языке; 2) отсутствие достаточного объема данных для интерпретации результатов.

Промежуточные и окончательные результаты поиска в баз данных PubMed отображены на рис. 1. В базе eLIBRARY.RU статей, отвечающих критериям включения, не найдено.

Статистический анализ. Для анализа мы объединили все зарегистрированные НР по каждому ЛС, далее производили прямые сравнения с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для статистической обработки использовали программу IBM SPSS Statistics 22.0.

Результаты. Всего было отобрано 18 статей — результатов клинических и рандомизированных контролируемых исследований [16–33]. Общий охват составил 4949 человек, среди которых зарегистрировано 2973 случая НР. Сводная характеристика выборки приведена в таблице.



Рис. 1. Алгоритм и результаты поиска публикаций в базе PubMed

Fig. 1. Flow chart for the process of selecting eligible publications in PubMed

Характеристика выборки

Characteristics of the selected studies

Исследование	Страна	Анализируемые препараты				Объем выборки, число пациентов				Средний возраст, годы				Продолжительность болезни, годы				Прием лево-допы
		I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	
Препараты леводопы																		
H. Reichmann и соавт., 2005 [16]	Германия и др.	ЛК+ Э	ЛК			174	96			67±8	66±9			7,5±4,7	7,1±4,0			
D. Brooks и соавт., 2005 [17]	Велико-британия и др.	ЛК+ Э	ЛКЭ			94	83			64,9±8,1	66,4±8,6			5,9±3,4	6,4±4,0			
W. Koller и соавт., 2005 [27]	США	ЛКЭ				169				65,9±11,2				5,23±3,7				
K. Eggert и соавт., 2010 [28]	Германия и др.	ЛБ	ЛК			68	47			69,3±8,9	71,3±7,4			5,4±3,8	5,2±4,2			
M. Kuorppamäki и соавт., 2015 [29]	Швейцария, Австрия	ЛБ+ Э	ЛБ	ЛК+ Э	ЛК	170	130	166	85	61,8±9,0	62,3±9,2	63,9±9,5	63,3±9,5	9,2±5,1	10,4±5,1	9,0±4,9	10,2±5,1	
C. Verschuur и соавт, 2019 [33]	США	ЛК ¹	ЛК ²			222	223			64,8±8,7	65,5±8,8							
Агонисты дофаминовых рецепторов																		
R. Holloway и соавт., 2004 [18]	США	Пра	ЛК			151	150			61,1±9,6	60,8±9,8			1,4±1,3	1,8±1,7		Нет	
N. Hattori и соавт., 2017 [26]	Япония	Роп ³	Роп ⁴			61	20			65,5±8,9	63,3±12,4			3,4±2,3	3,8±2,3		Да	
E. Brunt и соавт., 2001 [30]	Нидерланды и др.	Роп	Бро			131	75			65,5	66,4			5,9	6		Да	
Z. Zhang и соавт., 2013 [31]	Китай	Роп	ПЛ			175	169			64,1±9,0	63,6±10,5			7,6±4,9	7,9±4,0		Да	
O. Pogarell и соавт., 2002 [32]	Германия	Пра	ПЛ			44	39			62,0±10,1	65,4±7,1			6,5±4,0	6,0±3,5		Да	
K. Wong и соавт., 2003 [21]	Китай, Тайвань	Пра	ПЛ			73	77			58,84±1,3	60,94±1,1			4,49±0,4	4,33±0,36		Да	
O. Rascol и соавт., 2006 [22]	Франция и др.	Пир	ПЛ			197	204			62,4±9,5	62,3±10,3			2,0±1,8	2,0±2,0		Нет	
Амантадины																		
L. Elmer и соавт., 2018 [23]	США	Ама	ПЛ			100	96			64,2±9,5	65,3±8,8			9,8±4,7	9,7±4,1		Да	
Ингибиторы MAO-B																		
M. Lew и соавт., 2007 [25]	США	Сел	ПЛ			171	83			67,5±9,3	65,1±10,4			7,0±5,1	7,0±4,6		Нет	
Parkinson Study Group, 2002 [24]	США	Раз	ПЛ			266	138			61,6±10,3	60,5±10,8			0,92±1,24	0,94±1,1		Нет	
E. Tolosa и соавт., 2012 [19]	США	Раз	ПЛ	Раз	ПЛИ	287	265	93	123	59,9±7,0	60,1±7,2	74,6±3,6	74,6±3,5	8,6±5,1	8,9±4,7	9,1±5,2	9,7±5,0	Да
F. Viallet и соавт., 2013 [20]	Франция	Раз	ПЛ			53	56			63,2±7,3	62,1±6,2			2,5±3,8	4,3±7,3		Нет	

Примечание. ЛК – леводопы/карбидопы; ЛК+Э – леводопы/карбидопы с раздельным приемом энтакапона; ЛКЭ – леводопы/карбидопы/энтакапон (оригинальный препарат); ЛБ – леводопы/бенсеразид; ЛБЭ – леводопы/бенсеразид/энтакапон; Пра – прамипексол; Роп – ропинирол; Пир – пирибедил; Бро – бромокриптин; Ама – амантадин; Сел – селегилин; Раз – разагилин; ПЛ – плацебо; ЛК¹ – раннее назначение ЛК; ЛК² – отсроченное назначение ЛК; Роп³ – прием высоких доз ропинирола; Роп⁴ – прием ропинирола в дозе 16 мг/сут. Группы сравнения пациентов (I–IV) представлены согласно оригинальным исследованиям.

Рассмотрим сравнительную характеристику, структуру и частоту НР при использовании различных групп противопаркинсонических препаратов.

Препараты леводопы. В исследование включено 823 случая назначения леводопы/карбидопы (ЛК), 686 случаев — леводопы/карбидопы/энтакапона (ЛКЭ), 198 случаев — леводопы/бенсеразида (ЛБ) и 170 случаев — леводопы/бенсеразида/энтакапона (ЛБЭ). Назначение ЛК, по сравнению с назначением ЛКЭ, сопровождалось большей вероятностью развития аггравации паркинсонизма (ОШ 5,56; 95% ДИ 3,98–10,83; $p<0,001$), головокружения (ОШ 3,51; 95% ДИ 2,71–5,68; $p<0,001$), галлюцинаций (ОШ 11,06; 95% ДИ 3,94–31,06; $p<0,001$) и астении (ОШ 5,91; 95% ДИ 2,27–15,41; $p<0,001$), в то же время меньшим риском развития лекарственных дискинезий (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,19–0,64; $p<0,001$) и диареи (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,12–0,46; $p=0,001$).

Если сравнить прием ЛК и ЛБ, то назначение первого ЛС ассоциировалось с частым развитием тошноты (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,51–5,21; $p<0,001$), аггравации паркинсонизма (ОШ 4,44; 95% ДИ 2,12–9,28; $p<0,001$) и головокружения (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,5–7,33; $p=0,002$), но более редким развитием лекарственных дискинезий (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,16–0,77; $p=0,007$) и диареи (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,13–0,79; $p=0,01$).

Анализ случаев назначения ЛБ и ЛБК при БП не выявил статистически значимых различий по частоте НР.

По данным D. Brooks и соавт. [17], у 1% пациентов, принимающих ЛКЭ, выявлены серьезные НР, включая панические атаки, перелом шейки левой бедренной кости, двустороннюю паховую грыжу, синкопе, гиперплазию предстательной железы. K. Eggert и соавт. [28] сообщали о серьезных НР у трех из 115 пациентов (кожные инфекции, нарушение работы кардиостимулятора и галлюцинации). Среди пациентов, принимающих ЛК, C. Verschuur и соавт. [33] зарегистрировали 13 серьезных НР, к числу которых отнесены: нарушение ритма сердца; выраженная тошнота, препятствующая приему ЛС; инфаркт миокарда; транзиторная ишемическая атака. Как заявляют авторы данных исследований, в большинстве случаев перечисленные НР не были ассоциированы с прямым назначением противопаркинсонических препаратов.

Логично предположить, что ранние НР при назначении препаратов леводопы в динамике должны регрессировать или ослабевать. C. Verschuur и соавт. [33] изучали частоту НР в динамике: первый анализ ученые производили в промежутке от 4 до 40 нед от момента назначения ЛК 100 мг/25 мг; второй анализ — в промежутке от 44 до 80 нед. В динамике обнаружено более значимое снижение частоты тошноты (с 23 до 12,3%) и головокружения (с 14,9 до 8,5%).

Агонисты дофаминовых рецепторов. Всего исследованием охвачено 324 случая назначения прамипексола, 387 случаев — ропинирола и 197 случаев — пирибедила. По частоте развития тошноты не выявлено различий как между представителями группы АДР, так и АДР с препаратами леводопы. Чувство головокружения более часто развивалось при назначении прамипексола и ропинирола, в сравнении с назначением препаратов леводопы (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,21–2,74; $p=0,004$ и ОШ 1,65; 95% ДИ 1,11–2,44; $p=0,013$ соответственно).

Лекарственных дискинезий при приеме пирибедила не зарегистрировано, а назначение ропинирола ассоциировалось с более высокой вероятностью их развития по сравнению с приемом как прамипексола (ОШ 5,43; 95% ДИ 2,63–11,21; $p<0,001$), так и препаратов леводопы (ОШ 3,27; 95% ДИ 2,27–4,71; $p<0,001$). Однако авторы связывают частое развитие лекарственных дискинезий с продолжением приема препаратов леводопы до достижения суточной дозы ропинирола 8 мг/сут [31].

Повышенная дневная сонливость чаще наблюдалась при использовании АДР по сравнению с препаратами леводопы, наибольшая частота ее развития выявлена при приеме прамипексола (у 26,2% пациентов). Различия между пирибедилом и ропиниролом в отношении данной НР не обнаружены.

По частоте возникновения запоров различий между препаратами АДР не выявлено, однако в сравнении с препаратами леводопы прием прамипексола и пирибедила несколько увеличивал ОШ их развития (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,09–3,15; $p=0,021$ и ОШ 2,10; 95% ДИ 1,13–3,90; $p=0,016$ соответственно).

Развитие периферических отеков было ассоциировано с назначением АДР, в особенности прамипексола. Так, прием прамипексола сопровождался увеличением ОШ развития периферических отеков, по сравнению с приемом препаратов леводопы, в 24,33 раза (95% ДИ 11,55–51,26; $p<0,001$), ропинирола — в 8,96 раза (95% ДИ 3,46–23,19; $p<0,001$) и пирибедила — в 2,19 раза (95% ДИ 1,06–4,54; $p=0,032$).

Артериальная гипертензия выявлена у 9,6% пациентов, принимающих пирибедил. При приеме препаратов леводопы и прамипексола такая НР не зафиксирована, при приеме ропинирола — зарегистрирована в одном случае.

Что касается серьезных НР при назначении АДР, сообщалось всего о 16 случаях при назначении ропинирола (в том числе рак яичника, инфаркт миокарда, перикардит, фибрилляция предсердий), трех случаях при приеме прамипексола (в том числе рак яичника), 15 случаях при приеме пирибедила (в том числе желчнокаменная болезнь и галлюцинации). Практически во всех исследованиях авторы заявляют об отсутствии взаимосвязи рассматриваемых НР с назначенным лечением БП.

Амантадины. Прием препаратов амантадина ассоциировался с развитием таких НР, как галлюцинации (21%), головокружение (16%), периферические отеки (16%), постуральная гипотензия (13%), падения (13%) и запоры (13%). По сравнению с приемом прамипексола назначение амантадина сопровождалось более высокой вероятностью развития галлюцинаций (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,24–4,12; $p=0,007$) и запоров (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,14–5,05; $p=0,019$). Однако не обнаружено различий по частоте периферических отеков и головокружения. Амантадины чаще, чем препараты леводопы, приводили к развитию периферических отеков (ОШ 39,53; 95% ДИ 16,98–92,07; $p<0,001$), падений (ОШ 21,43; 95% ДИ 9,64–47,60; $p<0,001$), галлюцинаций (ОШ 9,15; 95% ДИ 5,26–15,91; $p<0,001$), запоров (ОШ 4,45; 95% ДИ 2,35–8,40; $p<0,001$) и головокружения (ОШ 3,06; 95% ДИ 1,73–5,40; $p<0,001$).

Ингибиторы моноаминоксидазы типа В. В наш анализ включено три исследования, в которых содержалась информация о НР при приеме разагилина (общий охват — 699 че-

людей) и одно исследование с описанием НР при приеме селегелина (171 пациент). Назначение разагилина было ассоциировано с развитием инфекционных НР (9,2%), тошноты (6,7%), лекарственных дискинезий (5,6%) и головной боли (5,4%). Прием селегелина сопровождался головокружением у 9,9%, дискинезией — у 6,4%, галлюцинациями — у 6,4% и нарушениями сна — у 6,4% пациентов. Селегелин, в сравнении с разагилином, демонстрировал большую вероятность развития головокружения (ОШ 3,40; 95% ДИ 1,76–6,55; $p < 0,001$) и галлюцинаций (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,83–10,09; $p < 0,001$). В отношении лекарственных дискинезий различий не выявлено.

Галлюцинации при приеме селегелина наблюдались реже, чем при назначении амантадина (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,12–0,56; $p < 0,001$), но чаще, чем при назначении препаратов леводопы (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,21–4,62; $p = 0,01$).

М. Lew и соавт. [25] сообщали о 50 серьезных НР на фоне приема селегелина, включая боль в груди, боль в спине, пневмонию, а также один летальный случай. В ходе исследования TEMPO (A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease) [24] было сообщено о 16 серьезных НР при приеме разагилина (в том числе дивертикулез кишечника, новообразование в яичнике, аневризма аорты, фибрилляция предсердий).

Обсуждение. Несмотря на то что фармакотерапия БП приводит к снижению выраженности различных симптомов заболевания, назначение противопаркинсонических препаратов неминуемо сопровождается развитием НР. В части случаев НР становятся причиной отказа от необходимой терапии БП. В настоящей статье мы осуществили анализ профиля безопасности основных противопаркинсонических ЛС, которые применяются в настоящее время в Российской Федерации.

Назначение препаратов леводопы чаще приводило к тошноте, головокружению и лекарственным дискинезиям. По результатам сравнения, лучше переносился ЛБ, а добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (энтакапона) справедливо сопровождалось увеличением ОШ развития лекарственных дискинезий (за счет увеличения периода полужизни леводопы). Механизм развития тошноты и рвоты связан с прямой стимуляцией леводопой рвотного центра продолговатого мозга, участок которого лишен гематоэнцефалического барьера [34].

Мы сравнили три неэрготиновых АДР и установили, что прамипексол ассоциирован с более частым развитием повышенной сонливости, галлюцинаций и периферических отеков по сравнению с другими ЛС данной группы. Прием пирибедила чаще приводил к развитию артериальной гипертензии, а ропинирола — к усугубле-

нию лекарственных дискинезий. В целом в сравнении с препаратами леводопы АДР обладали большим числом НР. Более благоприятный профиль НР выявлен у пирибедила. Не следует забывать, что высокое сродство АДР с D2- и D3-дофаминовыми рецепторами может привести к развитию импульсивно-компульсивных расстройств, особенно при назначении прамипексола и ропинирола [35]. Не совсем понятно, почему прием АДР сопряжен с сонливостью. Вероятно, играет роль влияние на D3-дофаминовые рецепторы [36]. Повышение артериального давления при приеме пирибедила связывается с блокадой α_2 -адренорецепторов, что усиливает норадренергическую передачу [37]. Эта НР может быть принята в качестве точки приложения у пациентов с ортостатической гипотензией. Периферические отеки чаще развиваются спустя 2 года от момента начала терапии прамипексомом, хотя точный механизм развития этой НР неизвестен. Предполагается влияние прамипексола на симпатическую нервную систему, секрецию альдостерона и натрий-калиевый насос [36].

НР на фоне приема амантадина хорошо продемонстрированы в исследовании EASE LID. Прием данного ЛС был ассоциирован с развитием галлюцинаций, головокружения и периферических отеков. В сравнении с прамипексомом, галлюцинации при приеме амантадина развивались чаще, но не было различий в отношении развития периферических отеков и головокружения. Галлюцинации при

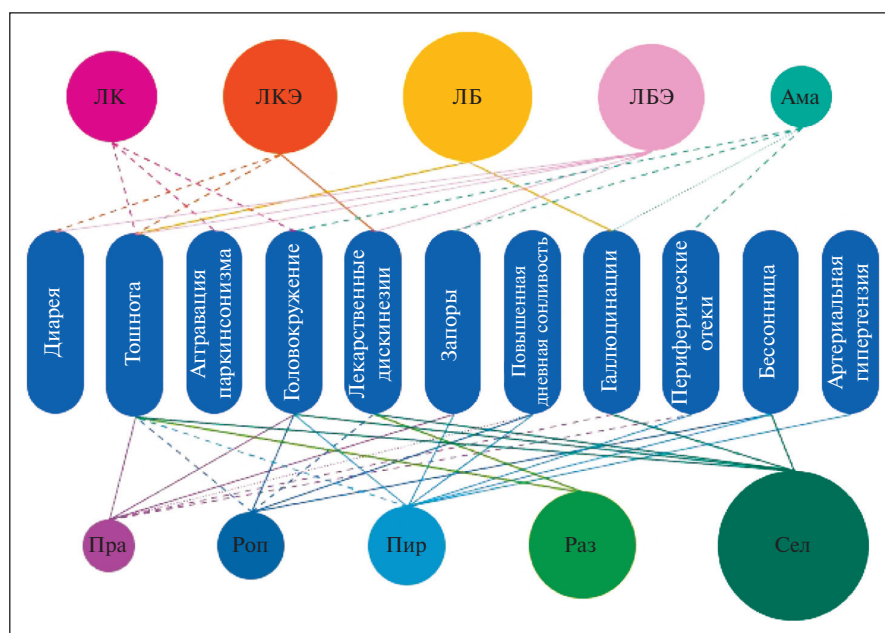


Рис. 2. Взаимосвязь противопаркинсонических препаратов с НР: диаметр круга с наименованием ЛС (сокращения названий ЛС — те же, что в таблице) отображает отношение количества пациентов к общему числу НР: чем больше диаметр, тем лучше профиль безопасности ЛС; сплошная линия — НР наблюдаются в 5–10% случаев; пунктирная линия — НР наблюдаются в 10–20% случаев; точечная линия — НР наблюдаются более чем в 20% случаев

Fig. 2. Associations of antiparkinsonian drugs with ADRs: the diameter of the circle with the name of the drug displays the ratio of the number of patients to the total number of ADRs: the larger the diameter, the better the safety profile of the drug is; solid line — ADRs are observed in 5–10% of cases; dashed line — ADRs are observed in 10–20% of cases; dotted line — ADRs are observed in more than 20% of cases

приеме амантадина, по-видимому, связаны с усилением высвобождения дофамина опосредованно через блокаду NMDA-рецепторов. К прочим факторам риска относят пожилой возраст, когнитивные нарушения, сопутствующие заболевания, дневную сонливость и прием других ЛС [38].

Если сравнить профиль безопасности ингибиторов МАО-В, то разагилин переносился лучше селегиллина. Более частое развитие инфекционных осложнений на фоне приема разагилина можно объяснить агранулоцитозом. Однако отсутствие сравнения картины крови не позволяет сделать точный вывод.

Одним из больших ограничений нашего анализа является пренебрежение дозами ЛС, хотя справедливо предположить, что в отобранных исследованиях дозы ЛС увеличи-

вались до терапевтических. Другим ограничением мы считаем одновременный прием препаратов леводопы и АДР, препаратов амантадина, разагилина, что также может влиять на частоту НР в целом.

На рис. 2 мы схематично приводим взаимосвязь противопаркинсонических ЛС с теми или иными НР, которые наблюдались более чем у 5% пациентов.

Заключение. Приведенный анализ частоты и ОШ развития НР при приеме различных противопаркинсонических ЛС позволит врачам-неврологам учитывать не только эффективность, но и риск ожидаемых НР. Мы искренне надеемся, что результаты нашего исследования найдут свое клиническое применение и позволят оптимизировать фармакотерапию БП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ОС, Артемьев ДВ, Бриль ЕВ и др. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;1(102):45-51. [Levin OS, Artem'ev DV, Bri' EV, et al. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Prakticheskaja medicina = Practical Medicine*. 2017;1(102):45-51 (In Russ.).]
2. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017 Sep;32(9):1264-310. doi: 10.1002/mds.27115
3. Вережухина ИА, Журавлева ЕЮ, Иллариошкин СН и др. Новые возможности терапии нейропсихологических нарушений у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013;(3):20-4. [Verejuchina IA, Zhuravleva EYu, Illarioshkin SN, et al. New treatment options for neuropsychological disorders in patients with early stages of Parkinson's disease. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2013;(3):20-4 (In Russ.).]
4. Нодель МР. Нарушения сна при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):51-55. doi: 10.14412/2074-2711-2011-135 [Nodel' MR. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):51-6. doi: 10.14412/2074-2711-2011-135 (In Russ.).]
5. Lewitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*. 2015 Jan;30(1):64-72. doi: 10.1002/mds.26082. Epub 2014 Dec 1.
6. Титова НВ, Катунина ЕА. Леводопы: история продолжается. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(9):93-9. [Titova NV, Katunina EA. Levodopa: the story continues. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;(9):93-9 (In Russ.).]
7. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuroparmacol*. 2017;16(8):1239-52. doi: 10.2174/1570159x15666170510143821
8. Müller T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa/carbidopa cotherapies for Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(5):403-14. doi: 10.1080/17425255.2020.1750596
9. Perez-Lloret S, Rascol O. Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010;24(11):941-68. doi: 10.2165/11537810-000000000-00000
10. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2015;(5):28-33. [Parfenov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Medicinskij sovet = Medical Advice*. 2015;(5):28-33 (In Russ.).]
11. Dezi L, Vecsei L. Monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(4):425-39. doi: 10.2174/1871527316666170124165222
12. Sawada H, Oeda T, Kuno S, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(12):6-12. doi: 10.1371/journal.pone.0015298
13. Иллариошкин СН. Производные амантадина в лечении болезни Паркинсона. *Нервные болезни*. 2016;(3):14-9. [Illarioshkin SN. Adamantane derivatives in the treatment of Parkinson disease. *Nervnye bolezni = Neurological Diseases*. 2016;(3):14-9 (In Russ.).]
14. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x
15. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 3: Nondopaminergic and Nonpharmacological Treatment Options. *P T*. 2015 Oct;40(10):668-79.
16. Reichmann H, Boas J, MacMahon D, et al. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(1):21-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00363.x
17. Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, et al. Treatment of end-of-dose wearing-off in Parkinson's disease: Stalevo® (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtan®/Comtan® (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditio. *Eur Neurol*. 2005;53(4):197-202. doi: 10.1159/000086479
18. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson Disease: A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1044-53. doi: 10.1001/archneur.61.7.1044
19. Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):258-64. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03484.x
20. Viallet F, Pitel S, Lancrenon S, et al. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):23-31. doi: 10.1185/03007995.2012.752351
21. Wong KS, Lu CS, Shan DE, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):81-7. doi: 10.1016/S0022-510X(03)00217-X
22. Rascol O, Dubois B, Castro Caldas A, et al. Early piribedil monotherapy of parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord*. 2006;21(12):2110-5. doi: 10.1002/mds.21122
23. Elmer LW, Juncos JL, Singer C, et al. Pooled Analyses of Phase III Studies of ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Dyskinesia in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2018;32(4):387-98. doi: 10.1007/s40263-018-0498-4

24. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease. The TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1937-43. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937
25. Lew MF, Pahwa R, Leehey M, et al. Safety and efficacy of newly formulated selegiline orally disintegrating tablets as an adjunct to levodopa in the management of «off» episodes in patients with Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):741-50. doi: 10.1185/030079906X167697
26. Hattori N, Hasegawa K, Sato K, et al. Clinical evaluation of ropinirole controlled-release formulation at 18–24 mg/day in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;40:33-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.04.005
27. Koller W, Guarnieri M, Hubble J, et al. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo® (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm*. 2005;112(2):221-30. doi: 10.1007/s00702-004-0184-1
28. Eggert K, Skogar Ö, Amar K, et al. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearing-off: Efficacy, safety and feasibility—an open-label, 6-week study. *J Neural Transm*. 2010;117(3):333-42. doi: 10.1007/s00702-009-0344-4
29. Kuoppamäki M, Leinonen M, Poewe W. Efficacy and safety of entacapone in levodopa/carbidopa versus levodopa/benserazide treated Parkinson's disease patients with wearing-off. *J Neural Transm*. 2015;122(12):1709-14. doi: 10.1007/s00702-015-1449-6
30. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm*. 2002;109(4):489-502. doi: 10.1007/s007020200040
31. Zhang Z, Wang J, Zhang X, et al. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Park Relat Disord*. 2013;19(11):1022-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.009
32. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: A randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):713-20. doi: 10.1136/jnnp.72.6.713
33. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(4):315-24. doi: 10.1056/NEJMoa1809983
34. Катунина ЕА, Бездольный ЮН, Малыхина ЕА и др. Опыт применения леводопы-бенсеразида. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):93-7. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-93-97 [Katunina EA, Bezdolny YuN, Malykhina EA, Titova NV. Experience in using levodopa-benserazide. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2015;7(3):93-7. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-93-97 (In Russ.)].
35. Сапронова МР, Шнайдер НА. Предикторы и модификаторы импульсивно-компульсивных расстройств при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):145-56. doi: 10.17116/jnevro201611611145-156 [Sapronova MR, Shnajder NA. Predictors and modifiers of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):145-56. doi: 10.17116/jnevro201611611145-156 (In Russ.)].
36. Biglan KM, Holloway RG, McDermott MP, et al. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(2):187-95. doi: 10.1212/01.wnl.0000265593.34438.00
37. Богданов РР, Богданов АР, Котов СВ. Тактика ведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Доктор.ру*. 2012;73(5):15-21. [Bogdanov RR, Bogdanov AR, Kotov SV. Early Parkinson's disease: approaches to patient management. *Doktor.ru* = *Doctor.ru*. 2012;73(5):15-21 (In Russ.)].
38. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. ADS-5102 (Amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):941-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0943

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.03.2021/26.04.2021/3.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации МК-2254.2020.7 «Фармакогенетический подход к профилактике осложнений противопаркинсонической терапии». Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — PhDs and professors and leading scientific schools of the Russian Federation МК-2254.2020.7 «Pharmacogenetic approach to the prevention of complications of antiparkinsonian therapy». 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.

Таппахов А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>
Попова Т.Е. <https://orcid.org/0000-0003-1062-1540>
Васильев А.И. <https://orcid.org/0000-0002-8417-3608>
Говорова Т.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0610-3660>
Хабарова Ю.И. <https://orcid.org/0000-0002-5674-4426>
Тимофеева К.А. <https://orcid.org/0000-0001-9304-8086>
Шнайдер Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Дифференциальная диагностика судорожного синдрома, представленного в структуре диссоциативного (двигательного конверсионного) расстройства и хронического послеоперационного гипопаратиреоза, с описанием клинического случая

Крупнинова Ю.А., Зеленкова-Захарчук Т.А., Ковалева Е.В., Ашурбекова Ш.Т., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва
Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Гипопаратиреоз — редкое нарушение минерального обмена, характеризующееся гипокальциемией в результате отсутствия или дефицита паратиреоидного гормона. Тяжесть состояния пациентов с данным заболеванием обусловлена как острыми эпизодами гипокальциемии, ассоциированными с нарушениями ритма сердца, ларинго- или бронхоспазмом, генерализованными судорогами, так и проявлениями долгосрочных осложнений заболевания, таких как патология почек. В ряде случаев достижение нормализации фосфорно-кальциевого обмена на фоне стандартной терапии с применением активных метаболитов/аналогов витамина D и солей кальция не приводит к редукции клинической симптоматики, что требует дифференциальной диагностики с другими состояниями, в том числе с такими психоневрологическими расстройствами, как классические эпилептические припадки и их эквиваленты, синкопальные состояния, а также психогенные неэпилептические приступы. Представлен клинический случай судорожного синдрома у пациентки с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом, скомпенсированным на фоне стандартной терапии и развившимся при нормо- и гиперкальциемии вследствие диссоциативного (двигательного конверсионного) расстройства.

Ключевые слова: гипопаратиреоз; гипокальциемия; судорожные припадки; эпилептические припадки; конверсионное расстройство.

Контакты: Юлия Александровна Крупнинова; j.krupinova@gmail.com

Для ссылки: Крупнинова ЮА, Зеленкова-Захарчук ТА, Ковалева ЕВ и др. Дифференциальная диагностика судорожного синдрома, представленного в структуре диссоциативного (двигательного конверсионного) расстройства и хронического послеоперационного гипопаратиреоза, с описанием клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):82–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-82-87

Differential diagnosis of convulsions in the structure of dissociative (conversion motor) disorder and chronic postoperative hypoparathyroidism: case report and literature review

Krupinova Yu.A., Zelenkova-Zakharchuk T.A., Kovaleva E.V., Ashurbekova Sh.T., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.
National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Dm. Ulyanov St., Moscow 117036, Russia

Hypoparathyroidism is a rare disorder of mineral metabolism, characterized by hypocalcemia as a result of the absence or deficiency of parathyroid hormone. The severity of the condition of patients with this disease is associated with both acute episodes of hypocalcemia due to cardiac arrhythmias, laryngo- or bronchospasm, generalized seizures, and manifestations of long-term complications of the disease, such as kidney pathology. In some cases, the normalization of phosphorus-calcium metabolism due to standard treatment with active metabolites / analogues of vitamin D and calcium salts does not lead to a reduction in clinical symptoms, which requires differential diagnosis with other conditions, including such neuropsychiatric disorders as epileptic seizures and their equivalents, syncope, and psychogenic nonepileptic seizures. We present a case report of a woman with convulsions, which developed due to dissociative (conversion motor) disorder, with chronic postoperative hypoparathyroidism, receiving standard treatment and having normo- and hypercalcemia.

Keywords: hypoparathyroidism; hypocalcemia; convulsions; seizures; conversion disorder.

Contact: Yulia Aleksandrovna Krupinova; j.krupinova@gmail.com

For reference: Krupinova YuA, Zelenkova-Zakharchuk TA, Kovaleva EV, et al. Differential diagnosis of convulsions in the structure of dissociative (conversion motor) disorder and chronic postoperative hypoparathyroidism: case report and literature review. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):82–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-82-87

Гипопаратиреоз — редкое нарушение минерального обмена, характеризующееся гипокальциемией в результате отсутствия или дефицита паратиреоидного гормона (ПТГ) [1].

Диагноз основывается на выявлении гипокальциемии в сочетании со сниженным уровнем ПТГ [2, 3]. Гипопаратиреоз является основной эндокринной причиной развития судоро-

рожного синдрома, клиническая картина которого отражает роль кальция в процессах нервно-мышечной возбудимости и проводимости. Тяжесть состояния пациентов с данным заболеванием обусловлена как острыми эпизодами гипокальциемии, ассоциированными с нарушениями ритма сердца, ларинго- и/или бронхоспазмом, генерализованными судорогами, так и проявлениями долгосрочных осложнений заболевания, таких как патология почек [4–6]. В ряде случаев достижение нормализации фосфорно-кальциевого обмена на фоне стандартной терапии с применением активных метаболитов / аналогов витамина D и солей кальция не приводит к редукции клинической симптоматики, что требует дифференциальной диагностики с другими состояниями.

Дифференциальную диагностику судорожного синдрома вследствие метаболических нарушений необходимо проводить с такими возможными сопутствующими пароксизмальными состояниями, как классические эпилептические припадки и их эквиваленты, синкопальные состояния, а также психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) [7–10].

Клинические проявления гипокальциемии крайне вариабельны и во многом зависят от выраженности и скорости развития гипокальциемии. Гипокальциемический приступ характеризуется симметричными болезненными тоническими сокращениями мышц рук («рука акушера»), переходящими далее на предплечья и плечи, затем на лицо (спазм век, «рыбий рот»), грудную клетку и нижние конечности, с сохранением сознания. Нередко тетании предшествуют онемение конечностей, парестезии, ассоциированные с соматизированными проявлениями невротических расстройств [11].

Не исключено, что приступы паники также могут провоцировать гипокальциемические судорожные проявления. Вследствие судорожных сокращений дыхательных мышц нарушается дыхание, повышается артериальное давление, появляются выраженный гипергидроз, спазмирующие болевые ощущения в абдоминальной области, диарея, полиурия, ассоциированные с проявлениями соматоформной вегетативной дисфункции, синдромами раздраженного кишечника и гиперактивного мочевого пузыря [12].

В случае гипокальциемии при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) могут регистрироваться замедление фоновой биоэлектрической активности коры, увеличение индекса диффузной медленноволновой активности тета и дельта-диапазона. Характерны генерализованные эпилептиформные разряды комплексов «острая волна — медленная волна», билатеральные разряды комплексов «пик — медленная волна».

Согласно исследованию R. Sheldon и соавт. [13], связь между электролитными нарушениями и судорогами должна устанавливаться по пяти критериям:

- 1) совпадение по времени — выявление электролитных нарушений, которые предшествуют судорогам;
- 2) совпадение по интенсивности — чем более тяжелые проявления в клинической картине наблюдаются при наличии выраженных электролитных нарушений, тем более вероятно наличие связи;
- 3) согласованность изменений — обратимость судорог при восстановлении уровня электролитов;
- 4) биологический градиент — данные о степени нарушений;

- 5) биологическая вероятность — механизм возникновения судорог должен быть связан с электролитными нарушениями.

ПНЭП являются психопатологическими состояниями, формирующимися, как правило, на соматически измененной почве. Отличительными клиническими особенностями ПНЭП являются [14]:

- 1) преобладание психических нарушений, обнаруживающих аффиinitет к проявлениям соматопсихической сферы;
- 2) яркость, утрированность, демонстративность клинических проявлений;
- 3) топическая ориентация психопатологических расстройств — «привязанность» патологических движений к реально существующим проявлениям;
- 4) невротическая фиксация в виде стереотипизации двигательных нарушений через «усвоение», заимствование клинических проявлений;
- 5) тенденция к затяжному течению с усложнением клинических проявлений за счет присоединения расстройств другого спектра психопатологии (депрессивного, тревожно-ипохондрического; формирование невротических развитий и нажитых ипохондрических расстройств личности).

Длительно декомпенсированный хронический гипопаратиреоз с рецидивирующими гипокальциемическими кризами может как служить триггером для развития/прогрессирования психического расстройства (соматореактивного), так и быть источником стрессогенного (нозогенного) воздействия собственно соматической болезни и реакции личности на такое воздействие [15].

Таким образом, ПНЭП возникают от недостаточного взаимодействия между различными психическими функциями: утрачивается сознательный контроль над эмоциональными процессами и движениями тела, при этом внутренний психологический конфликт трансформируется в физиологические симптомы, происходит замещение (конверсия) внутреннего напряжения соматическими проявлениями.

Согласно рекомендациям Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE) 2010 г. [5], для установления диагноза требуется соблюдение следующих условий:

- 1) не менее двух эпилептических приступов с интервалом >24 ч;
- 2) один эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива (≥60%) после двух неспровоцированных эпилептических приступов, в следующие 10 лет;
- 3) наличие диагноза эпилептического синдрома.

Эпилептические судороги имеют тенденцию к более длительному и тяжелому течению, сопровождаются спутанностью сознания и дезориентацией. Также диагностическими критериями являются прикусывание языка во время приступа, обильное слюнотечение (до образования пены), непроизвольные мочеиспускание, дефекация [5]. Зачастую неверно поставленный диагноз и невыясненная этиология приводят к необоснованному назначению, длительному и безуспешному подбору противоэпилептических препаратов (ПЭП) [8, 13].

Основные положения дифференциальной диагностики судорожного синдрома представлены в таблице.

Дифференциальная диагностика судорожного синдрома Differential diagnosis of convulsions

Психогенные неэпилептические судороги (конверсионный двигательный приступ)	Гипокальциемические судороги (тетанический криз)	Эпилептические судороги (эпилептический припадок)
Постепенная потеря сознания	Без потери сознания	Резкая потеря сознания
Глаза закрыты	Глаза открыты, возможна диплопия, иногда спазмы век	Глаза открыты — «стеклянный взгляд»
Кожные покровы обычной окраски	Профузное потоотделение (гипергидроз)	Кожа синюшного или багрово-синюшного оттенка
Дыхание ровное или синдром гипервентиляции (в структуре приступов паники), без свиста	Затрудненное дыхание, бронхоспазм по типу приступа астмы, со свистом	Остановка дыхания
Положение головы обычное или соответствует «позе эмбриона»	Сардоническая улыбка, сжатие челюстей (тризм), симптом Хвостека («рыбий рот»)	Голова запрокинута
Обычный ритм дыхания, при синдроме гипервентиляции — учащенное дыхание и паника	Судорожные сокращения дыхательных мышц (межреберных, живота, диафрагмы), опоясывающие боли в грудной клетке — спазм коронарных артерий	Звук, напоминающий храп
Слюноотделение не характерно, возможны небольшие прикусывания кончика языка	Симптом Труссо («рука акушера»)	Обильное слюноотделение, «пена изо рта», иногда розовая от прикусывания языка по всей поверхности
Редко непроизвольное мочеиспускание, если потеря сознания длительная	Полиурия, диарея, колики в абдоминальной области по типу острого живота	Непроизвольное мочеиспускание, дефекация
Длительность от 20 мин до 2–3 ч	В анамнезе тесная связь с оперативным вмешательством на паращитовидных железах, гипокальциемия. Полная обратимость при нормокальциемии	Длительность 3–5 мин

Приводим описание клинического наблюдения компенсированного гипопаратиреоза и тяжелого судорожного синдрома, ассоциированного с двигательным конверсионным расстройством.

Пациентка Ш., 50 лет, в сентябре 2019 г. поступила в отделение патологии околощитовидных желез Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии) Минздрава России с ярко выраженным судорожным синдромом — мышечным спазмом верхних и нижних конечностей (рис. 1), тризмом жевательных мышц, затрудненным дыханием.

Из анамнеза известно, что в июне 2016 г. (в возрасте 47 лет) по месту жительства пациентке выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу многоузлового зоба щитовидной железы, с развитием мышечных подергиваний в разных частях

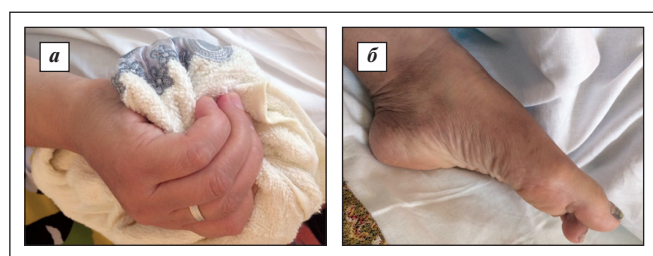


Рис. 1. Судорожный синдром:

a — «рука акушера»; *b* — «конская стопа»

Fig. 1. Convulsions: *a* — «obstetric hand»; *b* — «pes equinus»

тела, без потери сознания, с обильной потливостью в раннем послеоперационном периоде. Помимо терапии левотироксином натрия 100–112 мкг/сут был назначен карбонат кальция 1000–1500 мг/сут и альфакальцидол 1 мкг/сут. Несмотря на проводимую терапию, приступы судорог возникали до 3–4 раз в неделю и требовали внутривенного введения глюконата кальция. По данным лабораторного обследования спустя 3 мес от начала терапии: кальций ионизированный (Ca^{++}) — 0,91 ммоль/л (1,03–1,29)¹, кальций общий ($Ca_{общ}$) — 2,06 ммоль/л (2,1–2,55), фосфор — 1,64 ммоль/л (0,74–1,52), ПТГ — 3,7 пг/мл (16–87), 25(ОН) витамин D (25-гидроксикальциферол) — 44,8 нг/мл (30–100), тиреотропный гормон — 0,62 мкМЕ/мл (0,35–4,94). С осени 2016 г. приступы мышечных судорог без потери сознания стали отмечаться реже — примерно раз в неделю, при этом они сопровождались паническими атаками, ощущением удушья, страхом смерти. С мая 2018 г. пациентка отметила ухудшение самочувствия, когда судорожные приступы стали возникать ежедневно. Начиная с августа 2019 г. приступы судорог утяжелялись и стали завершаться медленной потерей сознания без резких падений и ушибов. При проведении ЭЭГ 22.01.2019 эпилептиформной активности мозга в ходе исследования не выявлено. Заключение невролога (апрель 2017 г.): судорожный синдром вследствие гипокальциемии после тотальной тиреоидэктомии от 2016 г.; по статусу и анамнезу нет данных, указывающих на эпилепсию; выраженный гипервентиляционный синдром на фоне астенодепрессивного синдрома. Лечение и наблюдение у психиатра.

¹В скобках указаны референсные интервалы.

На приеме у невролога 16.09.2019: жалобы на общую слабость, постоянное головокружение, пошатывание при ходьбе, частую головную боль в области темени, апатию, сниженный фон настроения. Периодически возникают приступы тонических судорог мышц туловища и конечностей, во время которых пациентка не может говорить, но слышит окружающих (длительность от 5 мин при различных показателях ионизированного кальция крови). По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга от 12.09.2019: КТ-картина постгипоксических изменений в правой затылочной доле. Расширение наружных ликворных пространств. При неврологическом осмотре: зрачки D=S, движения глазных яблок в полном объеме, лицо симметрично, язык по средней линии, парезов нет, мышечный тонус без патологических изменений, сухожильные рефлексы D=S, средней живости, патологических стопных знаков нет, дисметрия при пальце-носовой пробе, промахивание при пяточно-коленной пробе, симптомов натяжения нет, нарушений чувствительности не выявлено. Сформулировано заключение: депрессивное расстройство с соматоформными проявлениями и функциональными припадками на фоне нормокальциемии. Рекомендации: при приступах в условиях стационара — диазепам 2 мл внутримышечно, наблюдение эндокринолога и психиатра.

Учитывая клиническую картину и неоднократные гипокальциемические кризы в анамнезе, в стационаре (до получения результатов анализа крови на кальций по cito) внутривенно болюсно был введен 10% раствор глюконата кальция (40 мл). Однако купировать мышечные подергивания продолжительностью около 40 мин удалось лишь последующим введением диазепам. Уровень Ca^{++} по cito составил 1,1 ммоль/л. На момент госпитализации пациентка получала альфакальцидол 2 мкг/сут, карбонат кальция 3000 мг/сут, левотироксин натрия 75 мкг/сут.

Для улучшения течения гипопаратиреоза во время госпитализации предпринималась попытка назначения терапии рекомбинантным человеческим ПТГ (терипаратид), на фоне которой зафиксировано развитие гиперкальциемии с повышением уровня $Ca_{общ.}$ до 3,13 ммоль/л, Ca^{++} до 1,57 ммоль/л, в связи с чем препарат был отменен. Несмотря на гиперкальциемию, у пациентки сохранялись судорожные приступы, потребовавшие введения диазепам (рис. 2).

В дальнейшем ежедневные приступы судорог, при сохранении нормокальциемии (Ca^{++} 1,0–1,26–1,22 ммоль/л), купировались только введением диазепам. Проводились дифференциальная диагностика и поиск других причин судорожного синдрома. По результатам мультиспиральной КТ головного мозга исключена кальцификация базальных ганглиев (синдром Фара); при проведении ЭЭГ отчетливой эпилептиформной активности мозга не выявлено. Также были исключены другие электролитные нарушения, патология сердечно-сосудистой системы, фебрильные судороги и пр.

Пациентка консультирована психиатром, в ходе беседы установлено, что с 42 лет, на фоне тяжелой утраты (смерть матери), понизилось настроение с развитием грусти, суицидальных мыслей, размышлений о бессмысленности существования, без тенденций к соверше-

нию действий. Больная испытывала страх разрыва сосудов головного мозга, наносила себе поверхностные порезы кожи в области бедер, голеней, левого предплечья для уменьшения, как она считала, приливов крови к голове. Ранее она уже обращалась к психиатру по месту жительства, по рекомендации которого принимала амитриптилин коротким курсом с незначительным улучшением настроения. После прекращения терапии усугублялась психоэмоциональная лабильность со снижением стрессоустойчивости, тревожностью, ощущением беспомощности.

Психический статус: внешне пациентка выглядит печальной, тяжело вздыхает, тяготеет к ежедневным приступам судорог. В то же время отмечает, что ее успокаивает присутствие сестры, готовой в любое время при необходимости ввести диазепам. Настроение — пониженное, с подавленностью, безрадостностью, пессимистическими мыслями о невозможности вылечиться ввиду длительно не диагностированного и неизлечимого заболевания, с проявлениями тревоги ожидания возобновления судорожного приступа. Отмечает слабость, повышенную утомляемость, нарушение сна с трудностями засыпания, пробуждениями.

Во время консультации психиатра у пациентки возникли чувство внутренней дрожи, мелкий тремор правой руки с последующим формированием судорожного приступа. Пациентка находилась в сознании, комментировала свое состояние, перечисляла этапы развития приступа. Внешне оставалась спокойной и сосредоточенной, затем сгруппировалась, готовясь прилечь. Далее отметила ощущение онемения ног, наблюдались тремор нижней челюсти, спазмы в горле, тревога, переходящая в панику, учащенное поверхностное дыхание, мышечные спазмы конечностей. Тремор постепенно распространялся на все тело. Пациентка продолжала беседу, несколько отстраненно от тремора; казалось, что при отвлечении от движений они не усиливаются в диапазоне. Затем аккуратно опустилась на пол, без крика, ушибов, закрыла глаза и начала дергаться всем телом. Кожные покровы не изменили окраску, непроизвольного мочеиспускания и дефекации не наблюдалось. Приступ длился около 40 мин. Уровень гликемии по глюкометру — 5,2 ммоль/л. При введении диазепам 2 мл (10 мг) внутримышечно состояние больной постепенно нормализовалось. Она самостоятельно

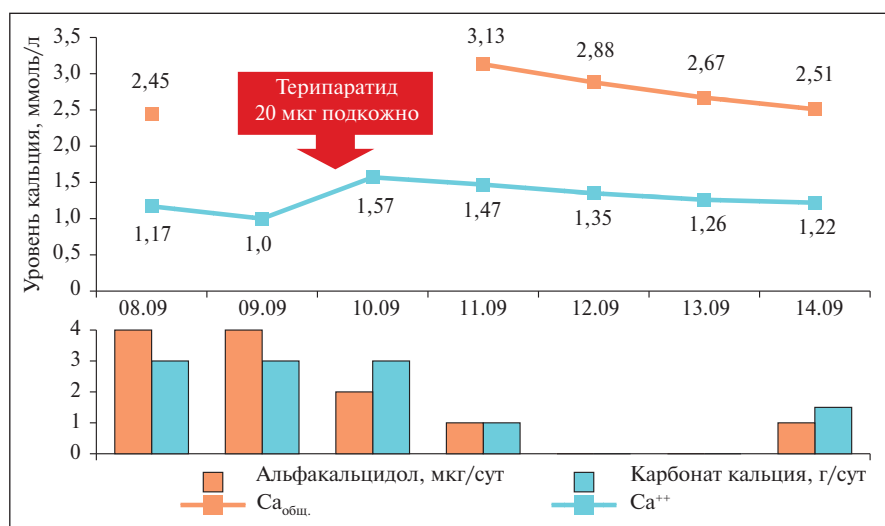


Рис. 2. Динамика кальциемии на фоне проводимой терапии
Fig. 2. Calcemia dynamics during therapy

дошла до палаты в сопровождении медперсонала. Уровень Ca^{++} в крови при исследовании *по cito* — 1,45 ммоль/л.

Заключение психиатра: соматогенно спровоцированное диссоциативное расстройство, протекающее с двигательными конверсиями по типу ПНЭП, тревожно-депрессивными (с паническими атаками), соматовегетативными, астеническими проявлениями, из анамнеза — ограниченная ипохондрия с аутоагрессивными реакциями по типу *self-harm*.

Назначена терапия кломипрамином 50 мг/сут, мirtазапином 15 мг/сут, клоназепамом 1,5 мг/сут в течение месяца, далее по 0,5 мг в случае развития приступа. Через 2 мес судорожные приступы полностью купировались, клоназепам периодически использовался при редких приступах паники, носящих стертый характер (в виде внутренней дрожи, учащенного сердцебиения, страха возобновления приступов паники и судорог). Кроме того, улучшилось настроение, нормализовался сон. Однако инфантильность в поведении сохраняется, пациентка старается не находиться одна дома, не может себя самостоятельно занять, зависима от присутствия родных рядом. Рекомендован длительный (от 2 лет) курс лечения с динамическим наблюдением психотерапевта по месту жительства, с присоединением к медикаментозной терапии психотерапии для формирования самодостаточности, уверенности в себе, укрепления границ личности.

Обсуждение

У описанной нами пациентки развилось конверсионное двигательное нарушение, возникшее исходно вследствие декомпенсации хронического послеоперационного гипопаратиреоза, но в последующем сохраняющееся после достижения нормокальциемии по типу имитации соматических проявлений функциональными невротическими. Способность конверсионного двигательного расстройства заимствовать клинические проявления у гипокальциемического судорожного приступа является основной чертой невротических расстройств и определяется соматореактивным дебютом.

Следствием подобной соматопсихической уязвимости является то, что в анамнезе уже имеется психогенно спровоцированное (в описанном случае — на фоне тяжелой реакции утраты) хроническое невротическое депрессивное расстройство.

В представленном клиническом случае связь электролитных нарушений с развитием судорог наблюдалась у пациентки только в дебюте в результате послеоперационного гипопаратиреоза.

Чаше всего они проявляются в структуре невротических расстройств, дублирующих двигательные нарушения, которые изначально возникают в структуре соматической патологии и продолжают проявляться при ее компенсации, образуя тем самым психосоматические соотношения.

Для ПНЭП характерно охранный поведением во время приступов, сознание больного в интактном периоде колеблется, около половины пациентов способны следовать простым инструкциям со стороны наблюдателя, чего не могут сделать больные с эпилепсией. Во время припадка лицо пациента с ПНЭП несколько краснеет или бледнеет, но не бывает синюшным или багрово-синюшным, как при эпилептическом припадке. Больные осознают, что начинается приступ, медленно падают, редко ушибаются, иногда стараются прилечь сразу, чтобы не падать с высоты. Движения верхних и нижних конечностей при ПНЭП асинхронные,

противофазные в клонической фазе, нестереотипные, изменяются во время эпизода, при этом двигательная активность волнообразно нарастает и убывает (при эпилептических судорогах тонико-клонические движения обычно симметричны и кратковременны). Прикусы языка, если это происходит при ПНЭП, как правило, наблюдаются на кончике языка, а не на его сторонах, как это бывает при генерализованных тонико-клонических судорогах. Во время ПНЭП пациенты обычно сохраняют контроль над функцией мочевого пузыря и кишечника, в отличие от больных эпилепсией, однако недержание мочи в момент эпизода не является симптомом, позволяющим исключить ПНЭП [7, 16]. Для ПНЭП характерны медленное начало, более длительное, по сравнению с эпилептическими припадками, протекание — в среднем от 20 мин до нескольких часов, тогда как эпилептические припадки длятся не более 3–5 мин.

Таким образом, в приведенном случае декомпенсированный гипопаратиреоз с гипокальциемическими судорогами спровоцировал невротическое (конверсионное) расстройство, протекающее с двигательными нарушениями, имитирующими судорожные. В свою очередь, длительно не диагностируемое состояние, его хронификация привели к присоединению психогенной (нозогенной) тревожно-фобической реакции, протекающей с паническими атаками, амплифицирующими (усиливающими) судорожные приступы, отягощенные выраженными астеническими проявлениями (вплоть до потери сознания).

Назначенная в НМИЦ эндокринологии лекарственная терапия в скором времени оказала положительное влияние на психическое состояние пациентки. Через 3 мес терапии полностью купировались мышечные подергивания, приступы паники, не отмечались эпизоды потери сознания.

Заключение

Частота сочетанной психической и эндокринной патологии формирует новое междисциплинарное направление в современной медицине — психосоматическое. Стратификация общих симптомов на психопатологические и соматические представляет отдельный интерес в рамках изучения психосоматики.

Представленный клинический случай подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и интерпретации выявляемого симптомокомплекса. Несмотря на кажущуюся очевидность причинно-следственной связи тех или иных проявлений с основным заболеванием, необходимо не забывать о возможных сочетаниях (коморбидности) различных заболеваний и нарушений, имеющих сходную клиническую картину. Невротические симптомы способны имитировать соматические проявления и сохраняться после достижения компенсации основного эндокринного заболевания.

Своевременное подключение психотерапевтической помощи позволяет реабилитировать психическое здоровье и значительно улучшить качество жизни пациентов.

Междисциплинарное взаимодействие психиатров и эндокринологов, отражающее концепцию «встречного движения», — а это не только модель организации специализированной помощи в общей медицине, имеющая целью децентрализацию психиатрической службы и ее интеграцию в общую медицину, но и совместное исследование психосоматических расстройств — является приоритетным на сегодняшний день направлением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bilezikian JP, Khan AJ, Brandi ML, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2317-37. doi: 10.1002/jbmr.483
2. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015 Aug;173(2):G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628
3. Khan AA, Koch CA, Uum SV, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: A Canadian and international consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019 Mar;180(3):P1-P22. doi: 10.1530/EJE-18-0609
4. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4507-14. doi: 10.1210/jc.2012-1808. Epub 2012 Oct 5.
5. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x. Epub 2009 Sep 3.
6. Еремкина АК, Мокрышева НГ, Крупинова ЮА и др. Рекомбинантный паратиреоидный гормон человека в терапии гипопаратиреоза. *Терапевтический архив*. 2017;89(10):80-6. doi: 10.17116/terarkh2017891080-86
7. [Yeremkina AK, Mokrysheva NG, Krupinova YuA, et al. Recombinant human parathyroid hormone in the treatment of hypoparathyroidism. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(10):80-6. doi: 10.17116/terarkh2017891080-86 (In Russ.)].
8. Sundararajan T, Tesar GE, Jimenez XF. Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Seizure*. 2016 Feb;35:11-22. doi: 10.1016/j.seizure.2015.12.011. Epub 2015 Dec 31.
9. Auxemery Y, Hubsch C, Fidelle G. [Psychogenic non epileptic seizures: a review]. *Encephale*. 011 Apr;37(2):153-8. doi: 10.1016/j.encep.2010.04.009. Epub 2010 Jul 1 (In French).
10. Davidson L, Derry C. Seizure classification key to epilepsy management. *Practitioner*. 2015 Sep;259(1785):13-9, 2.
11. Мокрышева НГ, Крупинова ЮА, Бибик ЕЕ, Мельниченко ГА. Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-103-108
12. [Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Bibik EE, Melnichenko GA. Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-103-108 (In Russ.)].
13. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2300-12. doi: 10.1210/jc.2015-3909. Epub 2016 Mar 4.
14. Schafer AL, Shoback DM. Hypocalcemia: Diagnosis and Treatment. Endotext [Internet]; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279022/>
15. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 3;40(1):142-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01940-x
16. Смулевич АБ, Фильц АО, Гусейнов ИГ, Дроздов ДВ. К проблеме нозогений. В кн.: Смулевич АБ, редактор. Ипохондрия и соматоформные расстройства. Москва; 1992. [Smulevich AB, Filts AO, Guseinov IG, Drozdov DV. To the problem of nosogeny. In: Smulevich AB, editor. *Ipokhondriya i somatoformnyye rasstroystva* [Hypochondria and somatoform disorders]. Moscow; 1992 (In Russ.)].
17. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism-Risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res*. 2014 Nov;29(11):2504-10. doi: 10.1002/jbmr.2273
18. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res*. 2009 Jul;85(1):31-45. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003. Epub 2009 Apr 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.11.2020/8.04.2021/12.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках Государственного задания «Всероссийский реестр пациентов с хроническим гипопаратиреозом как основа оптимизации и внедрения персонализированного подхода для улучшения качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации» (регистрационный номер НОКТРАААА-А20-120011790168-2). Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out within the framework of the State task «All-Russian register of patients with chronic hypoparathyroidism as the basis for optimization and implementation of a personalized approach to improve the quality of medical care to the population of the Russian Federation» (registration number НОКТРАААА-А20-120011790168-2). 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.

Крупинова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>

Зеленкова-Захарчук Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-9075-8856>

Ковалева Е.В. <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>

Ашурбекова Ш.Т. <https://orcid.org/0000-0002-4154-9169>

Еремкина А.К. <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Мокрышева Н.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

COVID-19 и эпилепсия: российский и международный опыт

Одинцова Г.В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

Обсуждаются вопросы течения эпилепсии на фоне COVID-19, предикторы ухудшения течения заболевания в условиях пандемии COVID-19. Риск развития судорог, связанных с COVID-19, при эпилепсии и в популяции в целом относительно низкий, за исключением пациентов в критическом состоянии и пациентов в терминальной стадии заболевания. Исследования влияния пандемии COVID-19 на состояние пациентов с эпилепсией характеризуются комплексными медико-социальным и патофизиологическим подходами к проблеме. Предикторами негативной динамики эпилепсии в условиях пандемии COVID-19 являются: межлекарственные взаимодействия антиэпилептических препаратов (АЭП) и препаратов, используемых для лечения COVID-19; перебои в обеспечении АЭП; стресс у пациентов; коморбидная соматическая патология.

Ключевые слова: эпилепсия; COVID-19; пандемия; новая коронавирусная инфекция; судороги; антиэпилептические препараты; стресс.

Контакты: Галина Вячеславовна Одинцова; ajo@mail.ru

Для ссылки: Одинцова ГВ. COVID-19 и эпилепсия: российский и международный опыт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):88–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-88-92

COVID-19 and epilepsy: Russian and international experience

Odintsova G.V.

Prof. A.L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – Branch of V.A. Almazov
National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
12, Mayakovskogo St., Saint-Petersburg 191014, Russia

This article reviews the issues of epilepsy course in patients with COVID-19 and predictors of the worsening of the course of the disease in the context of the COVID-19 pandemic. Risk of seizures associated with COVID-19 is relatively low both in patients with epilepsy and in general population, with the exception of critically and terminally ill patients. Studies that evaluated the impact of the COVID-19 pandemic on the condition of patients with epilepsy are characterized by complex medical, social and pathophysiological approaches to the problem. Predictors of negative epilepsy dynamics in the context of the COVID-19 pandemic include drug interactions between antiepileptic drugs (AEDs) and drugs used to treat COVID-19; disruption of AEDs supply; stress in patients; comorbid somatic pathology.

Keywords: epilepsy; COVID-19; pandemic; novel coronavirus infection; seizures; antiepileptic drugs; stress.

Contact: Galina Vyacheslavovna Odintsova; ajo@mail.ru

For reference: Odintsova GV. COVID-19 and epilepsy: Russian and international experience. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):88–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-88-92

В конце 2019 г. в Ухане, провинция Хубэй, Китай, возникла вспышка коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19), вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2), спустя 2 мес Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку коронавируса пандемией [1]. В настоящее время известно, что коронавирусы, проникая через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реплицируются в клетках реснитчатого эпителия и вызывают ринит, глоссит, кашель с системной интоксикацией, повышением температуры, артралгией и потерей обоняния [2]. Наличие коморбидных заболеваний не только влияет на тяжесть течения COVID-19, но и может вызывать усугубление симптоматики имеющейся хронической патологии. В условиях распространения новой коронавирусной инфекции особую актуальность представляет получение сведений о клиническом течении, возможностях диагностики и осо-

бенно лечения пациентов отдельных групп с COVID-19 [3]. Особый научный интерес и клинические опасения связаны с течением коронавирусной инфекции у пациентов с неврологической патологией, так как многие пациенты с неврологическими заболеваниями имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения COVID-19. На сегодняшний день можно выделить три основные группы неврологических осложнений, ассоциированных с COVID-19: симптомы со стороны центральной и периферической нервной системы и повреждение скелетных мышц [4].

Сообщения о возможной нейринвазивности SARS-CoV-2, а также о патофизиологических механизмах и косвенных последствиях в тяжелых случаях COVID-19 поднимают вопросы о том, может ли инфекция увеличивать частоту приступов, возможен ли дебют эпилепсии и острых симптоматических судорог при самой инфекции

COVID-19 [5]. Существующие теоретические риски судорог, вызванных гипертермией, обусловили беспокойство врачей по поводу возможного нарастания частоты судорог при COVID-19.

Вторым фактором риска отягощения течения эпилепсии являются аффективные нарушения. Эпидемия повысила уровень стресса в обществе, а стресс является известным триггером судорог у пациентов с эпилепсией. Считается, что как объективный, так и субъективный стресс усугубляет течение приступов у некоторых пациентов с эпилепсией [6]. Однако стресс часто сосуществует с другими триггерами судорог, такими как лишение сна или лихорадка, что затрудняет определение стресса как независимого стимула, провоцирующего приступы [1]. В условиях пандемии COVID-19 важно найти ответы на эти вопросы для внедрения защитных стратегий в работе с пациентами, страдающими эпилепсией.

Наш обзор основан на анализе результатов оригинальных исследований, обзоров и рекомендаций. Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Web of Science). В качестве ключевых слов использовались: «эпилепсия», «COVID-19», «новая коронавирусная инфекция», «судороги», «антиэпилептические препараты», «стресс». Поиск ограничивался статьями, в которых описаны пациенты с эпилепсией. Исключались экспериментальные работы на животных. Для обзора было отобрано 20 статей по изучаемой проблеме. Статьи включались в анализ, если они определяли динамику приступов, предикторы ухудшения течения заболевания в когорте пациентов, страдающих различными формами эпилепсии.

На сегодняшний день в литературе нет доказательств того, что люди, страдающие эпилепсией, имеют ослабленную иммунную систему и предрасположены к заболеванию COVID-19. У некоторых пациентов помимо эпилепсии могут быть сопутствующие неврологические и соматические заболевания, лечение которых влияет на иммунитет (гормоны, иммуносупрессоры). Пациенты в таких ситуациях подвергаются большому риску развития серьезных симптомов вирусной инфекции.

Противоэпилептические лиги в борьбе с COVID-19

В условиях пандемии с учетом высокого предполагаемого риска отягощенного течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с эпилепсией огромную значимость имеют своевременные рекомендации по прогнозу и тактике ведения данной когорты пациентов. Большая научная и практическая работа проводится как Международной, так и региональными противоэпилептическими лигами. Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) немедленно создала рабочую группу с известными международными экспертами, которая занимается обновлением информации о последствиях SARS-CoV-2 при эпилепсии.

Российская противоэпилептическая лига своевременно отреагировала на пандемию, опубликовав в первом номере профессионального журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» статью «Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги» [7]. В рекомендациях изложены основ-

ные риски при заболевании и лечении COVID-19 у пациентов с эпилепсией. Большое значение имеет созданная ВОЗ «Библиотека мировой литературы по коронавирусной инфекции». По запросу «Epilepsy, COVID-19» в библиотеке находится 318 публикаций (данные на 09.03.2021). Таким образом, необходимо отметить, что своевременность рекомендаций Российской противоэпилептической лиги настраивала врачей — эпилептологов и неврологов — на правильную выработку тактики ведения пациентов с эпилепсией при заболевании COVID-19.

Факторы риска провокации приступов

Рассматриваются различные аспекты влияния коронавирусной инфекции как на провокацию острых симптоматических судорог на фоне COVID-19, так и на провокацию приступов при эпилепсии. D. Vohora и соавт. [5] систематизировали данные о возможности возникновения судорог из-за неспецифических механизмов, вызванных лихорадкой, гипоксией, цитокиновым штормом или цереброваскулярными событиями. Эти механизмы определяют необходимость учитывать риск судорог у пациентов с COVID-19, особенно в подгруппе с тяжелым течением заболевания и факторами риска. По результатам обзора авторы делают вывод, что риск развития судорог, связанных с COVID-19, относительно низкий, за исключением пациентов в критическом состоянии и пациентов в терминальной стадии. Тяжелое течение и запущенные стадии заболевания могут привести к гипоксической энцефалопатии, цереброваскулярным нарушениям и цитокиновому шторму, которые в свою очередь могут спровоцировать развитие острых симптоматических судорог. Также нельзя исключить ранние неврологические проявления, сопровождающиеся приступами, хотя их риск относительно низкий. В то же время имеются данные о тяжелых проявлениях судорог при COVID-19. A.R. Safdarian и соавт. [8] на клиническом примере представляют данные о повышенной заболеваемости, быстром прогрессировании и плохом прогнозе COVID-19 у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и эпилепсия. Авторы указывают, что полиорганная недостаточность — наиболее частая причина смерти пациентов с COVID-19. Авторы российских рекомендаций по тактике и лечению эпилепсии при COVID-19 [7] указывают предикторы ухудшения течения заболевания. Усиление приступов возможно из-за системного воздействия заболевания, межлекарственного взаимодействия антиэпилептических препаратов (АЭП) и препаратов, используемых для лечения COVID-19, а также в связи с риском переломов с обеспечением АЭП, стресса у пациентов, нарушения комплаентности. По мнению других авторов [9], фармакорезистентные эпилепсии, наличие бессонницы и снижение экономического дохода являются факторами риска учащения приступов при эпилепсии.

Важным вопросом является определение факторов риска возникновения эпилептического статуса при заболевании COVID-19. E. Carroll и соавт. [10] описывают пациентку с рефрактерным эпилептическим статусом через 6 нед после COVID-19 на фоне повышенных маркеров воспаления, рецидива положительной полимеразной цепной реакции носоглотки на SARS-CoV-2. Предрасполагающими факторами авторы считают предшествующие когнитивное

снижение и атрофию гиппокампа. Тревога и депрессия как сочетанные медико-социальные факторы риска провокации приступов в условиях пандемии имеют особую значимость, что диктует необходимость рассмотрения данного вопроса в отдельном разделе.

Таким образом, факторы риска провокации приступов можно условно разделить на медицинские и социальные. Медицинские факторы также представляют собой разнородную по патогенетическим причинам группу. Необходимы дальнейшие исследования возможных факторов риска и патофизиологических механизмов, которые могут провоцировать припадки у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Динамика эпилепсии при COVID-19

В центре внимания исследователей всего мира находятся вопросы заболеваемости COVID-19 среди пациентов с эпилепсией, а также особенности динамики эпилепсии на фоне текущей коронавирусной инфекции. E. Fonseca и соавт. [9] исследовали влияние пандемии на состояние пациентов с эпилепсией методом телефонного интервью 255 пациентов. Из них заболели COVID-19 пять пациентов (2%), двое пациентов, 74 и 83 лет, умерли. Авторы делают вывод, что в условиях пандемии у значительного числа пациентов наблюдалось учащение приступов, высокий процент опрошенных сообщили о тревоге, депрессивных симптомах и бессоннице. В исследовании J.L. Rosengard и соавт. [11] во время пандемии COVID-19 не сообщили об изменении контроля над приступами 75,1% пациентов, тогда как 17,5% сообщили, что их контроль над приступами ухудшился, только 7,3% сообщили об улучшении. Пациенты с подтвержденным или подозреваемым COVID-19 не сообщали об ухудшении контроля над приступами. Около 17% субъектов сообщили о более низком уровне лечения эпилепсии, а 9,6% испытывали трудности с получением АЭП.

Важными данными являются исследования изменения частоты эпилептического статуса (ЭС) во время пандемии. M. Leitinger и соавт. [12] не отметили увеличения частоты ЭС в пандемию по сравнению с предыдущими периодами. ЭС является грозным проявлением эпилепсии, на его долю приходится половина смертей при эпилепсии. В такой ситуации отсутствие отрицательной динамики по частоте ЭС при эпилепсии является важным фактором в характеристике особенностей протекания эпилепсии на фоне COVID-19. Однако в половине случаев ЭС развивается на фоне острой церебральной патологии различного генеза. Он занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний, что тоже необходимо учитывать при оценке частоты ЭС в период пандемии [13].

T. Granata и соавт. [14] исследовали оказание помощи в условиях пандемии в эпилептологических центрах Испании и Италии. Пандемия COVID-19 потрясла европейские системы здравоохранения, вызвав неизбежные пробелы в ведении пациентов с хроническими заболеваниями. Мероприятия, связанные с лечением эпилепсии, были сокращены до менее чем 10% и были исключены из приоритетов. Госпитализация и проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) были ограничены неотложными ситуациями. Амбулаторные визиты для новых пациентов были отложены. Из 5700 человек с эпилепсией, наблюдаемых

в данных центрах, только у 14 оказался положительным результат анализа на SARS-CoV-2, без очевидного воздействия на их эпилепсию. Ни у одного из 2122 пациентов, поступивших в отделения COVID, не было приступов среди ранних симптомов. Плановые операции по поводу эпилепсии, включая имплантацию стимуляторов блуждающего нерва, были отменены, что создавало дополнительные риски ухудшения в когорте лиц с фармакорезистентными эпилепсиями. Ограничение применения хирургических методов лечения при пандемии может давать негативные последствия, поскольку, как показали проведенные нами исследования [15], эпилепсия у пациентов нейрохирургического стационара характеризуется фармакорезистентностью, неконтролируемыми частыми приступами, прогрессирующим течением заболевания, с ЭС в анамнезе у трети больных и высоким риском травматизации при приступах. A.A. Asadi-Pooya и соавт. [16] исследовали обеспечение АЭП в пандемию в иранской популяции среди 100 пациентов. Шесть человек (6%) заявили об ухудшении своего статуса контроля над приступами за последние 4 нед. Ни один из пациентов не сообщил о симптомах коронавирусной инфекции. Около трети пациентов с эпилепсией столкнулись с серьезными трудностями при получении лекарств после усиления вспышки COVID-19 в Иране.

Особое внимание уделяется межлекарственному взаимодействию при лечении COVID-19 у пациентов с эпилепсией. Так, карбамазепин в сочетании с противовирусными препаратами, используемыми для лечения COVID-19, снижает их эффективность, тем самым он может утяжелять состояние пациента и снижать эффективность противоинфекционной терапии. В таких ситуациях при возобновлении/учащении приступов у пациентов с COVID-19 и эпилепсией рекомендуется увеличение дозы АЭП или добавление дополнительного препарата с использованием для быстрого достижения эффекта инъекционных форм препаратов (леветиретама, а при фокальных приступах — лакосамид) [7].

Особый интерес представляют работы, посвященные изучению изменений ЭЭГ-картины при COVID-19. L. Le Guennec и соавт. [17] провели обзор исследований ЭЭГ у 617 пациентов, эпилептический статус отмечен в 5,5% случаев. Авторы делают вывод, что эпилептиформные изменения в лобной области предположительно являются биомаркером обусловленной COVID-19 энцефалопатии.

Таким образом, большинство исследований указывают на низкие показатели острых ситуационных приступов, заболеваемости COVID-19 и отрицательную динамику приступов у пациентов с эпилепсией на фоне пандемии. Однако отдаленные результаты перенесенной инфекции исследованы недостаточно. Возможно ухудшение течения эпилепсии в отдаленном периоде, а также возникновение новых случаев заболевания после перенесенных неврологических осложнений COVID-19.

Влияние стресса на динамику эпилепсии в период пандемии COVID-19

Пандемия наложила тяжелый отпечаток на психическое здоровье в целом во всем мире, создав серьезную угрозу его резкого ухудшения. Уязвимыми категориями представляются пациенты с аффективными расстройствами, тре-

возможными и невротическими расстройствами, патологией личности и психозами. Пациенты с эпилепсией относятся к группе населения, уязвимой в отношении психологического стресса в условиях пандемии.

В.Э. Медведев и О.А. Доготарь в лекции «COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы» [18] охарактеризовали специфические стрессоры, оказывающие негативное влияние на психическое здоровье населения; в их числе потенциально угрожающая жизни ситуация с неопределенной продолжительностью, высокий риск заболеть самому, широкомасштабные карантинные мероприятия, неопределенность, связанная с влиянием коронавирусной инфекции на экономическую ситуацию в целом и на семейный/личный бюджет. По данным С.Н. Мосолова [19], при проведении психофармакотерапии пациентам с COVID-19 нужно внимательно оценивать потенциальные пользу и риски ее применения и учитывать ряд особенностей, которые включают коррекцию дозировок, использование препаратов с минимально выраженным побочным действием, особенно на дыхательную функцию, и возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия при тщательном контроле за соматическим состоянием больных, данных инструментальных исследований и лабораторных показателей. Помимо симптомов тревоги, в условиях пандемии отмечен рост числа и выраженности признаков депрессии. По мнению исследователей, манифестация или обострение психических заболеваний способствуют распространению вирусной инфекции и сопряжены с более частым развитием соматических осложнений и неблагоприятным прогнозом [18]. Консолидация усилий и как можно более быстрое начало решения проблем психического здоровья позволят избе-

жать значительных последствий в будущем [20]. S. Huang и соавт. [1] исследовали влияние стресса при пандемии на динамику приступов при эпилепсии. Небольшая часть пациентов пережили обострение приступов во время вспышки COVID-19; 9% всех опрошенных пациентов испытали в этот период увеличение количества приступов. Авторы расценивают стресс как независимый фактор, провоцирующий судороги у пациентов с эпилепсией. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, будучи мощным триггерным и стрессогенным фактором, вносит дополнительные сложности в дифференциально-диагностическую оценку состояния пациентов с расстройствами аффективного и невротического регистров, что необходимо учитывать [21]. Таким образом, обсуждение вопросов динамики эпилепсии в условиях пандемии COVID-19, определение предикторов ухудшения течения заболевания остаются актуальными задачами. Обобщение опыта разных стран повышает достоверность полученных данных.

Заключение

Исследования влияния пандемии COVID-19 на пациентов с эпилепсией характеризуются комплексными медико-социальным и патофизиологическим подходами к проблеме. Риск развития судорог, связанных с COVID-19, при эпилепсии и в популяции в целом относительно низкий, за исключением пациентов в критическом состоянии и в терминальной стадии. Предикторами негативной динамики эпилепсии в условиях пандемии COVID-19 являются: риск межлекарственного взаимодействия АЭП и препаратов, используемых для лечения COVID-19; стресс у пациентов; коморбидная соматическая патология, риск перебоев с обеспечением АЭП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang S, Wu C, Jia Y, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2020 Sep;61(9):1884-93. doi: 10.1111/epi.16635. Epub 2020 Aug 6.
- Смок АМ, Малкова АМ, Кудлай ДА, Старшинова АА. Возможности коррекции гепатотоксических реакций на фоне терапии у больных с COVID-19 (описание клинического случая). *Трансляционная медицина*. 2020;7(6):65-72. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72 [Smok AM, Malkova AM, Kudlay DA, Starshinova AA. Possibilities for correcting hepatotoxic reactions during therapy in patients with COVID-19 (case report). *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2020;7(6):65-72. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72 (In Russ.)].
- Старшинова АА, Кушнарева ЕА, Кудлай ДА, Довгалюк ИФ. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы. *Трансляционная медицина*. 2020;7(3):30-7. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37 [Starshinova AA, Kushnareva EA, Kudlay DA, Dovgalyuk IF. Prospects for a COVID-19 treatment: review. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2020;7(3):30-7. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37 (In Russ.)].
- Терновых ИК, Топузова МП, Чайковская АД и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. *Трансляционная медицина*. 2020;7(3):21-9. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29 [Ternovykh IK, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, et al. Neurological manifestations and complications in patients with COVID-19. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2020;7(3):21-9. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29 (In Russ.)].
- Vohora D, Jain S, Tripathi M, Potschka H. COVID-19 and seizures: Is there a link? *Epilepsia*. 2020 Sep;61(9):1840-53. doi: 10.1111/epi.16656. Epub 2020 Sep 17.
- McKee HR, Privitera MD. Stress as a seizure precipitant: Identification, associated factors, and treatment options. *Seizure*. 2017 Jan;44:21-6. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.009. Epub 2016 Dec 20.
- Карлов ВА, Бурд СГ, Лебедева АВ и др. Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020;12(1):84-8. doi: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.84-88 [Karlova VA, Burd SG, Lebedeva AV, et al. Epilepsy and COVID-19. Tactic and treatment. Recommendations of Russian League Against Epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020;12(1):84-8. doi: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.84-88 (In Russ.)].
- Safarian AR, Momenzadeh K, Kahe F, et al. Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities. *Clin Case Rep*. 2020 Nov 25;9(1):461-4. doi: 10.1002/ccr3.3557. Online ahead of print.
- Fonseca E, Quintana M, Lallana S, et al. Epilepsy in time of COVID-19: A survey-based study. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec;142(6):545-54. doi: 10.1111/ane.13335. Epub 2020 Sep 6.
- Carroll E, Neumann H, Aguero-Rosenfeld ME, et al. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2020 Oct;61(10):e135-e139. doi: 10.1111/epi.16683. Epub 2020 Sep 18.

11. Rosengard JL, Donato J, Ferastraoru V, et al. Seizure control, stress, and access to care during the COVID-19 pandemic in New York City: The patient perspective. *Epilepsia*. 2021 Jan;62(1):41-50. doi: 10.1111/epi.16779. Epub 2020 Nov 30.
12. Leitinger M, Poppert K-N, Mauritz M, et al. Status epilepticus admissions during the COVID-19 pandemic in Salzburg – A population-based study. *Epilepsia*. 2020 Dec;61(12):e198-e203. doi: 10.1111/epi.16737. Epub 2020 Nov 2.
13. Иванова НЕ, Кравцова СВ, Иванов АЮ, Одинцова ГВ. Эпидемиологические аспекты эпилептического статуса при женской эпилепсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4). Доступно по ссылке: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27842> [Ivanova NE, Kravtsova SV, Ivanov AYU, Odintsova GV. Epidemiology of epileptic status in women with epilepsy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(4). Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27842> (In Russ.)].
14. Granata T, Bisulli F, Arzimanoglou A, Rocamora R. Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy? *Epileptic Disord*. 2020 Aug 1;22(4):439-42. doi: 10.1684/epd.2020.1175
15. Одинцова ГВ, Александров МВ, Улитин АЮ, Колотева АВ. Клинические особенности эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. *Трансляционная медицина*. 2018;5(2):30-7. [Odintsova GV, Aleksandrov MV, Uliitin AYU, Koloteva AV. Clinical features of neurosurgical epilepsy patients. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018;5(2):30-7 (In Russ.)].
16. Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M, Bazrafshan M. Impacts of the COVID-19 pandemic on Iranian patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2020 Oct;142(4):392-5. doi: 10.1111/ane.13310. Epub 2020 Jul 22.
17. Le Guennec L, Devienne J, Jalin L, et al. Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. *Epilepsia*. 2020 Aug;61(8):e90-e94. doi: 10.1111/epi.16612. Epub 2020 Jul 23.
18. 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 [Medvedev VE, Dogotar OA. COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10 (In Russ.)].
19. Мосолов СН. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):7-15. doi: 10.17116/jnevro20201200517 [Mosolov SN. Mental health problems in the context of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(5):7-15. doi: 10.17116/jnevro20201200517 (In Russ.)].
20. Бачило ЕВ. Психическое здоровье населения в период пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):130-6. doi: 10.17116/jnevro2020120101130 [Bachilo EV. Mental health of population during the COVID-19 pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2020;120(10):130-6. doi: 10.17116/jnevro2020120101130 (In Russ.)].
21. Дороженков ИЮ. Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-137-143 [Dorozhenok IYu. Somatization disorders of affective and neurotic registers during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-137-143 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.03.2021/28.04.2021/30.04.2021

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.

Одинцова Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>

Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения

Хасанова Д.Р.^{1,2}, Житкова Ю.В.², Васкаева Г.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

В условиях пандемии COVID-19 медицина столкнулась с рядом новых проблем, одной из которых является постковидный синдром. У многих людей, перенесших COVID-19, симптомы могут сохраняться длительное время, значительно влияя на качество жизни и работоспособность. Это делает постковидный синдром социально значимым заболеванием, требует динамического наблюдения за больными и разработки реабилитационных программ. В настоящее время мы находимся на этапе накопления знаний о патогенезе SARS-CoV-2 и его долгосрочных последствиях. Обсуждаются нейропсихиатрические аспекты постковидного синдрома: патогенетические гипотезы, клинические особенности и потенциально перспективные лечебные стратегии.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; нейропсихиатрические проявления; патогенез; лечебные стратегии.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Васкаева ГР. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):93–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98

Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives

Khasanova D.R.^{1,2}, Zhitkova Yu.V.², Vaskaeva G.R.¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan;

²Interregional Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²12a, Karbyshev St., Kazan 420101, Russia

In the context of the COVID-19 pandemic, healthcare is faced with several new problems, one of which is a post-covid syndrome. Symptoms in many COVID-19 survivors can persist for a long time, significantly affecting the quality of life and work performance. All of the above makes post-covid syndrome a socially significant disease, requires dynamic follow-up of such patients, and rehabilitation programs development. We are currently at the stage of accumulating knowledge about the SARS-CoV-2 pathophysiology and morphogenesis and its long-term consequences. This article discusses neuropsychiatric aspects of the post-covid syndrome: pathogenetic hypotheses, clinical features, and potentially promising treatment strategies.

Keywords: COVID-19; post-covid syndrome; neuropsychiatric manifestations; pathophysiology; treatment strategies.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Khasanova DR, Zhitkova YuV, Vaskaeva GR. Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):93–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98

В декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), возбудителем которой стал новый вирус SARS-CoV-2. Масштабы этой инфекции приняли характер пандемии, и число случаев заражения COVID-19 во всем мире, а также летальных исходов продолжает расти. В связи с этим борьба с COVID-19 сегодня стала приоритетной задачей мирового здравоохранения. Вместе с числом зараженных SARS-CoV-2 растет и понимание особенностей этой новой инфекции, постоянно обновляются клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19. Тем не менее SARS-CoV-2 представляет собой проблему для нейробиологов и клиницистов ввиду недостаточно изученного патоморфогенеза.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):93–98

Согласно имеющимся сегодня данным, комплекс патогенетических механизмов, вызванных вирусом SARS-CoV-2, приводит к развитию мультиорганной патологии различной степени тяжести: от бессимптомных до фатальных форм. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что время от начала заболевания до клинического выздоровления в легких случаях составляет приблизительно 2 нед, а выздоровление у пациентов с тяжелым или критическим заболеванием занимает от 3 до 6 нед. Однако со временем стало ясно, что ряд симптомов могут сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев, а у некоторых пациентов симптомы так и не исчезли. При этом затяжное поражение многих орга-

нов или систем, включая легкие, сердце, головной мозг, почки и сосудистую систему, было задокументировано даже у пациентов с легким течением COVID-19. Один из первых отчетов по этой теме был получен 9 июля 2020 г. и включал 143 пациента из Италии, которые находились под наблюдением в течение 2 мес после выписки [1]. У 87% пациентов в этом наблюдении был хотя бы один постоянный симптом (чаще всего — утомляемость и одышка), а снижение качества жизни наблюдалось в этом исследовании у 44,1% пациентов [1]. Два более поздних отчета дали аналогичные результаты: телефонный опрос, проводившийся с апреля по июнь 2020 г. в 13 штатах США, показал, что 35% пациентов с COVID-19 не вернулись к своему обычному состоянию здоровья [2]. В голландском трехмесячном наблюдении за 126 пациентами, стратифицированными по начальной тяжести COVID-19, даже у 27 пациентов с легкой формой заболевания и 51 пациента с инфекцией средней тяжести наблюдался набор симптомов такой же степени выраженности, как и у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19 [3]. Эти исследования, как и множество последующих, изучающих отдаленные проявления COVID-19, несмотря на малый размер выборки, отличаются крайней новизной и помогают решать острую медицинскую проблему на основе активно собираемых данных. Однако уже сегодня очевидно, что нам потребуются многолетний опыт наблюдения за выжившими после COVID-19, чтобы в полном объеме понять связанные с ним последствия.

Таким образом, появился новый термин — «постковидный синдром» (ПКС; син.: long COVID, post-COVID-19 syndrome и post-acute COVID-19 syndrome), описывающий признаки и симптомы, которые развиваются в течение или после заболевания COVID-19, продолжают более 12 нед (а в 2,3% случаев — дольше), возникают волнообразно или на постоянной основе и не имеют альтернативного диагноза (консенсусное определение пока отсутствует). ПКС получил официальный статус болезни и появился в новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где он обозначен как «post-COVID-19 condition» под кодом U09.9.

Патогенез ПКС

Имеется много патогенетических гипотез ПКС, однако в настоящее время нет единой патогенетической теории. Все гипотезы не противоречат друг другу, и рассматриваемые в них факторы могут вносить свой вклад в формирование ПКС. Несомненно, что патогенез ПКС связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19. В качестве возможных механизмов патогенного влияния SARS-CoV-2 на нервную систему рассматриваются следующие:

1. Нейротропность и нейровирулентность — способность напрямую проникать в нервные клетки и вызывать заболевание нервной системы. Тропизм SARS-CoV-2 к клеткам человека обеспечивают рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессируются нейронами, глиальными клетками, эндотелиоцитами, дыхательным эпителием, паренхимой легких, почками, тонким кишечником. Нейроинвазия SARS-CoV-2, вероятно, происходит двумя путями: а) нейрональным; б) гематоэнцефалическим.

Нейрональный путь заключается в том, что при интраназальном инфицировании вирус проникает непосредственно в обонятельный нерв и затем распространяется в центральной нервной системе (ЦНС), достигая продолговатого мозга. В исследовании Р. Kumaḡi и соавт. [4] при интраназальном заражении мышей линии K18-hACE2 антиген вируса SARS-CoV-2 был обнаружен во всех отделах головного мозга, включая кору, мозжечок и гиппокамп. Пиковые титры вируса в головном мозге были примерно в 1000 раз выше, чем пиковые титры в легких, что свидетельствует о высоком репликативном потенциале SARS-CoV-2 в головном мозге. Эти данные дают основание предположить, что головной мозг является основной мишенью инфекции SARS-CoV-2.

Гематоэнцефалический путь нейроинвазии SARS-CoV-2 осуществляется через поврежденный эндотелий церебральных сосудов и посредством миграции лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Несмотря на то что вирусная РНК при аутопсии пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19 не всегда обнаруживалась в мозговой ткани и ликворе, нейротропность SARS-CoV-2 находит все больше и больше подтверждений. Вероятно, имели место ложноотрицательные результаты или недостаточная вирусная нагрузка цереброспинальной жидкости, пригодная для выявления вируса методом полимеразной цепной реакции [5]. Длительная персистенция вируса и стойкая виремия при слабом иммунном ответе рассматриваются в качестве одной из патогенетических гипотез ПКС.

2. «Цитокиновый шторм» — системная гипервоспалительная реакция иммунной системы, связанная с активацией макрофагов, тучных клеток, лейкоцитов, эндотелиальных клеток с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов. Избыточная продукция медиаторов воспаления приводит к повреждению или разрушению ГЭБ, изменению перфузии мозга, активации микроглии и астроцитов, дисбалансу нейротрансмиттеров и нейропластическим изменениям. Фактор повреждения ГЭБ представляется крайне важным в плане нейропсихиатрических последствий COVID-19, поскольку повышенная проницаемость ГЭБ в эксперименте ассоциировалась с некоторыми тяжелыми психическими расстройствами, такими как расстройства шизофренического спектра, большая депрессия, биполярное расстройство [6]. Ключевую роль в альтерации нервной ткани играют воспалительные изменения в астроцитах — основной популяции глиальных клеток, принимающих участие в синаптогенезе, контроле высвобождения и поглощения нейротрансмиттеров, производстве трофических факторов, необходимых для дифференцировки и выживания нейронов, формировании и функционировании нейроваскулярной единицы и ГЭБ, а также лимфатической системы, элиминирующей токсичные продукты, в том числе частицы вируса. Индуцированные SARS-CoV-2 астроглиальные реакции могут способствовать появлению нейропсихиатрических симптомов, манифестации или усугублению симптомов нейродегенеративных заболеваний.

3. Патогенный иммунный ответ с аутоагрессией в результате гиперактивации и истощения микроглии с нарушением системного противовирусного ответа Т-клеток, индуцирующим повреждение нейронов и демиелинизацию.

4. **Непрямое действие вируса**, связанное с поражением органов по типу энцефалопатии, миопатии, невропатии критических состояний.

5. **Тромбообразование** (артериальные и венозные тромбозы, микро- и макро-) у пациентов с COVID-19 может быть вызвано эндотелиальной дисфункцией и эндотелиитом, «цитокиновым штормом», гипоксическим повреждением, гиперкоагуляцией и/или повышенной активностью тромбоцитов. Было сформировано особое понятие микро-тромбозов *in situ*. На сегодняшний день роль хронического воспаления (в первую очередь, эндотелиита — васкулита с микротромбозами и микроциркуляторными нарушениями) и других иммунных реакций считается главной теорией патогенеза ПКС. Подчеркивается, что даже так называемая «тихая» гипоксия при бессимптомной ковид-пневмонии и, безусловно, в сочетании с «цитокиновым штормом» может запускать агрессивный аутоиммунный процесс и являться прекурсором для последующего развития нейродегенеративных заболеваний мозга. С повышенным тромбообразованием связана высокая частота тромботических церебральных осложнений ковидной инфекции, обусловленных повышением факторов прокоагуляции, таких как фибриноген, D-димер, протромбиновое время [7]. С другой стороны, повреждение ГЭБ в сочетании с повышением уровня ангиотензина 2 и артериальной гипертензией приводит к геморрагическим осложнениям [7]. Все это определяет сложность подбора медикаментозной патогенетической терапии данной вирусной инфекции, в частности применения антикоагулянтов, вследствие риска церебральных геморрагических осложнений, как в остром периоде заболевания, так и после — в форме отсроченных ишемических и геморрагических инсультов.

Белое вещество головного мозга особенно чувствительно к ишемическому повреждению при COVID-19. Подтверждением долгосрочных изменений в веществе головного мозга у лиц с неврологическими последствиями SARS-CoV-2 являются нейрорадиологические доказательства микроструктурного повреждения и нарушения функциональной целостности головного мозга через 3 мес наблюдения у выздоровевших пациентов с COVID-19 [8]. Есть данные о том, что гипоперфузия головного мозга ускоряет накопление бета-амилоида и связана с патологией тау-протеина, TDP-43 и альфа-синуклеина [9]. В связи с этим долгосрочными последствиями COVID-19 названы ускоренное старение, цереброваскулярные заболевания и возрастные нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Таким образом, прямое влияние SARS-CoV-2 на функцию и выживаемость нейронов, глиальную реактивность, чрезмерный цитокиновый ответ, антинейрональные антитела и последствия цереброваскулярных нарушений могут вносить свой вклад в патофизиологию ПКС. Однако актуальным остается вопрос: является ли ПКС осложнением COVID-19 или продолжающимся патологическим процессом?

Нейропсихиатрические проявления ПКС

Пациенты с ПКС имеют ряд длительных мультисистемных симптомов без доказанного поражения органов и при нормальных физических и лабораторных показателях. ПКС может клинически манифестировать через 3 мес

и более после «выздоровления» и чаще встречается у женщин (соотношение 4:1). Исследования, в которых изучался ПКС, включали в том числе пациентов молодого и среднего возраста, у которых отмечалось снижение работоспособности разной степени выраженности, вплоть до полной утраты. Причиной нарушения работоспособности и способности к выполнению повседневных дел нередко становились когнитивные нарушения (КН), которые были одинаково представлены во всех возрастных группах [10, 11]. Большинство исследований поначалу показывали преимущественно регуляторный характер КН, ассоциированных с ПКС [7, 9]. Например, в исследовании V. Beaud и соавт. [12] были оценены когнитивные функции пациентов (средний возраст — 64,8 года), выздоровевших после острого респираторного дистресс-синдрома на фоне COVID-19. Авторы выявили два профиля КН: 1) пациенты, имеющие нормальный балл по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCa), но с тенденцией к снижению исполнительных функций по сравнению с другими когнитивными доменами; 2) пациенты с дефицитом по MoCa и тесту «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery, FAB) от легкого до тяжелого с преимущественным страданием исполнительных функций, внимания, памяти, зрительно-пространственными нарушениями, при относительной сохранности ориентировки и речевых функций. При этом у всех пациентов КН сочетались с тревогой и депрессией и не коррелировали с длительностью искусственной вентиляции легких и продолжительностью пребывания в отделении реанимации, т. е. с тяжестью течения инфекции в остром периоде, за исключением делирия, который жестко ассоциировался с тяжелым когнитивным дефицитом [12]. Однако в исследованиях, проведенных на значительно более молодой популяции пациентов с применением специализированных шкал для оценки кратковременной памяти, чувствительных к умеренным (додементным) КН, выявлялся дефицит первичной памяти у молодых людей (средний возраст — 42,2 года), перенесших легкую и среднетяжелую форму COVID-19, в сравнении с контрольной группой того же возраста (средний возраст — 38,4 года) [9]. Подобные результаты были получены в работе J.P. Rogers и соавт. [13]: у 19,9% пациентов имелось нарушение внимания и у 18,9% — нарушение памяти. Таким образом, возникает необходимость в разработке стандартизированных инструментов когнитивного скрининга, чувствительных к субклиническим и умеренным КН, в том числе у молодых.

Были предприняты попытки выявления факторов риска постковидных КН в остром периоде COVID-19. В частности, в исследовании M. Almeria и соавт. [14] наличие неврологических симптомов, таких как головная боль, аносмия и дисгевзия, в течение острого периода инфекции, а также потребность в кислородной поддержке и диарея были ассоциированы с появлением устойчивых КН после выздоровления. Получены данные о роли сахарного диабета как предиктора постковидной деменции, особенно в определенных этнических группах (афроамериканцы, латиноамериканцы) [15], у которых, по-видимому, в целом высок риск неврологических осложнений COVID-19 [16]. Изучалась взаимосвязь между воспалительным профилем (например, уровнем С-реактивного белка) и постковидными КН, которые положительно коррелировали [17]. Кроме

того, было установлено, что ApoE4-генотип создает предрасположенность к развитию КН в структуре ПКС за счет его связи с повышенной проницаемостью ГЭБ и дегенерацией периктиотов, болезнью мелких сосудов и церебральным амилоидозом [18]. Также индивидуумы с ApoE4 имеют низкую активность АПФ2 [19], и распространенность COVID-19 в целом выше среди носителей данного генотипа [20]. Таким образом, по последним данным, деменция и COVID-19, вероятно, имеют общие факторы риска, такие как пожилой возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, повышенный уровень С-реактивного белка и ApoE4-генотип [9]. Полученные данные приобретают важное прогностическое значение, особенно для пожилых людей, которые более подвержены тяжелым когнитивным исходам COVID-19.

Не менее часто в структуре ПКС развиваются аффективные нарушения. Риск впервые выявленного психического расстройства в США в течение 14–90 дней после манифестации COVID-19 вырос примерно вдвое [21], а среди госпитализированных пациентов с COVID-19 зарегистрирован высокий процент тяжелых тревожно-депрессивных состояний [22]. Это было ожидаемо в условиях пугающей неопределенности, масштабных карантинных мер и изоляции, страха за жизнь, здоровье и экономические последствия пандемии. Однако в последние два десятилетия накапливаются данные, поддерживающие гипотезу о том, что нейровоспаление способствует возникновению депрессии и что иммунная система в целом играет значительную роль в патофизиологии расстройств настроения [23]. Согласно современным данным литературы, впервые возникшая депрессия может быть инициирована выбросом цитокинов (например, интерлейкина 6) во время активной фазы COVID-19 и уменьшается по мере нормализации уровня цитокинов независимо от применения антидепрессантов [24]. Это говорит о том, что применение лекарств, снижающих активность цитокинов, может уменьшить вероятность аффективных проявлений ПКС, но для лучшего понимания этого процесса требуются дальнейшие исследования [24].

Растущее количество свидетельств воздействия SARS-CoV-2 на ЦНС поднимает ключевые вопросы о выявлении факторов, определяющих риски последующего снижения когнитивных функций, развития болезни Альцгеймера и других видов деменций, а также аффективных нарушений. Научное сообщество 30 стран совместно с Alzheimer's Association и руководством ВОЗ сформировали международный мультидисциплинарный консорциум для сбора и оценки краткосрочных и долгосрочных последствий SARS-CoV-2 для ЦНС. Эта программа будет включать 22 млн клинических случаев, объединит исследовательские группы со всего мира и будет направлена на лучшее понимание отсроченного влияния COVID-19 на познавательные функции и когнитивное функционирование, включая биологию инфекции, способствующую манифестации болезни Альцгеймера и других деменций [25]. Кроме того, Всемирная федерация неврологии (World Federation of Neurology, WFN) создает международный регистр неврологических проявлений COVID-19. Также начаты масштабные исследования по изучению распространенности депрессии, тревоги, делирия и посттравматического стрессового расстройства у пациентов с COVID-19 [26].

Общие принципы ведения пациентов и перспективы лечения

В настоящее время протоколы ведения пациентов с COVID-19 находятся на стадии разработки. Безусловно, имеется острая потребность в едином руководстве по реабилитации, тем не менее основные принципы, основанные на опыте реабилитации пациентов после инфекций, инсульта и других заболеваний, применяются на практике. Уже в остром периоде инфекции начинается респираторная реабилитация, направленная на уменьшение симптомов одышки и психологическую поддержку. После стабилизации состояния пациента на основании клинической оценки (физикальное обследование, визуализация, лабораторные данные, функция легких, сопутствующие заболевания и т. д.) и оценки реабилитационного потенциала разрабатывается персонифицированная реабилитационная программа, включающая дыхательную, сердечно-сосудистую, физическую, когнитивную и психологическую реабилитацию, а также мероприятия по улучшению бытовой и профессиональной адаптации пациента [27, 28]. В ходе выполнения реабилитационных мероприятий проводится мониторинг деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, температуры тела и сатурации.

Доказанные лекарственные методы лечения ПКС на сегодняшний день также отсутствуют. Подходы к лечению ПКС являются симптоматическими и основываются на имеющихся доказательствах и рекомендациях по лечению синдромов, составляющих клиническую картину заболевания. На основе понимания патогенеза ПКС и механизма действия препаратов можно предполагать, что определенные лекарства могут быть полезны. Одним из препаратов, перспективных в лечении больных в постковидном периоде, особенно в комбинации с инсультом, является церебролизин, основной мультимодальный эффект действия которого направлен на ведущие патогенетические механизмы развития дегенеративных процессов и процессов восстановления после повреждения. Показано, что церебролизин защищает нервные клетки от нейродегенерации, вызванной гипоксией, ишемией, токсическим эффектом глутамата и бета-амилоида [29], оказывает выраженное нейроиммунотрофическое действие и тем самым снижает развитие воспалительных явлений («цитокинового шторма») в ткани, препятствует гибели нейрональных структур и защищает ГЭБ [30, 31]. Церебролизин защищает клетки от структурной дегенерации при ишемическом повреждении мозга за счет увеличения пула нейронального цитоскелетного белка (microtubule associated protein 2, MAP2), который рассматривается как индикатор первичной стадии повреждения нейронов [32]. Антиоксидантный системный эффект церебролизина был представлен в исследованиях [33, 34]. Препарат может стимулировать процесс нейrogenеза и замедлять апоптоз, что показано в экспериментальных исследованиях японских и американских ученых [13, 35]. Имеется большая доказательная база клинических исследований по восстановлению нарушенных функций (исследования CARS, ECOMPASS) после инсульта и уменьшению явлений астении [36–38], а также улучшению когнитивных функций [39], что позволило внести церебролизин в клинические рекомендации ряда

стран по реабилитации после инсульта. Таким образом, несмотря на то что, разумеется, потребуются целевые клинические исследования, такие механизмы церебролизина, как нейропротекторное действие, уменьшение нейровоспаления, проницаемости ГЭБ, активации ней-

рогенеза и нейропластичности, формируют патогенетическое обоснование и определяют прогностическую эффективность его применения в лечении пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19, в том числе осложненными инсультом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 31;69(30):993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
- Van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 21;ciaa1750. doi: 10.1093/cid/ciaa1750. Online ahead of print.
- Kumari P, Rothan HA, Natekar JP, et al. Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice. *Viruses*. 2021 Jan 19;13(1):132. doi: 10.3390/v13010132
- Алексеева НТ, Соколов ДА, Никитюк ДБ и др. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(3):72-85. [Alekseyeva NT, Sokolov DA, Nikityuk DB, et al. Molecular and cellular mechanisms of damage to the central nervous system in COVID-19. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2020;9(3):72-85 (In Russ.)].
- Futtrup J, Margolinsky R, Benros ME, et al. Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Nov;90:364-80. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.028. Epub 2020 Sep 3.
- Wang Z, Yang Y, Liang X. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front Neurol*. 2020 Oct 27;11:571996. doi: 10.3389/fneur.2020.571996. eCollection 2020.
- Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484. Epub 2020 Aug 3.
- Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's Res Ther*. 2020 Dec 30;12(1):170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):258-63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052. Epub 2020 Oct 5.
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029. Epub 2020 Aug 25.
- Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 May;92(5):567-8. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173. Epub 2020 Nov 20.
- 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.
- Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163. Epub 2020 Oct 22.
- Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):21-5. doi: 10.3233/JAD-200537
- 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.
- Magoon R. Pulmonary vasculature in COVID-19: mechanism to monitoring! Korean J Anesthesiol. 2021 Apr;74(2):186-7. doi: 10.4097/kja.20536. Epub 2020 Oct 5.
- Love S, Chalmers K, Ince P, et al. Development, appraisal, validation and implementation of a consensus protocol for the assessment of cerebral amyloid angiopathy in post-mortem brain tissue. *Am J Neurodegener Dis*. 2014 Mar 28;3(1):19-32. eCollection 2014.
- Kehoe PG, Wong S, Mulhim NAL, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid-beta and tau pathology. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Nov 25;8(1):50. doi: 10.1186/s13195-016-0217-7
- Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Oct 15;75(11):2231-2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
- Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):130-40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4. Epub 2020 Nov 9.
- 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.
- Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, et al. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Nov 19;8(12):337-48. doi: 10.1177/2045125318791944. eCollection 2018 Dec.
- Alpert O, Begun L, Garren P, et al., Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines – two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100173. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100173. Epub 2020 Nov 3.
- De Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimer's Dement*. 2021 Jan 5. doi: 10.1002/alz.12255. Online ahead of print.
- Shi J, Gao Y, Zhao L, et al. Prevalence of delirium, depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder among COVID-19 patients: protocol for a living systematic review. *Syst Rev*. 2020 Nov 6;9(1):258. doi: 10.1186/s13643-020-01507-2
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratneet KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020 Aug;54(16):949-59. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596. Epub 2020 May 31.

28. Demeco A, Marotta N, Barletta M, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Intern Med Res*. 2020 Aug;48(8):300060520948382. doi: 10.1177/0300060520948382
29. Deigner HP, Haberkorn U, Kinscherf R. Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000 Apr;9(4):747-64. doi: 10.1517/13543784.9.4.747
30. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernandez-Novoa L, et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:281-92. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6-30
31. Domzal T, Zaleska B. Cerebrolysin in treatment of acute ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*. May-Jun 1995;29(3):325-31.
32. Schwab M, Antonow-Schlorke I, Zwiener U, et al. Brain-derived peptides reduce the size of cerebral infarction and loss of MAP2 immunoreactivity after focal ischemia in rats. *J Neural Transm Suppl*. 1998;53:299-311. doi: 10.1007/978-3-7091-6467-9-26
33. Бабенкова ИВ, Теселкин ОЮ, Макашова НВ, Гусева МР. Антиоксидантная активность гистохрома и некоторых лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 1999;115(4):22-4. [Babenkova IV, Teselkin OYu, Makashova NV, Guseva MR. Antioxidative activity of histochrome and some other drugs used in ophthalmology. *Vestnik oftalmologii*. 1999;115:22-4 (In Russ.)].
34. Cruz R, Francis L, Diaz-Suarez CM, et al. Short-term effects of septohippocampal pathway transection and cerebrolysin effects on glutathione-related enzymes in the rat brain. *Rev Neurol*. 1998 Apr;26(152):551-4.
35. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2003 Mar;105(3):225-32. doi: 10.1007/s00401-002-0636-3. Epub 2002 Nov 19.
36. Chang WH, Park CH, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016 Mar 2;16:31. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z
37. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020 May;581(7806):71-6. doi: 10.1038/s41586-020-2247-3. Epub 2020 Apr 29.
38. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
39. Guekht A, Moessler H, Novak PH, Gusev EI; Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: Improvement of clinical outcome in a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Jul-Aug 2011;20(4):310-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012. Epub 2010 Jul 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.03.2021/2.05.2021/11.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Ever Neuro Pharma. 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 Ever Neuro Pharma. 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.

Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Житкова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>

Васкаева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6565-7642>

Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полиневропатии

Строков И.А., Оганов В.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
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Увеличение числа и продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД) во всем мире определяет высокое распространение поздних осложнений СД, в том числе диабетической полиневропатии (ДПН) — самой распространенной разновидности полиневропатии. Основной причиной развития клеточной патологии при СД считается оксидативный стресс, что определяет применение для лечения ДПН антиоксидантов. Наиболее эффективным препаратом для уменьшения симптоматики при ДПН является альфа-липоевая кислота (АЛК) — естественный жирорастворимый антиоксидант. Симптом-модифицирующий эффект АЛК доказан в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. В статье обсуждается возможное болезнь-модифицирующее действие АЛК.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая полиневропатия; диагностика; патогенетическая терапия; альфа-липоевая кислота; симптом-модифицирующая терапия; болезнь-модифицирующая терапия.

Контакты: Игорь Алексеевич Строков; strigoral@mail.ru

Для ссылки: Строков ИА, Оганов ВВ. Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):99–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-99-106

Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy

Strokov I.A., Oganov V.V.

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

The increase in the number and life expectancy of patients with diabetes mellitus (DM) worldwide determines the high prevalence of late complications of diabetes, including diabetic polyneuropathy (DPN), the most common type of polyneuropathy. Oxidative stress is considered the main reason for the cellular pathology development in diabetes mellitus, which determines the use of antioxidants for the DPN treatment. Alpha-lipoic acid (ALA), a natural fat-soluble antioxidant, is the most effective drug for reducing DPN symptoms. Furthermore, the symptom-modifying effect of ALA has been shown in numerous randomized controlled trials. The article discusses the possible disease-modifying effect of ALA.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; evaluation; pathogenetic therapy; alpha-lipoic acid; symptom-modifying treatment; disease-modifying treatment.

Contact: Igor Alekseyevich Strokov; strigoral@mail.ru

For reference: Strokov IA, Oganov VV. Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):99–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-99-106

Число больных сахарным диабетом (СД) в мире продолжает увеличиваться. Показателен пример Китая, где зарегистрировано 113 млн больных и еще 388 млн человек имеют предиабет [1]. В США зарегистрировано 30 млн больных СД и 85 млн имеют предиабет. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2017 г. в мире СД страдали 425 млн человек, а к 2045 г. предсказывалось, учитывая большое число людей с предиабетом, увеличение распространенности СД в мире до 628 млн человек [2]. Увеличение числа больных СД и продолжительности их жизни определяет высокое распространение поздних осложнений СД, в том числе диабетической полиневропатии (ДПН), которая является самой распространенной полиневропатией в мире.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):99–105

При СД возможно развитие широкого спектра неврологических нарушений со стороны периферической нервной системы: полиневропатий с преимущественным поражением тонких волокон (редкий вариант), с преимущественным поражением толстых волокон (крайне редкий вариант) и со смешанным поражением тонких и толстых нервных волокон (самый частый вариант). Помимо этого часто возникают мононевропатии, в том числе черепных нервов, множественные мононевропатии, плексопатии (диабетическая амиотрофия), радикулопатии (торакоабдоминальная невропатия). Самым частым вариантом диабетической невропатии (около 90% больных), имеющим наибольшее медико-социальное и медико-экономическое значение, является дистальная симметричная сенсорно-моторная полинев-

ропатия — ДПН, при которой развивается сочетанное поражение тонких и толстых нервных волокон [3]. ДПН — это доказуемая патология, клинически выраженная или субклиническая, которая выявляется при наличии СД и отсутствии других причин невропатии и проявляется поражением соматического и/или автономного отделов нервной системы [4]. Распространенность ДПН широко варьирует в разных странах и этнических группах (в США и России ДПН имеют 50% больных СД, а в некоторых азиатских странах — только 25%), что может определяться различием обследованных когорт больных и разнообразием используемых критериев диагностики; кроме того, это может быть ассоциировано с полиморфизмом генов ферментов антиоксидантной защиты, что определяет сроки развития ДПН [5, 6].

Таким образом, в популяции от 30 до 50% больных СД имеют ДПН [7, 8]. Патогенез клеточного поражения при СД связан с гипергликемией, поэтому понятны попытки повлиять на появление и прогрессирование осложнений СД с помощью контроля за гликемией. Интенсивная терапия гипергликемии у больных СД 1-го типа достоверно уменьшает развитие сосудистых нарушений и вероятность возникновения ДПН, но не в состоянии полностью исключить ее появление или привести к серьезному регрессу симптоматики [9]. У больных с СД 2-го типа многочисленные исследования не показали достоверного влияния интенсивной терапии СД на уменьшение риска развития и прогрессирования ДПН [10].

Патогенез ДПН

Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования ДПН, до конца не изучены, однако благодаря исследованиям Майкла Браунли [11] выделена основная причина развития ДПН — окислительный стресс. Гипергликемия вызывает образование большого количества свободных радикалов в митохондриях, которые разрушают митохондриальную ДНК, что приводит к активизации специальных регенераторных и сигнальных полимераз — PARP, нарушающих метаболизм глюкозы в клеточных структурах и активизирующих основные механизмы нарушения метаболизма и эндотелиального поражения: полиоловый путь, протеинкиназа C, накопление конечных продуктов гликирования [11, 12]. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с поли-

морфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена *PARP*, что согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [13, 14]. Важную роль в развитии клеточной патологии, помимо метаболических нарушений, играет патология сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1). В результате метаболических нарушений у больных СД возникает эндотелиальная дисфункция, обедняется эндоневральный кровоток, появляется большое число сладжей, снижается число капилляров, резко возрастает перикапиллярный отек за счет экстравазации плазмы, что приводит к ишемии и гипоксии клеточных структур.

Показано, что имеется корреляция между числом сохраненных нервных волокон в периферическом нерве у больных СД и степенью поражения эндоневральных сосудов и кровотока в них [15]. Патология эндоневральных сосудов возникает у больных СД раньше, чем поражение периферических нервов [16].

В последние годы внимание уделяется системному воспалению в развитии клеточной патологии при СД, которое может вызывать поражение нервов и микрососудов через активацию ядерного фактора каппа В [17].

Диагностика ДПН

Диагностика ДПН основана на симптоматике и неврологическом дефиците, типичном для «зависающей от длины нервов» полиневропатии. Сенсорные феномены, наблюдающиеся у больных СД и ДПН, разнообразны и включают не только самые частые ощущения (боль, жжение, онемение, парестезии), но и зуд, зябкость, болезненное ощущение холода и другие сенсорные феномены, возникающие реже. В неврологическом статусе невролог обнаруживает при ДПН дистальное снижение поверхностной чувствительности (тонкие нервные волокна), снижение или выпадение сухожильных рефлексов на ногах (в первую очередь ахилловы рефлексы), снижение вибрационной и тактильной чувствительности и суставно-мышечного чувства и двигательный дефект (толстые нервные волокна).

ДПН имеет определенный фенотип: позитивная (жалобы больных) и негативная (неврологический дефицит) невропатическая симптоматика всегда дистальна и симметрична; поражаются в первую очередь ноги (стопы), руки (кисти) поражаются значительно позже; в первую очередь страдают тонкие нервные волокна (поверхностная чувствительность — болевая, температурная), затем толстые нервные волокна (тактильная и вибрационная чувствительность), двигательные волокна начинают вовлекаться позже; ДПН всегда развивается постепенно, в течение нескольких лет, но не внезапно, остро. Знание фенотипа ДПН крайне важно, так как его изменения у конкретного больного часто требуют для диагностики привлечения специалиста (невролога) и проведения дополнительных исследований. Известно, что у 10% больных СД имеются не диабетические невропатии, что затрудняет диагностику.

Основным методом объективного тестирования состояния нервных волокон является электронейромиография (ЭНМГ), которая позволяет выявить аксональное поражение, проявляющееся снижением амплитуды двигательного и сенсорного ответов, и демиелинизацию, характеризующуюся снижением скорости распространения возбуждения (СРВ) по периферическому нерву. Проведение

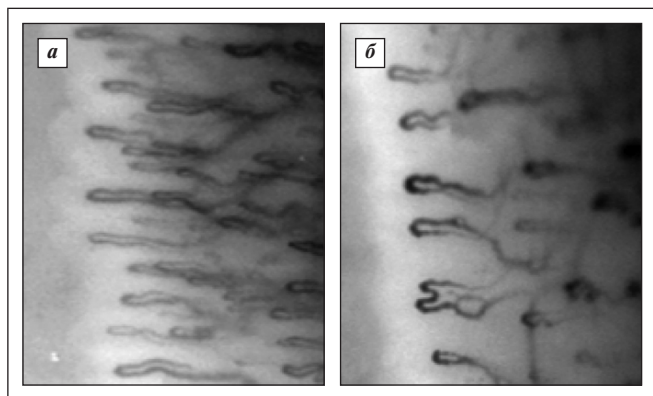


Рис. 1. Плотность капиллярной сети здорового человека (а) и пациента с СД и ДПН (б)

Fig. 1. Capillary network density in a healthy control (a) and in patient with DM and DPN (b)

ЭНМГ подтверждает диагноз ДПН и позволяет выявить полиневропатию на субклинической стадии, когда нет жалоб больных и неврологического дефицита. Недостатком ЭНМГ является то, что с ее помощью возможно тестирование функций только толстых нервных волокон.

Диагностика ДПН может проводиться с помощью специальных шкал, из которых наиболее часто применяется Мичиганский опросник для скрининга невропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) [18] (табл. 1).

Таблица 1. *Мичиганский опросник для скрининга невропатии*
Table 1. *Michigan neuropathy screening instrument*

Ответьте на вопросы, отметив «да = 1 балл» или «нет = 0 баллов» на основании своих ощущений. Заполняет больной			
1.	Бывает ли у Вас ощущение онемения в ногах и стопах?	Да	Нет
2.	Испытывали ли Вы когда-либо жгучую боль в ногах или стопах?	Да	Нет
3.	Ваши стопы очень чувствительны к прикосновению?	Да	Нет
4.	У Вас были судороги мышц ног или стоп?	Да	Нет
5.	Вы отмечали когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах?	Да	Нет
6.	Вызывает ли у Вас болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже?	Да	Нет
7.	Когда Вы входите в ванну или в душ, можете определить, холодная вода или горячая?	Да	Нет
8.	Была ли у Вас когда-либо незаживающая рана на коже стоп?	Да	Нет
9.	Говорил ли Вам когда-либо лечащий врач, что у Вас диабетическая невропатия?	Да	Нет
10.	Ощущаете ли Вы общую слабость большую часть времени?	Да	Нет
11.	Усиливаются ли Ваши симптомы в ночное время?	Да	Нет
12.	Болят ли у Вас ноги во время ходьбы?	Да	Нет
13.	Вы чувствуете свои стопы во время ходьбы?	Да	Нет
14.	Кожа Ваших стоп настолько сухая, что появляются трещины?	Да	Нет
15.	Были ли у Вас ампутации нижних конечностей?	Да	Нет
При сумме ≥ 7 баллов велика вероятность ДПН и рекомендуются осмотр и обследование больного.			
Осмотр и обследование больного. Проводит врач			
	Правая стопа		Левая стопа
Внешний вид стоп	Нормальный: да (0), нет (1) Если нет, отметьте то, что применимо: Деформации ☐ Сухая кожа, мозоли ☐ Инфекции ☐ Трещины ☐ Другое ☐ Укажите.....		Нормальный: да(0), нет(1) Если нет, отметьте то, что применимо: Деформации ☐ Сухая кожа, мозоли ☐ Инфекции ☐ Трещины ☐ Другое ☐ Укажите.....
Язвенный дефект	Нет (0) ? Есть (1) ☐		Нет (0) ? Есть (1) ☐
Ахиллов рефлекс	Сохранен (0) ☐ Ослаблен (0,5) (прием Ендрассика) ☐ Отсутствует (1) ☐		Сохранен (0) ☐ Ослаблен (0,5) (прием Ендрассика) ☐ Отсутствует (1) ☐
Вибрационная чувствительность (на дорсальной поверхности большого пальца, камертон 128 Гц)	Сохранена (0) ☐ Ослаблена (0,5) ☐ Отсутствует (1) ☐		Сохранена (0) ☐ Ослаблена (0,5) ☐ Отсутствует (1) ☐
Тактильная чувствительность (касание дорсальной стороны большого пальца 10 раз монофиламентом массой 10 г)	Сохранена (>8) (0) ☐ Ослаблена (1–7) (0,5) ☐ Отсутствует (0) ☐		Сохранена (>8) (0) ☐ Ослаблена (1–7) (0,5) ☐ Отсутствует (0) ☐
Максимальный балл по шкале — 10; сумма >2,5 балла подтверждает наличие ДПН			

Для количественной оценки выраженности жалоб больных используют шкалу «Общий счет симптомов невропатии» (Total Symptom Score, TSS; табл. 2).

Таблица 2. Шкала TSS
Table 2. TSS scale

Частота симптома	Интенсивность симптома			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Примечание. Оценивают каждый из четырех симптомов: боль, жжение, онемение, парестезии («покалывание иголками», ползание «мурашек») — за последние 24 ч, баллы по каждому симптому суммируют.

Для количественной оценки негативной невропатической симптоматики (неврологический дефицит) используют шкалу «Счет невропатической симптоматики в ногах» (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs, NIS LL). При ДПН всегда оценивают неврологический дефицит в ногах, а не в руках.

Шкала NIS LL

Мышечная сила:

1. Сгибание бедра
2. Разгибание бедра
3. Сгибание колена
4. Разгибание колена
5. Сгибание голеностопного сустава
6. Разгибание голеностопного сустава
7. Разгибание пальцев стопы
8. Сгибание пальцев стопы

Рефлексы:

9. Коленный
10. Ахиллов

Чувствительность (большой палец, терминальная фаланга):

11. Тактильная
12. Болевая
13. Вибрационная
14. Мышечно-суставное чувство

Общий счет: правая сторона + левая сторона = сумма.

Оценка в баллах:

Мышечная сила: 0 — норма, 1 — снижение силы на 25%, 2 — снижение силы на 50%, 3 — снижение силы на 75%, 4 — паралич.
Рефлексы: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.
Чувствительность: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.

Эти шкалы используются не для диагностики ДПН, а для оценки количественной динамики позитивной и негативной невропатической симптоматики при проведении научных исследований по оценке эффективности препаратов для лечения ДПН.

ДПН имеет определенные стадии, отражающие тяжесть клинического состояния и прогрессирование заболевания. Принципы определения стадий ДПН разработаны P.J. Dyck из клиники Мейо и подтверждены на совещании Торонтской группы ведущих экспертов по ДПН в 2010 г. [4]. При отсутствии жалоб и неврологического дефицита, а также изменений при ЭНМГ-обследовании считается, что ДПН нет (стадия ДПН-0). Наличие субклинической стадии основано на отсутствии у больного типичных жалоб, а также неврологического дефицита, при наличии изменений на электронейромиограмме по крайней мере в двух нервах ног, одним из которых обязательно должен быть чувствительный нерв (*n. suralis*). Субклиническая стадия (ДПН-1) подразделяется на стадии ДПН-1a и ДПН-1b. При стадии ДПН-1a нет жалоб и нет неврологических знаков, но при проведении ЭНМГ выявляются изменения. В случае стадии ДПН-1b может выявляться незначительный неврологический дефицит по шкале NIS LL (снижение рефлексов или дистальное снижение поверхностной чувствительности в ногах). Основой для диагностики субклинической стадии ДПН является отсутствие жалоб больного. К клинически явной стадии (ДПН-2) относят случаи, при которых выявляются изменения на электронейромиограмме, имеются неврологический дефицит по шкале NIS LL и типичные невропатические сенсорные феномены (боль, жжение, онемение, парестезии). Различают стадию ДПН-2a, если нет двигательных нарушений, и стадию ДПН-2b — когда двигательные нарушения присутствуют (больной с затруднением стоит и ходит на пятках или не может это делать). В том случае, если ДПН вызывает нарушение социальной и/или трудовой адаптации, устанавливают стадию ДПН-3. Причиной этого может быть диабетическая стопа, стопа Шарко, выраженный болевой синдром или ортостатическая гипотензия.

По мнению экспертов, наличие типичных жалоб без неврологических знаков свидетельствует о возможной ДПН, сочетание типичных жалоб и неврологических знаков без данных ЭНМГ-обследования — о вероятной ДПН. Диагноз ДПН достоверен только в случае ЭНМГ-подтверждения поражения периферических нервов, что подчеркивает важность проведения ЭНМГ для диагностики ДПН.

Лечение ДПН

Лечение ДПН может быть патогенетическим и симптоматическим. Симптоматическое лечение используется для уменьшения болевого синдрома, применяются препараты для купирования невропатической боли, т. е. антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, пластырь с высокодозным капсаицином, в редких случаях — опиаты [19]. Симптоматическая терапия является стандартной симптом-модифицирующей и необходима для улучшения качества жизни пациентов с ДПН.

Патогенетическое лечение ДПН определяется представлениями о механизмах возникновения поражения периферических нервов [20]. В качестве патогенетической терапии предложены многие препараты (блокаторы альдозоредуктазы, актовегин, ацетил-L-карнитин, С-пептид, ницерголин, фенофибрат), однако только относительно альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК) эксперты Торонтской группы в обзоре, посвященном модернизации пред-

ставлений о ДПН, написали о патогенетическом лечении, что «АЛК — единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью. Уровень доказательности — класс А» [4].

В обзоре А. Boulton в 2013 г. отмечено, что «антиоксидантная терапия АЛК используется для лечения ДПН более чем 40 лет. Метаанализ на 1258 пациентах показал, что внутривенное введение АЛК в течение 3 нед значительно уменьшает симптомы невропатии и неврологический дефицит, что подтверждено в Кокрейновском обзоре. Показано, что пероральное лечение в течение 5 нед также эффективно» [21].

АЛК является естественным липофильным антиоксидантом. Экспериментальные исследования на животных с СД показали, что она действует на основные механизмы формирования патологии периферических нервов при ДПН. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечены улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение оксидативного стресса, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки [22–24].

Впервые эффективность внутривенного введения АЛК у больных СД с ДПН доказана в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [25]. Сопоставляли влияние плацебо (ПЛ), 100, 600 и 1200 мг АЛК на позитивную невропатическую симптоматику (жалобы больных) при инфузиях в течение 3 нед. Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS, которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий. Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг достоверно снижался через 3 нед по сравнению с группами получавших 100 мг АЛК или ПЛ ($p < 0,002$). Исследование показало эффективность АЛК и позволило выбрать оптимальную дозу — 600 мг. В Германии и России было проведено несколько РКИ, подтвердивших достоверное уменьшение числа «сенсорных» жалоб у больных по шкале TSS и неврологического дефицита по шкале NIS LL после курса инфузий АЛК. Результаты первого в России РКИ эффективности внутривенного капельного введения АЛК в течение 3 нед опубликованы в 1999 г. Показано, что по сравнению с ПЛ выраженность сенсорной симптоматики уменьшалась значимо более выражено [26]. В метаанализе четырех РКИ, посвященных эффективности инфузий 600 мг АЛК в течение 3 нед, сравнили результаты, полученные у 716 больных ДПН, которым вводили АЛК, и 542 больных, получавших ПЛ [27]. При инфузиях АЛК значимо уменьшались как сенсорные феномены суммарно по шкале TSS в сравнении с ПЛ, так и отдельные симптомы ($p < 0,05$).

Целесообразно начинать лечение ДПН с инфузий 600 мг АЛК (14–15 инфузий). Результаты РКИ ALADIN свидетельствуют о том, что использование большей дозы АЛК при внутривенном введении нецелесообразно, так как результат использования доз 600 и 1200 мг оказался аналогичным. Короткие курсы внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволяют добиться улучшения состояния больных.

Эффективность таблеток АЛК впервые показана в РКИ ORPIL (Oral Pilot Study), в котором использовали

прием в течение 3 нед таблеток АЛК 600 мг 3 раза в день (суммарная дневная доза — 1800 мг) в группе больных СД 2-го типа с ДПН, в сравнении с эффектом ПЛ. Сумма баллов по шкале TSS уменьшалась в группе АЛК ($p = 0,021$), как и сумма баллов по шкале NIS LL, по сравнению с группой ПЛ ($p = 0,025$) [28]. В РКИ SYDNEY 2 (Symptomatic Diabetic Neuropathy study) принимал участие 181 пациент, все больные получали АЛК один раз в день в дозах: 600 мг (45 больных), 1200 мг (47 больных) и 1800 мг (46 больных) — или ПЛ (43 больных) в течение 5 нед [29]. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась на 51% в первой группе, на 48% во второй группе и на 52% в третьей группе. В группе ПЛ отмечено снижение суммы баллов на 32%, что значимо меньше ($p < 0,05$) по отношению ко всем группам лечения; таким образом, доза 600 мг АЛК в день оптимальна с точки зрения соотношения риск/улучшение. Можно считать обоснованным предложение по приему, после окончания курса инфузий, в течение 2–3 мес таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200 и 1800 мг) в таблетках, по результатам РКИ SYDNEY 2, не привело к более значительному эффекту, тогда как число нежелательных эффектов значительно увеличилось.

В России свыше 15 лет используется много препаратов тиоктовой кислоты из Германии. В последние годы на российском рынке лекарственных средств появились отечественные препараты АЛК, одним из которых является препарат Тиолепта фирмы ЗАО «Канонфарма продакшн». Исследование ЭТИКА для оценки клинического эффекта данного препарата начато в 2011 г. при амбулаторном лечении больных СД 1-го и 2-го типа, у которых имелась ДПН. Одной из задач исследования было определение длительности клинического эффекта Тиолепты после курса лечения. Выбор амбулаторного приема таблетированной формы Тиолепты обусловлен тем, что наибольшее число больных с СД 1-го и 2-го типа нуждаются именно в длительном амбулаторном приеме препарата. В исследование включались больные с клинически явной ДПН (стадии 2а, 2б) [30].

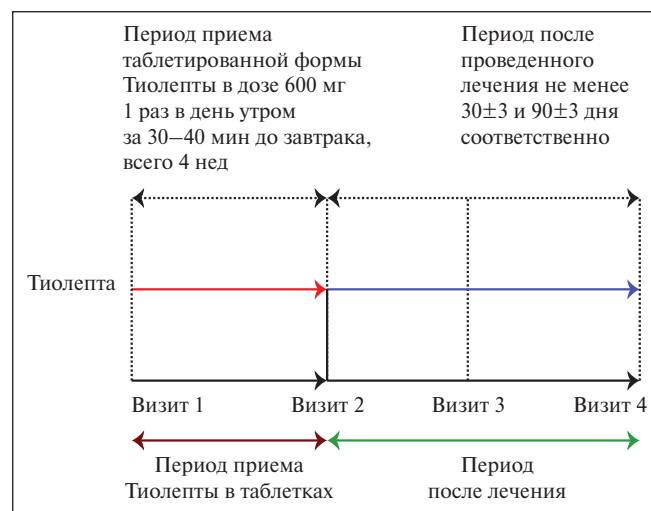


Рис. 2. Схема лечения и наблюдения за больными в исследовании ЭТИКА
Fig. 2. Flowchart of the ETIKA study

Основным показателем в исследовании ЭТИКА служила шкала TSS. Схема лечения и наблюдения за больными в процессе исследования ЭТИКА приведена на рис. 2. Перед назначением лечения все больные проходили тестирование клинического состояния (визит 1). В дальнейшем больные в течение 4 нед получали препарат Тиолепта в дозе 600 мг ежедневно утром, через 30–40 мин после завтрака.

После лечения (4 нед) проводилось повторное тестирование состояния больных (визит 2). В дальнейшем больные продолжали наблюдаться и проходили тестирование состояния через 30 (визит 3) и 90 (визит 4) дней после окончания лечения. Сопоставление данных, полученных во время визитов 1 и 2, позволило оценить эффективность препарата Тиолепта, а сопоставление данных визита 1 и визитов 3 и 4 позволило оценить продолжительность действия 4-недельного курса лечения.

Исходная сумма баллов по шкале TSS составила $9,64 \pm 0,74$ балла, это является показателем того, что в исследование включались больные с выраженной позитивной невропатической симптоматикой. Через 4 нед лечения от-

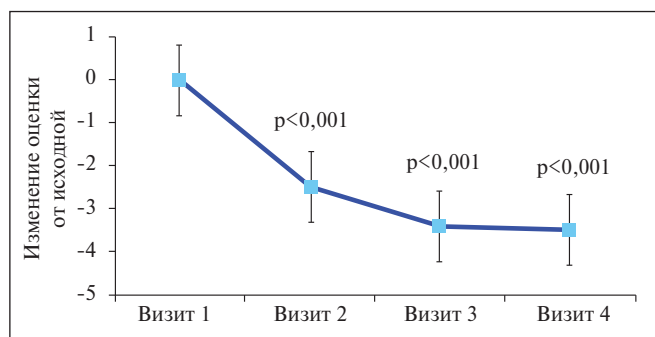


Рис. 3. Динамика изменения суммы баллов по шкале TSS в период исследования, post-hoc анализ

Fig. 3. TSS total score changes during follow-up, post-hoc analysis

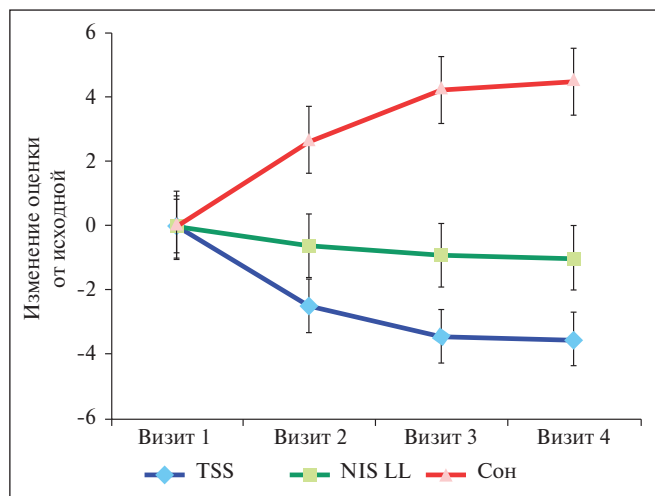


Рис. 4. Динамика показателей шкал TSS, NIS LL и анкеты сна, post-hoc анализ

Fig. 4. TSS, NIS LL and sleep questionnaire scores changes, post-hoc analysis

мечается значимое снижение общего счета невропатических симптомов ($p < 0,001$). Для оценки длительности сохранения эффекта 4-недельного лечения препаратом Тиолепта тестирование по шкале TSS проведено через 30 и 90 дней после прекращения лечения. Показано, что прекращение лечения препаратом Тиолепта не сопровождалось возобновлением интенсивности позитивной невропатической симптоматики, и отмечена тенденция к дальнейшему уменьшению выраженности сенсорных феноменов в течение 3 мес после прекращения лечения.

Уменьшение позитивной невропатической симптоматики на фоне лечения Тиолептой подтверждается улучшением сна (рис. 4) у больных на фоне терапии и сохранением этого улучшения после прекращения приема АЛК. Это свидетельствует о том, что 4-недельный курс лечения Тиолептой достоверно эффективен к концу курса лечения и улучшение состояния больных сохраняется в дальнейшем по крайней мере в период до 3 мес.

При анализе динамики отдельных позитивных невропатических симптомов можно отметить, что все основные сенсорные феномены — боль, жжение, онемение и парестезии — достоверно уменьшались на фоне лечения препаратом Тиолепта и это улучшение сохранялось в течение всего периода наблюдения больного. Полученные в исследовании ЭТИКА результаты подтвердили высокую эффективность Тиолепты в уменьшении позитивной неврологической симптоматики, тестируемой с помощью шкалы TSS, у больных с ДПН.

При оценке безопасности приема препарата Тиолепта больные и врачи были единодушны, отметив хорошую переносимость препарата. Только отдельные пациенты (11%) отметили побочные эффекты в виде тошноты и головокружений, которые, однако, не были выражены, регрессировали в течение 3 нед лечения и не заставили ни одного больного прекратить лечение.

В последние годы в ряде публикаций ставится под сомнение болезнью-модифицирующее действие АЛК и препарат рассматривается только как симптом-модифицирующий [31]. Основано такое мнение на результатах исследования NATAN, в котором больные 4 года получали 600 мг АЛК в таблетках, было отмечено уменьшение неврологического дефицита, но не отмечено улучшения показателей ЭНМГ [32]. Неоднократно указывалось, в том числе и нами, что исследование NATAN имеет большое число недостатков (включение преимущественно больных с субклинической стадией ДПН, слишком большое число исследовательских центров, отсутствие ЭНМГ-динамики в группе ПЛ, выбор неадекватной дозы препарата и т. д.).

В исследовании ЭТИКА показано, что лечение ДПН препаратом Тиолепта 600 мг в течение месяца привело к достоверному снижению позитивной невропатической симптоматики на протяжении 3 мес после окончания лечения. Аналогичный эффект был показан при проведении инфузий 600 мг АЛК в исследовании SYDNEY 1: после прекращения лечения достоверное снижение позитивной невропатической симптоматики сохранялось в течение 6 мес. Это указывает не на симптом-модифицирующее, а на болезнью-модифицирующее действие препарата, тем более что при инфузиях ПЛ в исследовании SYDNEY 1 такого эффекта не наблюдалось [33]. Не принимается во внимание исследова-

ние М. Reljanovic и соавт. [34], в котором больные с симптомной ДПН в течение 2 лет принимали 1200 мг АЛК в таблетках и было отмечено достоверное улучшение показателей ЭНМГ.

Безусловно необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения болезнью-модифицирующего действия АЛК, однако ряд уже проведенных

исследований, в том числе исследование ЭТИКА, заставляют думать, что болезнь-модифицирующее действие у АЛК имеется.

Независимо от теоретических споров, практические врачи могут на основании того, что известно в настоящий момент, широко использовать АЛК для лечения ДПН у больных с СД 1-го и 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2515-23. doi: 10.1001/jama.2017.7596
- International Diabetes Federation Atlas. 8th ed. 2017. Available from: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
- Котов СВ, Калинин АП, Рудакова ИГ. Диабетическая нейропатия. Москва: МИА; 2011. 438 с. [Kotov SV, Kalinin AP, Rudakova IG. *Diabeticheskaya neyropatiya* [Diabetic neuropathy]. Moscow: MIA; 2011. 438 p. (In Russ.)].
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303
- Babizhayev MA, Nosikov VV, Strokov IA, et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type 1 diabetic patients. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Apr;71(3):1425-43. doi: 10.1007/s12013-014-0365-y
- Strokov IA, Bursa TR, Drepa OI, et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta Diabetol*. 2003 Dec;40 Suppl 2:S375-9. doi: 10.1007/s00592-003-0123-x
- Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Aug;14(8):473. doi: 10.1007/s11910-014-0473-5
- Строков ИА, Мельниченко ГА, Альбекова ЖС и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полинейропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;(1):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-25-31 [Strokov IA, Melnichenko GA, Albekova ZHS, et al. The prevalence and risk factors of diabetic polyneuropathy in inpatients with type 1 diabetes. *Nervno-myshechnyye bolezni* = *Neuromuscular Diseases*. 2012;(1):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-25-31 (In Russ.)].
- The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 15;122(8):561-8. doi: 10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008 Oct;120(1):1-34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005. Epub 2008 Jun 13.
- Зотова ЕВ, Савостьянов КВ, Чистяков ДА и др. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2004;(2):244-9. [Zotova EV, Savost'yanov KV, Chistyakov DA, et al. Association of polymorphic markers of the antioxidant enzyme genes with diabetic polyneuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya biologiya*. 2004;(2):244-9 (In Russ.)].
- Зотова ЕВ, Чистяков ДА, Савостьянов КВ и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2003;(3):345-8. [Zotova EV, Chistyakov DA, Savost'yanov KV, et al. Study of the association of polymorphic markers Ala (-9) Val of the SOD2 gene and Arg213Gly of the SOD3 gene with diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya biologiya*. 2003;(3):345-8 (In Russ.)].
- Malic RA, Tesfaye S, Thompson SD, et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and severity of neuropathy. *Diabetologia*. 1993 May;36(5):454-9. doi: 10.1007/BF00402283
- Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric features in human sural nerve microvessels. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993 Jul;52(4):361-9. doi: 10.1097/00005072-199307000-00003
- Caneron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets*. 2008 Jan;9(1):60-7. doi: 10.2174/138945008783431718
- Moghtaderi A, Bakhshpour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jul;108(5):477-81. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.003. Epub 2005 Sep 16.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7.
- Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep 13;7(10):573-83. doi: 10.1038/nrneurol.2011.137
- Boulton AJ, Kempner P, Ametov A, et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):327-33. doi: 10.1002/dmrr.2397
- Строков ИА, Манухина ЕБ, Бахтина ЛЮ и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;130(10):437-41. [Strokov IA, Manukhina EB, Bakhtina LYU, et al. The function of endogenous protective systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and polyneuropathy: effect of antioxidant therapy. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000;130(10):437-41 (In Russ.)].
- Borcea V, Nourooz-Zadeh J, Wolff SP, et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*. 1999 Jun;26(11-12):1495-500. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00011-8
- Haak ES, Usadel KH, Kohleisen M, et al. The effect of α -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy. *Microvasc Res*. 1999 Jul;58(1):28-34. doi: 10.1006/mvre.1999.2151

25. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
26. Строков ИА, Козлова НА, Мозолевский ЮВ. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты при диабетической невропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;(6):18-22. [Strokov IA, Kozlova NA, Mozolevskiy YuV. The efficacy of intravenous administration of thioctic (α -lipoic) acid trometamol salt in diabetic neuropathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;(6):18-22 (In Russ.)].
27. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
28. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effect of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab Med*. 1999 Dec;16(12):1040-3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x
29. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2365-70. doi: 10.2337/dc06-1216
30. Строков ИА, Фокина АС, Головачева ВА, Кочетов АГ. Эффективность тиоплепты при диабетической полиневропатии (по данным исследования ЭТИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):36-40. [Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA, Kochetov AG. Efficacy of thiolepta in diabetic polyneuropathy: results of the study ЭТИКА. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):36-40 (In Russ.)].
31. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetic Care*. 2017 Jan;40(1):136-54. doi: 10.2337/dc16-2042
32. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503. Epub 2011 Jul 20.
33. Strokov IA, Novosadova MV, Lavrova IN, et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy. Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2–5 2004; 195 p.
34. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res*. 1999 Sep;31(3):171-9. doi: 10.1080/10715769900300721

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.03.2021/25.04.2021/28.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». 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 Kanonfarma prodakshn. 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.

Строков И.А. <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>

Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины

Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г.

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

Боль в нижней части спины (БНЧС) — одна из самых частых причин обращения к неврологу. В 90–95% случаев БНЧС является неспецифической (скелетно-мышечной). Диагноз неспецифической БНЧС устанавливается на основании клинической картины, данных соматического и неврологического осмотра, отсутствия «красных флажков» (симптомов и признаков, характерных для специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии или поясничного стеноза).

Рассмотрены современные принципы лечения неспецифической БНЧС острого, подострого и хронического течения. Обсуждаются лекарственные и нелекарственные методы лечения. Подчеркивается важность комбинированной терапии и междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; диагностика; лечение; витамины группы В.

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

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112

Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateyeva T.G.

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 St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Low back pain (LBP) is one of the most common reasons for a neurologist visit. In 90–95% of cases, LBP is nonspecific (musculoskeletal). The diagnosis of nonspecific LBP based on symptoms, somatic and neurological examination data, the absence of «red flags» (symptoms and signs characteristic of specific causes of back pain, discogenic radiculopathy, or lumbar stenosis).

We review the modern principles of acute, subacute, and chronic nonspecific LBP treatment. We also discuss interventional and non-interventional treatment approaches, emphasizing the importance of combination therapy and an interdisciplinary approach.

Keywords: low back pain; evaluation; treatment; B vitamins.

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

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateyeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112

Боль в нижней части спины (БНЧС) относится к числу самых распространенных причин обращения к врачу [1]. С жалобой на БНЧС обращаются в поликлиники Москвы 24,9% пациентов [2]. По этому поводу в течение года консультируется 6–9% населения [3]. В мире БНЧС страдают 632 млн человек [4]. Среди всех неинфекционных заболеваний БНЧС занимает первое место по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [5, 6]. Наиболее часто (в 90–95% случаев) БНЧС является неспецифической (скелетно-мышечной) [1, 7].

Диагностика БНЧС

БНЧС — боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками [7]. При острой

БНЧС длительность боли не превышает 4 нед, при подострой БНЧС она составляет от 5 до 12 нед, при хронической БНЧС — 12 нед и более [4–6]. Анатомические источники скелетно-мышечной БНЧС — мышцы спины, их сухожилия и связки, фасеточные суставы (ФС), крестцово-подвздошные суставы (КПС), межпозвоночный диск [1, 7, 8]. При осмотре у пациентов с неспецифической БНЧС могут быть выявлены миофасциальный синдром длинных мышц спины, грушевидной мышцы, дисфункция КПС и поражение ФС. У многих пациентов с неспецифической БНЧС не удается точно определить источник боли. Не доказано, что точное определение источника боли улучшит результаты лечения и исход заболевания [7, 8]. БНЧС считается скелетно-мышечной (неспецифической), если у пациента не вы-

явлено повреждение спинномозгового корешка (радикулопатии) и поясничного стеноза, а также не обнаружено специфических причин боли (перелома позвонков, опухоли, инфекционного поражения, спондилоартрита или других заболеваний) [1, 7].

Неспецифическая БНЧС обычно появляется после физической нагрузки, поднятия тяжестей, неловкого движения или длительного пребывания в неудобной позе [9, 10]. Боль — ноющая по характеру, различная по интенсивности. Для неспецифической БНЧС характерны усиление в определенных позах, при ходьбе и при физических нагрузках, ослабление боли в покое. При неспецифической БНЧС нет иррадиации в область живота, промежности, половых органов. При неврологическом осмотре отсутствуют двигательные, чувствительные и рефлекторные изменения, если нет других неврологических заболеваний.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноз скелетно-мышечной (неспецифической) БНЧС кодируется как М.54.5 «Боль внизу спины (люмбалгия)» [11]. Диагноз неспецифической БНЧС устанавливается на основании клинической картины заболевания и исключения дискогенной радикулопатии, поясничного стеноза и специфических причин боли в спине [1, 7, 12–14]. Нейроортопедическое обследование позволяет установить возможные источники неспецифической БНЧС — поражение ФС или КПС, миофасциальный синдром, протрузия или экструзия межпозвоночного диска [1, 7].

Дополнительные методы обследования (инструментальные, лабораторные) используются при наличии «красных флажков» — симптомов и признаков,стораживающих врача в отношении специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии, поясничного стеноза (возраст моложе 18 лет и старше 50 лет, наличие инфекционного или онкологического заболевания, недавняя травма, боль с иррадиацией в живот или промежность, очаговая неврологическая симптоматика, лихорадка и др.). При типичной клинической картине острой (<4 нед) скелетно-мышечной БНЧС и отсутствии «красных флажков» у пациентов в возрасте 18–50 лет не рекомендуется проведение инструментальных методов исследования — рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника [12–14]. Было показано, что проведение инструментальных методов исследования пациентам с острой неспецифической БНЧС и без «красных флажков» повышает беспокойство пациента своим состоянием, способствует катастрофизации боли, увеличивает частоту необходимых нейрохирургических вмешательств на позвоночнике [1, 7, 12–14]. Если в течение 4 нед на фоне проводимого лечения неспецифической БНЧС не наблюдается положительная динамика, следует провести ревизию диагноза и выполнить инструментальные методы обследования (рентгенографию, РКТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника). При длительности боли свыше 4 нед (при подострой, хронической БНЧС) повышается вероятность наличия специфической причины боли, поэтому возможно проведение рентгенографии, РКТ или МРТ данной категории пациентов для исключения таких причин [1, 7].

Лечение БНЧС

Информирование пациента о причинах и прогнозе заболевания, поддержании активности в течение дня. Во всех клинических руководствах по лечению неспецифической БНЧС подчеркивается важность информирования пациентов о неспецифических причинах боли в спине, о благоприятном прогнозе [7, 9, 10]. При соблюдении этих рекомендаций интенсивность острой неспецифической БНЧС обычно значительно уменьшается в течение 1–3 нед [15], полностью регрессирует в течение нескольких недель [16]. Важно информировать пациентов о необходимости поддерживать физическую, социальную и профессиональную активность, избегать постельного режима [17]. При высокой интенсивности боли пациент может находиться в постели, но не более 1–2 дней. Постельный режим при неспецифической БНЧС высокой интенсивности — это метод облегчения боли, но не лечения. Длительный постельный режим, продолжительное снижение физической, социальной и профессиональной активности ухудшают прогноз острой неспецифической БНЧС, способствуют хронизации боли и поддерживают ее хроническое течение [9, 10, 12–14]. Хронизация боли происходит у 40% пациентов с острой неспецифической БНЧС. К факторам, способствующим хронизации боли, относят катастрофизацию боли, личностные особенности пациента («болевого» тип личности), наличие симптомов тревоги и депрессии, «рентное» отношение к болезни [9, 12, 13].

Лечебная гимнастика является ключевым методом лечения БНЧС [7]. При острой неспецифической БНЧС упражнения из арсенала лечебной гимнастики целесообразно назначать после уменьшения боли для профилактики повторных обострений [9, 13]. В острый период неспецифической БНЧС лечебная гимнастика позволяет добиться лишь незначительного уменьшения боли, при этом она может привести к усилению боли при выполнении сгибаний, разгибаний и вращений туловищем [18]. При подострой и хронической неспецифической БНЧС лечебная гимнастика составляет основу лечения [7, 10]. Это действенный способ профилактики повторных обострений, эффективный способ лечения подострой и хронической БНЧС. Лечебная гимнастика способствует значительному уменьшению боли, повышению повседневной активности и улучшению качества жизни [10, 12–14]. При выполнении упражнений рекомендуется избегать резких движений и чрезмерных нагрузок. На сегодняшний день нет данных о преимуществе каких-либо одних упражнений перед другими, большое значение придается регулярности занятий лечебной гимнастикой [10]. Выполнение упражнений в группе может способствовать улучшению эмоционального состояния пациента [12].

Мануальная терапия может применяться при острой неспецифической БНЧС, также она рекомендуется при подострой и хронической неспецифической БНЧС [9, 10]. Мануальная терапия позволяет уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациента. При сочетании мануальной терапии с лечебной гимнастикой и психологическими методами повышается эффективность лечения пациента [7, 12–14]. Риск осложнений мануальной терапии низкий, однако вследствие ее проведения возможно усиление боли или появление скелетно-мышечной боли из других анатомических источников. В России мануальная терапия является одним из самых распространенных методов лечения БНЧС [9, 10, 19].

Психологические методы. В лечении хронической неспецифической БНЧС доказанной эффективностью обладают такие психологические методы, как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и терапия осознанности (майндфулнесс) [7, 12–14]. Психологические методы уменьшают боль, повышают функциональную активность, улучшают качество жизни и эмоциональное состояние пациента [20, 21]. КПТ включает два основных метода — когнитивный и поведенческий [20]. С помощью когнитивного метода катастрофичные, негативные представления пациента о причинах боли и ее прогнозе меняют на альтернативные, более реалистичные и функциональные представления, помогают пациенту правильно планировать повседневную активность, распорядок дня. С помощью поведенческого метода пациентов обучают специальным навыкам для облегчения боли, для снижения эмоционального напряжения, для повышения физической и социальной активности. Терапия осознанности представляет собой комплекс упражнений, направленных на снижение тревожности, грусти и агрессии, на повышение удовлетворенности от текущих событий и действий [21]. Психологические методы включены во все междисциплинарные программы лечения БНЧС, широко используются в междисциплинарных центрах и клиниках для лечения боли. В России психологические методы лечения боли в спине пока используются относительно редко, что связано с отсутствием междисциплинарных центров и клиник для лечения боли.

Иглорефлексотерапия может применяться при острой, подострой, а также хронической неспецифической БНЧС. Мнения экспертов в отношении иглорефлексотерапии противоречивы [7]. Так, эксперты из Великобритании [12] и Дании [14] не считают иглорефлексотерапию эффективным методом лечения неспецифической БНЧС, а в США иглорефлексотерапия рекомендуется для лечения неспецифической БНЧС [13].

Массаж мышц спины широко используется в нашей стране для лечения неспецифической БНЧС. Данный метод рассматривается как возможный, поскольку есть исследования, показавшие эффективность массажа в лечении неспецифической БНЧС [9, 10].

Физиотерапия, кинезиотейпирование широко используются в российской медицинской практике для лечения неспецифической БНЧС, однако данные методы не имеют доказанной эффективности и не рекомендуются экспертами разных стран [9, 10, 12–14].

Ношение корсетов, бандажей, поясов для лечения неспецифической БНЧС не рекомендуется [7, 9, 10, 12–14].

Медикаментозная терапия. *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).* Авторы российских и зарубежных руководств рекомендуют назначать препараты из группы НПВП при острой, подострой и хронической неспецифической БНЧС. Терапия НПВП приводит к облегчению боли и повышает функциональную активность пациентов [7, 9, 10]. Препараты данной группы целесообразно назначать в минимально эффективных дозах на минимально необходимое количество дней, чтобы снизить риски возникновения побочных эффектов. Их прием может приводить к развитию желудочно-кишечных или сердечно-сосудистых осложнений, вероятность возникновения которых повышается при длительном применении НПВП в высоких дозах. Не следует назначать пациентам более одного НПВП. Продолжитель-

ность приема НПВП не должна составлять более 10–14 дней [22–26]. На сегодняшний день не установлено преимуществ какого-либо НПВП перед другим в отношении облегчения неспецифической БНЧС [7]. Выбор конкретного НПВП для каждого пациента проводится индивидуально, с учетом сочетанных заболеваний, взаимодействий с другими препаратами и рисками развития побочных эффектов. Предпочтение рекомендуется отдавать пероральным формам НПВП, так как парентеральные формы обладают сходной эффективностью, но меньшей безопасностью [22–26].

Парацетамол. При неспецифической БНЧС монотерапия парацетамолом не показала свою эффективность. Парацетамол можно использовать в тех случаях, когда НПВП противопоказаны или их прием привел к развитию нежелательных явлений [27, 28].

Миорелаксанты. При неспецифической БНЧС показано назначение миорелаксантов центрального действия — толперизона, тизанидина. В клинической практике широко применяется комбинированная фармакотерапия: НПВП + миорелаксант. Добавление миорелаксанта к НПВП может усиливать противовоспалительное действие терапии при острой неспецифической БНЧС [29–31]. На сегодняшний день не установлено преимуществ какого-либо одного миорелаксанта перед другими в отношении обезболивающего эффекта [32, 33]. Не следуют комбинировать миорелаксанты друг с другом. Прием препаратов этой группы может приводить к развитию седативного эффекта, головокружения, снижению артериального давления.

Комплекс высокодозных витаминов группы В [пиридоксин + тиамин (бенфотиамин) + цианокобаламин ± лидокаин]. Препараты, содержащие высокие дозы витаминов группы В, являются ко-анальгетиками и могут применяться в комбинации с НПВП для лечения неспецифической БНЧС.

Авторы крупного бразильского исследования DOLOR показали, что достижение значимого облегчения боли на фоне монотерапии диклофенаком (по 50 мг 2 раза в день) было значимо больше, чем на фоне комбинированной терапии диклофенаком (по 50 мг 2 раза в день) и витаминами группы В (по 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина и 1 мг цианокобаламина 2 раза в день) [34]. Через три дня лечения значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 46,5% пациентов на фоне комбинированного лечения и только 29,7% пациентов на фоне монотерапии.

В российском рандомизированном открытом сравнительном исследовании, включавшем 60 пациентов с острой неспецифической БНЧС, оценивалась эффективность препарата Мильгамма в виде раствора для внутримышечных (в/м) инъекций [35]. Методом рандомизации все пациенты были разделены на три группы: 1) монотерапия диклофенаком — 75 мг в форме в/м инъекций 1 раз в день; 2) монотерапия Мильгаммой — 2 мл препарата в/м 1 раз в день; 3) комбинированная терапия: диклофенак 75 мг в/м + Мильгамма 2 мл в/м 1 раз в день. Лечение проводилось амбулаторно, сроком до 10 дней. Авторы отметили, что достоверно значимое снижение среднего значения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале отмечалось со второго дня лечения в группах монотерапии и уже с первого дня — в группе комбинированного лечения. Через 10 дней лечения регресс боли в спине отметили 45% пациентов в группе Мильгаммы, 35% — в группе диклофенака и 70% — в группе комбинированного лечения. Частота побочных эффектов (боль в облас-

ти эпигастрия, диарея) была выше в группах пациентов, принимавших диклофенак в виде монотерапии и в комбинации с Мильгаммой. Среди пациентов, получающих монотерапию диклофенаком, побочные эффекты были отмечены в 35% случаев, в группе комбинированной терапии — у 25% пациентов, в группе же пациентов, получавших Мильгамму, — только у 5%. Авторы заключили, что комбинированная терапия Мильгаммой и диклофенаком дает более выраженный и быстрый обезболивающий эффект, чем монотерапия любым из этих препаратов. При этом монотерапия Мильгаммой может также применяться при острой боли в спине в качестве обезболивающей терапии. Преимуществом монотерапии Мильгаммой перед монотерапией диклофенаком является низкая частота развития побочных эффектов.

В 2020 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ пяти рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В и диклофенака при БНЧС у 1207 пациентов [36]. Авторы заключили, что в лечении острой или обострения хронической БНЧС комбинированная фармакотерапия, содержащая диклофенак и витамины группы В, более эффективна, чем монотерапия диклофенаком. Наиболее значимый эффект наблюдался в отношении уменьшения продолжительности лечения.

По результатам проведенных исследований было сделано заключение, что добавление витаминов группы В к НПВП усиливает обезболивающий эффект, сокращает сроки терапии НПВП и снижает риск развития побочных эффектов от НПВП [34–39]. Витамины группы В широко используются для лечения неспецифической БНЧС в российской медицинской практике [40, 41].

Мильгамма — препарат витаминов группы В, который широко применяется в неврологической практике для лечения полиневропатий и болевых синдромов [41, 42]. Существуют две формы препарата — в таблетках и в виде раствора. Мильгамма композитум — таблетированная форма препарата, в одной таблетке содержится 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. В одной ампуле (2 мл) препарата Мильгамма в форме раствора содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина и 20 мг лидокаина. В клинической практике нередко применяются препараты, которые вызывают боль в месте инъекции. Так, для безболезненного введения пенициллина в состав раствора входит лидокаин [43]. В/м введение витаминов группы В — также безболезненный процесс для пациентов. Наличие лидокаина в составе препарата Мильгамма позволяет проводить инъекции безболезненно, что имеет большую практическую значимость и повышает приверженность пациентов лечению.

Как показали результаты клинических исследований, в лечении неспецифической (скелетно-мышечной) БНЧС целесообразно использовать комбинацию витаминов группы В и препарата НПВП с первого дня терапии [35, 36]. Витамины группы В можно использовать в форме таблеток или растворов для в/м инъекций. При выраженном болевом синдроме в течение 5–10 дней пациенту назначается Мильгамма в дозе 2 мл в день (вводится глубоко в/м) и НПВП, доза и продолжительность приема которого зависят от инструкции конкретного препарата. Обычно продолжительность приема НПВП при неспецифической БНЧС составляет 7–10 дней. В некоторых случаях, в соответствии с инструкцией, препарат НПВП назначается менее чем на

7–10 дней. В большинстве исследований в комбинации с витаминами группы В назначался НПВП диклофенак [35, 36]. При регрессе БНЧС менее чем через 7–10 дней терапии возможна отмена НПВП. Чем меньше продолжительность приема НПВП, тем ниже риск развития вызванных им нежелательных явлений [7]. При невозможности или нежелании пациента получать внутримышечные инъекции препаратом Мильгамма возможно назначение таблетированных витаминов группы В (препарат Мильгамма композитум в дозе 1 таблетка 1 раз в день).

Антидепрессанты. При хронической неспецифической БНЧС возможно использование антидепрессантов [7, 13]. Целесообразно их применение не в виде монотерапии, а в составе комплексного лечения, включающего другие нелекарственные методы (информирование пациента, лечебная гимнастика, КПТ). Авторы британского руководства по лечению неспецифической БНЧС не рекомендуют включать антидепрессанты в схему терапии [12], но в некоторых руководствах по лечению неспецифической БНЧС рекомендуется их применение [7, 13].

Хирургическое лечение неспецифической БНЧС не рекомендуется, так как оно не имеет преимуществ перед консервативной терапией и может привести к осложнениям [9, 10, 12–14].

Блокады с глюкокортикоидами и местными анестетиками рекомендуются некоторыми экспертами при подострой и хронической неспецифической БНЧС [44], однако в большинстве руководств по лечению неспецифической БНЧС данный метод не признается эффективным [7, 12–14].

Радиочастотная денервация ФС и КПС используется при хронической неспецифической БНЧС, если консервативное лечение неэффективно и был получен положительный эффект (уменьшение боли на 50% и более) от диагностической блокады (с местными анестетиками и глюкокортикоидами) [9, 10, 12–14].

Заключение

Неспецифическая БНЧС — самая распространенная причина боли в спине. Диагноз устанавливается на основании клинической картины и исключения дискогенной радикулопатии, поясничного стеноза и специфических причин. Дополнительные методы исследования назначаются только при наличии «красных флажков», отсутствии эффекта от лечения в течение 4 нед, при подострой и хронической боли в спине. Лечение неспецифической БНЧС должно быть комплексным и включать нелекарственные и лекарственные методы лечения. В последние российские клинические рекомендации по диагностике и лечению неспецифической БНЧС включены такие препараты, как НПВП, миорелаксанты, комплекс высокодозных витаминов группы В, антидепрессанты. Мильгамма и Мильгамма композитум — препараты витаминов группы В, ко-анальгетики, которые могут назначаться для лечения неспецифической БНЧС в комбинации с НПВП. Клинические исследования показали, что добавление витаминов группы В к НПВП повышает эффективность лечения и сокращает его продолжительность. Среди нелекарственных методов большое значение придается информированию пациента о причинах и прогнозе боли, поддержанию повседневной активности, лечебной гимнастике. При хронической БНЧС эффективны также психологические методы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
2. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: GEOTAR-Media; 2010. 368 с. [Podchufarova YeV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Backache]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.)].
3. Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jul 2;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628.
5. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
6. Давыдов ОС. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли*. 2015;40(3-4):11-8. Доступно по ссылке: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47_15.pdf [Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2015;40(3-4):11-8. Available from: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47_15.pdf (In Russ.)].
7. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
8. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1
9. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
10. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
11. World Health Organization. International statistical classification of disease and relation health problems. 10th ed. Geneva, Switz: World Health Organization; 1992. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10/Volume2_en_2010.pdf
12. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London; 2016 Nov. Clinical Guidelines. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng5
13. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
14. Stockkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018 Jan;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2. Epub 2017 Apr 20.
15. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 7;337(7662):a171. doi: 10.1136/bmj.a171
16. Da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012 Aug 7;184(11):E613-24. doi: 10.1503/cmaj.111271. Epub 2012 May 14.
17. Wilkes MS. Chronic back pain: does bed rest help? *West J Med*. 2000;172(2):121. doi: 10.1136/ewjm.172.2.121
18. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
19. Парфенов ВА. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский Совет*. 2019;(1):40-5. doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-40-45 [Parfenov VA. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditinskiy sovet* = *Medical Council*. 2019;(1):40-5. doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-40-45 (In Russ.)].
20. Richmond H, Hall AM, Copsey B, et al. The Effectiveness of Cognitive Behavioural Treatment for Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 5;10(8):e0134192. doi: 10.1371/journal.pone.0134192
21. Anheyer D, Haller H, Barth J, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Treating Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Jun 6;166(11):799-807. doi: 10.7326/M16-1997. Epub 2017 Apr 25.
22. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
23. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
24. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):480-92. doi: 10.7326/M16-2458. Epub 2017 Feb 14.
25. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-65. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265 (In Russ.)].
26. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].

27. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
28. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9. Epub 2014 Jul 23.
29. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
30. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4. Epub 2009 May 7.
31. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
32. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252
33. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-37. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
34. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911
35. Данилов АБ. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? *Русский медицинский журнал*. 2010;(0):35-40. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ [Danilov AB. Treatment of acute back pain: B vitamins or NSAIDs? *Russkij meditsinskiy zhurnal*. 2010;(0):35-40. Available from: https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ (In Russ.)].
36. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Carlos Emilio Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216
37. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. Eine Multicenterstudie [Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20. doi: 10.1007/BF01646858 (In Germ.).
38. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May-Jun;4(3):53-8.
39. Строков ИА, Дроконова ОО, Ахмеджанова ЛТ. Лечение болей в спине: современный взгляд на применение НПВП и витаминов группы В. *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2015;(2):104. Доступно по ссылке https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Lechenie_boley_v_spine_sovremennyy_vzglyad_na_primenenie_NPVP_i_vitaminov_gruppy_V/ (In Russ.)].
40. Кукушкин МЛ. Витамины группы В (B1, B6, B12) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):39-45. doi: 10.25731/RASP.2019.03.31 [Kukushkin M.L. Vitamins of group B (B1, B6, B12) in complex therapy of pain syndromes. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2019;17(3):39-45. doi: 10.25731/RASP.2019.03.31 (In Russ.)].
41. Журавлева МВ, Ших ЕВ, Махова ЛА. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере мильгаммы. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):131-4. Доступно по ссылке: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31181> [Zhuravleva MV, Shikh EV, Makhova AA. A relationship between analgesic and neurotropic effects by the example of milgamma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(12):131-4 (In Russ.)].
42. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of «Milgamma» in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)*. 1997;39(4):5-10. Available from: <https://www.pubfacts.com/detail/9575643/Therapeutic-efficacy-of-Milgamma-in-patients-with-painful-diabetic-neuropathy>
43. Amir J, Ginat S, Cohen YH, et al. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):890-3. doi: 10.1097/00006454-199810000-00008
44. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013 Apr;16(2 Suppl):S49-283.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.04.2021/10.05.2021/13.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Верваг Фарма». 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 Woerwagpharma. 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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Хондроитина сульфат в терапии остеоартрита у пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца

Шавловская О.А.¹, Бокова И.А.², Сарвилина И.В.³, Шавловский Н.И.², Юхновская Ю.Д.²

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),

Москва; ³ООО «Медицинский центр “Новомедицина”», Ростов-на-Дону

¹Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2;

³344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов в мире, и частота его встречаемости увеличивается с возрастом, достигая 80–90% у лиц старше 60 лет. Отмечена высокая коморбидность ОА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС). Основные задачи терапии ОА заключаются в уменьшении боли, сохранении хрящевого матрикса, безопасности применения у лиц с коморбидными заболеваниями, минимизации нежелательных явлений. Кроме того, лекарственный препарат (ЛП) должен быть сопоставим по противоболевым эффектам с нестероидными противовоспалительными препаратами. К таким ЛП относятся структурно-модифицирующие средства (SYSADOA), представителем которых является хондроитина сульфат (ХС). Согласно международным и российским рекомендациям 2019–2020 гг. к применению рекомендуется только ХС фармацевтического качества. Доказана высокая эффективность ХС при внутримышечном его назначении пациентам с ОА, болью в нижней части спины и коморбидными заболеваниями (АГ, ИБС, атеросклероз). ХС назначается длительным курсом терапии (до 2 мес).

Ключевые слова: остеоартрит; боль в нижней части спины; структурно-модифицирующие средства; хондроитина сульфат; атеросклероз; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Бокова ИА, Сарвилина ИВ и др. Хондроитина сульфат в терапии остеоартрита у пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-113-118

Chondroitin sulfate in osteoarthritis treatment in patients with comorbid cardiovascular diseases: hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease

Shavlovskaya O.A.¹, Bokova I.A.², Sarvilina I.V.³, Shavlovskiy N.I.², Yuhnovskaya Yu.D.²

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Medical Centre «Novomeditsina», Rostov-on-Don

¹8, Furmann Ln., Build. 2, Moscow 105062, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

³74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease globally, and its incidence increases with age — up to 80–90% in people over 60 years. There is a high comorbidity between OA and cardiovascular diseases (CVD), such as arterial hypertension (AH), atherosclerosis, and coronary heart disease (CHD). The main objectives of OA therapy include pain reduction, cartilage matrix preservation, safe profile in patients with comorbid diseases, minimal adverse effects. In addition, the drug should be comparable in analgesic effects with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Such drugs include structural-modifying agents — symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA), one of which is chondroitin sulfate (CS). According to the 2019–2020 International and Russian guidelines, only pharmaceutical-grade CS is recommended for use. The high efficacy of intramuscular administration of CS in patients with OA, lower back pain, and comorbid diseases (AH, CHD, atherosclerosis) has been proven. CS is prescribed for a long treatment course — up to two months.

Keywords: osteoarthritis; low back pain; structural modifying agents; chondroitin sulfate; atherosclerosis; hypertension; coronary heart disease.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Bokova IA, Sarvilina IV, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis treatment in patients with comorbid cardiovascular diseases: hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-113-118

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов в мире, которым страдает более 10% населения и которое характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при микро- и макрповреждениях, которые запускают патологические адаптивные реакции, в том числе провоспалительные механизмы иммунной системы [1].

Частота встречаемости ОА увеличивается с возрастом. Так, в западноевропейских странах (данные на 2005–2006 гг.) ОА является одной из наиболее частых причин утраты функционального состояния и инвалидизации взрослого населения из-за боли [2]. Рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства людей к 65 годам и примерно у 80% тех, кому уже исполнилось 75 лет [3]. В исследовании ROAD (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability) продемонстрирована высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов у лиц старше 60 лет в японской популяции (2005–2015 гг.; $n=3040$; возраст — 23–95 лет) [4]. В России на 2011 г. ($n=4894$; возраст — 18 лет и старше) установлено, что боль в суставах в течение жизни испытывают 39,5% опрошенных, припухание суставов отмечают 26% [5]. На 2015–2016 гг. по заболеваемости взрослого населения России среди зарегистрированных ревматических заболеваний (РЗ) самая высокая частота приходится на ОА — 87,4% [6].

ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью. Наиболее часто у пациентов с ОА встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ; ишемическая болезнь сердца — ИБС, атеросклероз, артериальная гипертензия — АГ) [7], метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет — СД) [8]. Определенные трудности терапии ОА связаны именно с высокой частотой встречаемости коморбидных состояний [9].

Мультиморбидность заболеваний

В Китае проведено исследование, посвященное изучению распространенности и структуры мультиморбидности заболеваний ($n = 2\,097\,150$) [10]. Анализ распространенности хронических заболеваний в 2011–2015 гг. выявил, что в возрасте старше 60 лет ОА или ревматоидный артрит (РА) встречается в 67,5% случаев, АГ — в 65%, ИБС — в 56%, СД — в 51,6%. Частота мультиморбидности у пациентов в возрасте 45–59 лет составляет 51,6%, в возрасте старше 60 лет — 81,3%. Авторы исследования приходят к выводу, что наиболее распространенной парой заболеваний у пациентов всех возрастов является ОА/РА + АГ, самой распространенной комбинацией у пациентов с тремя хроническими заболеваниями — ИБС + АГ + ОА/РА.

Проведенное в Чили пролонгированное (27,8 года) наблюдение ($n=1066$; возраст — 40–59 лет) выявило мультиморбидность заболеваний в 49,7% случаев [11]: АГ + СД (22%), АГ + ОА (20,9%), ОА + СД (8,3%). ОА выявлен у 20,4% лиц в возрасте 40–49 лет, у 25,1% — в 50–59 лет, у 29,8% — в возрастной группе старше 60 лет. По результатам указанного исследования, мультиморбидность наиболее распространена в пожилой популяции женщин; фактором риска развития мультиморбидности в пожилом возрасте является ожирение в среднем возрасте.

Проведенное в Южной Корее исследование [12] выявляло риски развития ОА и факторы, способствующие возникновению боли, в пожилом возрасте ($n=1728$; средний

возраст — $72,7 \pm 5,7$ года). К увеличению риска развития ОА ведут ассоциированные заболевания: высокий (>26 кг/м²) индекс массы тела (ИМТ) — на 13%, АГ — на 20%, атеросклероз — на 30%, СД — на 20%, остеопороз — на 84%; повышение риска хронизации боли при ОА отмечается при высоком ИМТ — на 40%, АГ — на 96%, атеросклерозе — на 90%, СД — на 70%, остеопорозе — на 97%. Таким образом, более высокий ИМТ, снижение двигательной активности, субъективно неблагоприятное состояние здоровья являются основными факторами, способствующими хронизации боли при ОА.

S. Swain и соавт. [13] выполнен систематический обзор (1993–2017) 42 исследований по выявлению коморбидных ОА заболеваний у лиц в возрасте 51–76 лет. Общая распространенность любой сопутствующей патологии при ОА составила 67% по сравнению с 56% у лиц без ОА. Коморбидными заболеваниями при ОА были ССЗ (35%; из них половину случаев составляла АГ), дислипидемия (48%), боль в спине (33%).

Y. Xie и соавт. [14] оценена связь между метаболическим синдромом (ожирение, АГ, дислипидемия) и ОА коленного сустава (гонартроз); получена прямая корреляция между метаболическим синдром и АГ с гонартрозом.

Проведенный H. Wang и соавт. [15] метаанализ 3028 статей, посвященных ОА и ССЗ ($n = 358\,944$), показал, что при ОА риск развития ССЗ увеличивается на 24%.

В сравнительном исследовании N. Veronese и соавт. [16], включавшем пациентов с ОА ($n=1775$) и без ОА ($n=2490$), показано, что ОА крупных суставов различной локализации не увеличивает риск развития ССЗ, а при ОА мелких суставов кисти выявлен высокий риск развития ССЗ. Сделан вывод, что у женщин связь между ОА и ССЗ более значима, нежели у мужчин.

Этими же авторами оценена связь между ОА коленного сустава и АГ [17]. Проанализированы пациенты с ОА ($n=1930$) и без ОА ($n=1628$) с нормативными значениями артериального давления (АД). За период наблюдения подъем АД значимо ($p<0,0001$) чаще отмечался у пациентов с гонартрозом, чем без ОА. Установлено, что вероятность развития АГ при гонартрозе на 13% выше ($p=0,03$), нежели у лиц без него. Сходные данные получены при рентгенологическом исследовании больных гонартрозом и АГ на разных этапах обследования (12, 24, 36 и 48 мес) [18]. Авторами сделан вывод: более высокие показатели АД связаны с увеличением частоты рентгенологических признаков гонартроза.

Таким образом, в ряде исследований показана высокая коморбидность и взаимосвязь между ОА и АГ, ИБС, высоким ИМТ.

Патогенетические механизмы ОА

В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, которое ведет к повреждению хряща [19], запуская «цитокиновый шторм», гиперпродукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ18, фактора некроза опухоли α (ФНО α) [20]; сигнального каскада ядерного фактора каппа-В (NF- κ B); провоспалительных ферментов (С-реактивный белок — СРБ), фермента воспаления (циклооксигеназа 2 — ЦОГ-2) [21, 22]. Ожирение и атеросклероз относятся к хроническим воспалительным процессам с общими механизмами формирования и характеризуются активацией иммунной системы и эндотелия посредством ФНО α [23]. Циркулирующие моноциты «фикси-

руются» к поврежденному эндотелию и запускают провоспалительные медиаторы, ведущие к развитию атеросклероза.

Избыточная активность сигнального каскада NF-κB стимулирует развитие атеросклероза. Ингибирование NF-κB — основной механизм фармакологического действия ХС. Результаты экспериментальных исследований показали, что ингибирование NF-κB посредством ХС может замедлять формирование и рост атеросклеротических бляшек, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления [24].

А.С. Парцерняк и Ю.Ш. Халимов [25] измеряли биохимические показатели хронического воспаления у 71 пациента с ССЗ (средний возраст — 43,8±7,1 года). Ими выявлено, что у мужчин молодого и среднего возраста с ССЗ отмечено повышение титров СРБ, ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, что сопровождается снижением уровней ИЛ4 и ИЛ10. Это позволило сделать вывод, что у больных, страдающих ССЗ, наблюдался ускоренный темп старения с опережением биологического возраста более чем на 10 лет.

Современные принципы терапии ОА

Широкая распространенность ОА, увеличение числа лиц пожилого возраста в популяции существенно ограничивают возможность назначения традиционных лекарственных препаратов (ЛП), что требует дифференцированного подхода к назначению ЛП, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Традиционно назначаемые НПВП в минимально эффективных дозах и короткими курсами не всегда применимы в лечении хронической боли при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов, так как увеличивается риск развития нежелательных явлений. Терапия ОА сводится к уменьшению выраженности боли, сохранению хряща, и несомненный интерес представляют ЛП, сопоставимые по эффектам с НПВП, обладающими более безопасным профилем.

В качестве одного из перспективных направлений терапии ОА рассматривается длительное назначение структурно-модифицирующих ЛП, к которым относится хондроитина сульфата (ХС), обладающий высоким уровнем достоверности и убедительности рекомендаций применения (1А) [26]. Согласно новым клиническим рекомендациям Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020) [27], назначение ХС рекомендуется пациентам старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к приему НПВП. Клинические рекомендации международных сообществ 2019–2020 гг.: Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [28], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [29], Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [30], Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [31] — сфокусированы на применении структурно-модифицирующих ЛП, которые препятствуют прогрессированию структурных повреждений хряща и кости.

Алгоритм применения симптоматических препаратов замедленного типа действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), в частности ХС, составляет основу базового лечения (Шаг 1

в соответствии с рекомендациями ESCEO [28]). ЛП на основе фармацевтического ХС обладают оптимальным профилем эффективности и безопасности. Его назначают как в качестве препарата для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, особенно в случаях приема НПВП при кардиоваскулярных рисках. К ЛП, содержащим высокоочищенную фармацевтическую субстанцию ХС, относится Хондрогад® [32], производимый из субстанции CS-BIOACTIVE® (BIOIBERICA, S.A.U., Испания), получаемой из хрящевой ткани быка.

О.А. Громовой и соавт. [33] проведен сравнительный анализ профиля микроэлементного состава, содержания серы, хроматографического анализа и теста на общий белок шести различных хондропротекторов для инъекционного введения, содержащих ХС. Выявлено, что наибольшим содержанием ХС и оптимальным сульфатированием, оцененным по содержанию серы (при наименьшем содержании токсичных микроэлементов и белков), отличался экстракт, полученный из трахеи быка (препарат Хондрогад®).

Экспериментальные исследования

Ж. Nigro и соавт. [34] оценена роль ХС в матриксе стенок артерий: терапевтическая модуляция биохимического размера и сульфатирования ХС может уменьшить связывание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и предотвратить атеросклероз.

Анализ исследований стандартизированных экстрактов ХС свидетельствует об антикоагулянтных и антиагрегантных эффектах. Лечение ХС (1 г/кг в сутки внутривенно в течение 6 дней) мышей с ожирением уменьшало расширение покрытия пенных клеток в атероматозных бляшках на 62,5%, снижало концентрацию ИЛ1β в сыворотке крови на 70%, ФНОα — на 82%, хемокинов — на 25–35% [23]. Культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированных ФНОα, в присутствии ХС секретируют меньшее количество провоспалительных цитокинов. Это свидетельствует о том, что ХС снижает активацию сигнального пути ФНОα в эндотелиальных клетках и подавляет миграцию активированных моноцитов в зону воспаления эндотелиальных клеток [23].

ХС уменьшает инфильтрацию макрофагов в жировую ткань за счет снижения экспрессии адипоцитов и высвобождения моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, уменьшения воспаления в жировой ткани в ответ на провоспалительные стимулы (липополисахаридами) в условиях *in vivo* [35].

Профилактика тромбоэмболии при заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением, неизбежно приводит к дисфункции эндотелия и повышению риска образования тромбов. Антикоагулянтные свойства ХС зависят от молекулярной массы и сульфатирования цепей ХС. Более высокая степень сульфатирования ХС соответствует более выраженным антитромботическим эффектам [36].

Атеросклероз у кроликов с хроническим антиген-индуцированным артритом влиял на повреждение сосудов и на маркеры системного воспаления [37]. На фоне терапии ХС в крови выявлено меньшее содержание СРБ, в стенках сосудов — меньше белков, «привлекающих» моноциты. Как результат, моноциты синтезировали меньше ЦОГ-2. Утолщение стенок сосудов вследствие атеросклероза было меньшим, нежели в группе контроля.

Эффективность ХС при ОА и кардиоваскулярных рисках

D. Gregori и соавт. [38] проанализированы 47 рандомизированных клинических исследований (РКИ; $n=22\,037$; возраст — 55–70 лет), в которых оценивалась частота назначения разных ЛП (анальгетики, антиоксиданты, SYSADOA, НПВП и др.) в терапии боли при ОА. Использованы базы данных (на 31.08.2018 г.) MEDLINE, Scopus, EMBASE, Web of Science, Кокрейновского регистра РКИ по гонартрозу; длительность наблюдения — 1–4 года. Обнаружена связь между уменьшением боли и приемом НПВП и SYSADOA, однако статистически значимых различий с плацебо не получено. Напротив, установлена связь между замедлением прогрессирования сужения суставной щели и применением ХС [38].

И.Ю. Торшиным и соавт. [39] проведен метаанализ 8 РКИ ($n=771$, средний возраст — $53,6 \pm 6,2$ года) по применению ХС (Хондрогард®) 100 мг внутримышечно (в/м) первые три инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг в/м, через день, № 20–30 в комплексной терапии ОА. Подтверждена связь между применением ХС и снижением боли в сравнении с контролем по визуальной аналоговой шкале, индексу Лейкена, WOMAC. Нежелательные явления не отличались от таковых в контроле. Сделан вывод: Хондрогард® является эффективным и безопасным средством лечения ОА.

В исследовании Е.Ф. Евстратовой и соавт. [40] при двухмесячном в/м введении ХС (Хондрогард®) при ОА ($n=110$; средний возраст — $54,8 \pm 2,6$ года) уже на 10-й день уменьшилась боль в суставах. Нежелательных явлений, в отличие от НПВП, не отмечалось.

И.А. Золотовской и соавт. [41] дана оценка возможности применения ХС (Хондрогард®) в лечении ОА и неспецифической боли в нижней части спины у больных с высоким кардиоваскулярным риском ($АД \leq 139/89$ мм рт. ст.). Основная группа ($n=63$; средний возраст — 64,5 года) получала ХС в/м через день, первые три инъекции — по 1 мл (100 мг/мл), с 4-й инъекции — по 2 мл (200 мг) №30; группа контроля ($n=63$; средний возраст — 65 лет) — базовую терапию. Отме-

чено снижение боли более чем на 62%. На фоне приема ХС не отмечено изменений показателей плазменного звена гемостаза и скорости клубочковой фильтрации [41]. Ранее было показано [23], что на фоне высоких доз ХС регистрировалась более низкая частота ИБС.

Е.П. Шарповой и соавт. [7] проведено двухмесячное исследование пациентов ($n=70$; средний возраст — $62,0 \pm 6,46$ года) с гонартрозом II–III ст. и АГ (70%). Назначался ХС (Хондрогард®) по общепринятой схеме. Ни у одного из пациентов с АГ не отмечено повышения АД. Сходные результаты получены в другом исследовании с той же нозологической формой и схемой лечения [42].

Клинико-экономический анализ

И.В. Сарвилюной и соавт. [43] проведен сравнительный клинико-экономический анализ применения SYSADOA, содержащих ХС или влияющих на его биосинтез, при гонартрозе II ст. Из трех групп пациентов 1-я группа ($n=30$) получала ХС (Хондрогард®) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению — 25 инъекций, курс 50 дней; 2-я группа ($n=30$) — гликозаминогликан-пептидный комплекс, курс 44 дня; 3-я группа ($n=30$) — биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, курс 20 дней. Авторы пришли к выводу, что Хондрогард® является наиболее экономически целесообразным по соотношению показателя «затраты–эффективность» ($CER=9182$ ед., от англ. cost-effectiveness ratio) в лечении гонартроза II ст.

Заключение

Основные клинические эффекты ХС (Хондрогард®) — симптом-модифицирующий и болезнь-модифицирующий — продемонстрированы в ряде клинических наблюдений, РКИ и в метаанализе, свидетельствующем о максимальном классе доказательности (1A) в лечении ОА. Показаны эффективность и безопасность назначения Хондрогарда® пациентам с ОА и коморбидными ССЗ (АГ, атеросклероз). Продемонстрирован и обоснован потенциальный антиатеросклеротический эффект ХС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 (In Russ.)].
2. Портянникова ОО, Цвингер СМ, Говорин АВ и др. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105–111. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111 [Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, et al. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):105–111. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111 (In Russ.)].
3. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3–25. doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007
4. Yoshimura N, Nakamura K. Epidemiology of locomotive organ disorders and symptoms: an estimation using the population-based cohorts in Japan. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:68–73. doi: 10.1007/s12018-016-9211-7. Epub 2016 Jun 7.
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 (In Russ.)].
6. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АВ и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15–21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, et al. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 (In Russ.)].
7. Шарпова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидно-

- стью. *Фарматека*. 2017;7(340):46-51. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Naskina EA, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability and safety of chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee and comorbidity. *Farmateka = Pharmateca*. 2017;7(340):46-51 (In Russ.)].
8. Yoshimura N, Muraki S, Nakamura K, et al. Epidemiology of the locomotive syndrome: the research on osteoarthritis / osteoporosis against disability study 2005–2015. *Mod Rheumatol*. 2017 Jan;27(1):1-7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471
9. Дыдыкина ИС, Нурбаева КС, Коваленко ПС и др. От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. *ПМЖ*. 2020;(7):14-8. [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. *RMJ*. 2020;(7):14-8 (In Russ.)].
10. Wang X, Yao S, Wang M, et al. Multimorbidity among two million adults in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 13;17(10):3395. doi: 10.3390/ijerph17103395
11. Blümel JE, Carrillo-Larco RM, Vallejo MS, et al. Multimorbidity in a cohort of middle-aged women: risk factors and disease clustering. *Maturitas*. 2020 Jul;137:45-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.04.016. Epub 2020 May 4.
12. Lee KM, Chung CY, Sung KH, et al. Risk factors for osteoarthritis and contributing factors to current arthritic pain in South Korean older adults. *Yonsei Med J*. 2015 Jan;56(1):124-31. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.124
13. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7.
14. Xie Y, Zhou W, Zhong Z, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2):711-24. doi: 10.1007/s10067-020-05216-y. Epub 2020 Jul 23.
15. Wang H, Bai J, He B, et al. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016 Dec 22;6:39672. doi: 10.1038/srep39672
16. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Osteoarthritis increases the risk of cardiovascular disease: data from the Osteoarthritis Initiative. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(3):371-6. doi: 10.1007/s12603-017-0941-0
17. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Knee osteoarthritis and risk of hypertension: a longitudinal cohort study. *Rejuvenation Res*. 2018 Feb;21(1):15-21. doi: 10.1089/rej.2017.1917. Epub 2017 Nov 20.
18. Lo GH, McAlindon TE, Katz JN, et al. Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2017 Sep;36(9):2121-8. doi: 10.1007/s10067-017-3656-z. Epub 2017 Jun 1.
19. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and «Garbaging». *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Mar;28(3):199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005. Epub 2016 Oct 24.
20. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and antinflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Apr;64(2):111-26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3. Epub 2015 Dec 12.
21. Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: potential role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2376-85. doi: 10.1002/art.21199
22. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):790-806. doi: 10.1183/09031936.00229714. Epub 2015 Jan 22.
23. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245:82-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016
24. Лила АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043 [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043 (In Russ.)].
25. Парцерняк АС, Халимов ЮШ. Хроническое воспаление и преждевременное старение — два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;3(67):78-82. [Parcernyak AS, Khalimov YuSh. Chronic inflammation and premature aging — two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;3(67):78-82 (In Russ.)].
26. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮА. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuA. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 (In Russ.)].
27. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Доступно по ссылке: <https://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1033> (дата обращения 30.04.2021). [Klinicheskie rekomendacii MZ RF. «Hronicheskaya bol' u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta». 2020 [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Chronic pain in elderly and senile patients.» 2020]. Available from: <https://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1033> (accessed 30.04.2021) (In Russ.)].
28. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
29. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
30. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
31. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
32. Идентификационный номер Протокола КИ Минздрава РФ: КИ/1216-1. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма. Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 30.04.2021). [Identification number of the CI protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: KI/1216-1. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of the efficacy and safety of Chondrogard, solution for intramuscular injection 100 mg/ml (ZAO PharmFirma Sotex, Russia) in patients with gonarthrosis. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed

30.04.2021) (In Russ.)).

33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1):40–52. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1):50–62. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 (In Russ.)].
34. Nigro J, Ballinger ML, Survase S, et al. New approaches to regulating the chondroitin/dermatan sulfate glycosaminoglycan component of the vascular extracellular matrix. *Scient World J*. 2005 Jul 12;5:515–20. doi: 10.1100/tsw.2005.69
35. Stabler TV, Montell E, Verges J, et al. Chondroitin sulfate inhibits monocyte chemoattractant protein-1 release from 3T3-L1 adipocytes: a new treatment opportunity for obesity-related inflammation? *Biomarker Insights*. 2017;12:1–4. doi: 10.1177/1177271917726964
36. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2020;(7):44–8. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2020;(7):44–8 (In Russ.)].
37. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sanchez-Pernaute O, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008;154(4):843–51. doi: 10.1038/bjp.2008.113
38. Gregori D, Giacomelli G, Minto C, et al.

- Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis. *JAMA*. 2018;320(24):2564–79. doi: 10.1001/jama.2018.19319
39. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Мета-анализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399–410. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):399–410. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)].
40. Евстратова ЕФ, Васильева ЛВ, Никитин АВ и др. Дифференцированные подходы в терапии спондилоартроза, дугоотростчатых суставов, позвоночного столба и остеоартрита коленных суставов у больных с сопутствующей патологией органов пищеварения. *Тенденции развития науки и образования*. 2019;47(5):42–7. doi: 10.18411/lj-02-2019-99 [Evstratova EF, Vasileva LV, Nikitin AV, et al. Differentiated approaches in the treatment of spondyloarthritis, arc-chained joints, spinal column and osteoarthritis of the knee in patients with concomitant pathology of the digestive system. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in the Development of Science and Education*. 2019;47(5):42–7. doi: 10.18411/lj-02-2019-99 (In Russ.)].
41. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Покореннова ИЕ. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. *Журнал неврологии и психиатрии*

- им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):18–23. doi: 10.17116/jnevro201911908118 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Pokorennova IE. Therapy of nonspecific lower back pain in patients with high cardiovascular risk. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):18–23. doi: 10.17116/jnevro201911908118 (In Russ.)].
42. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;2(130):84–9. doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-84-89 [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. Differentiated approach to treatment of osteoarthritis in cardiovascular pathology. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;2(130):84–9. doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-84-89 (In Russ.)].
43. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(4):255–66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255–266 [Sarvilina IV, Galustyan AN, Hadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(4):255–66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255–266 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.03.2021/10.05.2021/15.05.2021

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.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Шавловский Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>

Юхновская Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0928-2054>

Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений

Старчина Ю.А., Захаров В.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, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

С увеличением продолжительности жизни в популяции увеличивается доля людей с когнитивными нарушениями (КН). В фокусе внимания современной неврологии находятся более легкие формы КН: умеренные, легкие и субъективные КН, более перспективные в отношении успешности терапии и замедления их прогрессирования. Возраст является основным фактором риска развития КН, распространенность которых в общей популяции лиц старше 65 лет достигает 10–15%. Основную роль в развитии КН играют болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания, смешанный сосудисто-нейродегенеративный процесс и другие виды нейродегенеративных заболеваний, причем некоторые патофизиологические процессы являются для них общими. Ведущую роль в лечении додементных стадий КН играет коррекция сосудистых факторов риска. Анализируются возможности применения нимодипина в терапии КН.

Ключевые слова: деменция; недементные когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; легкие когнитивные нарушения; субъективные когнитивные нарушения; профилактика; лечение; нимодипин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124

Severity and treatment of cognitive impairment

Starchina Yu.A., Zakharov V.V.

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

With an increase in life expectancy in the population, the proportion of people with cognitive impairment (CI) increases. Modern neurology focuses on the milder forms of CI: moderate, mild, and subjective CI, which are more promising in terms of successful treatment and slowing down their progression. Age is the leading risk factor for CI, the prevalence of which in the general population of people aged over 65 years reaches 10–15%. The primary role in CI development is played by Alzheimer's disease, cerebrovascular diseases, mixed vascular-neurodegenerative process, and other types of neurodegenerative diseases, and all of them share some pathophysiological mechanisms. Correction of vascular risk factors plays a leading role in the treatment of pre-dementia stages of CI. The possibilities of using nimodipine in the therapy of CI are analyzed.

Keywords: dementia; cognitive impairment without dementia; mild cognitive impairment; near-moderate cognitive decline; subjective cognitive impairment; prevention; treatment; nimodipine.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124

Эпидемиология когнитивных нарушений

Пожилым возрастом является самым сильным фактором риска (ФР) развития когнитивных нарушений (КН). Таким образом, с увеличением продолжительности жизни число людей с деменцией в мире будет неуклонно нарастать. Во всем мире около 47 млн человек живут с деменцией, к 2050 г. их число увеличится почти в три раза и составит приблизительно 131 млн человек [1]. Распространенность умеренных КН (УКН), по данным многочисленных международных исследований, у лиц старше 60 лет варьирует от 12 до 18% [2–4]. Распространенность УКН также увеличивается с возрастом: с 10% в возрасте 70–79 лет до 25% у тех, кому 80–89 лет [5]. Сопутствующая соматическая патология является для пожилых людей с КН скорее правилом, чем исключением [1, 6, 7], и при ряде заболеваний КН могут быть ранним и ведущим клиническим синдромом. Наличие КН затрудняет лечение

соматической патологии, поскольку они способствуют снижению приверженности пациента лечению. В России, по данным эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ, проведенного в 2004–2005 гг., распространенность КН среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов из 33 городов составила 73%, в том числе субъективные КН (СКН) – 14%, легкие (ЛКН) и умеренные КН (УКН) – 44%, деменция – 25% [8]. В исследовании были проведены наиболее простые скрининговые тесты, чувствительные только к выраженным КН, поэтому распространенность более легких форм КН может быть значительно более высокой.

Деменция

Деменция – синдром выраженного мультифункционального нарушения когнитивных функций, влияющий на память, мышление, поведение, способность выполнять по-

вседневные действия, социальную активность и значительно нарушающий качество жизни как пациента, так и его родственников. Деменция нарушает нормальное функционирование пациента и сопровождается утратой его независимости в повседневной жизни, социальной, профессиональной и бытовой дезадаптацией, необходимостью в постороннем уходе [9]. Основными причинами развития деменции служат болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярная патология, смешанный сосудисто-нейродегенеративный процесс, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция. Деменция связана с высокой финансовой нагрузкой на службы здравоохранения во всем мире: текущие глобальные расходы, связанные с деменцией, оцениваются более чем в 600 млрд долл. США в год [10]. В основе патофизиологии деменции лежат многочисленные патоморфологические процессы, включая нейродегенеративные и сосудистые заболевания [11]. Все патофизиологические варианты деменции имеют общие молекулярные механизмы, лежащие в основе их развития и прогрессирования: гипоксия, окислительный стресс, нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, нейродегенерация, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушение кальциевого гомеостаза [11]. В настоящий момент деменция — это неизлечимое заболевание, для которого доступна лишь симптоматическая фармакотерапия. Клиническая манифестация КН происходит через несколько десятков лет после дебюта патоморфологических изменений в головном мозге, поэтому более перспективно раннее выявление и лечение более легких форм КН (недементных, или додементных, КН), которые при выборе оптимальной терапевтической стратегии могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать.

Умеренные КН

УКН — полиэтиологический синдром нарушения памяти и/или других когнитивных функций, не приводящий к социальной, бытовой или профессиональной дезадаптации. Сам пациент или его родственники предъявляют жалобы на снижение когнитивных функций, и эти жалобы подтверждаются результатами нейропсихологических тестов, отличающимися от возрастной нормы. При этом УКН не приводят к существенным ограничениям в повседневной деятельности пациента и не ограничивают его независимость, хотя освоение новых сложных интеллектуальных навыков может быть затруднительным или невозможным.

Термин УКН (англ. *mild cognitive impairment*, МСИ) и диагностические критерии были предложены в 1997 г. R. Petersen [12, 13]. Выделяют четыре клинических варианта синдрома УКН: монофункциональный тип, при котором нарушается преимущественно какая-либо одна сфера когнитивной деятельности (амнестический подтип, с преимущественным нарушением памяти, и неамнестический — с нарушением другого когнитивного домена), и полифункциональный тип, при котором вовлекаются сразу несколько когнитивных доменов (с нарушениями памяти и без нарушений памяти) [14–16]. Амнестический монофункциональный вариант предположительно связан с дебютом БА [16], амнестический полифункциональный — с дебютом БА, сосудистой деменции или с депрессией. Неамнестическая форма может быть связана с цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, фронто-темпоральной деменцией, атипичной БА или не иметь конкретной патологи-

ческой основы. Прогрессирование УКН до стадии деменции происходит со скоростью примерно 10–15% в год и 50–70% за 5 лет [15, 16]. ФР более быстрого прогрессирования являются более старший возраст, низкий уровень образования, атрофия гиппокампа и обнаружение отложений амилоида при проведении позитронно-эмиссионной томографии, носительство генотипа АПОЕ4, значительное сосудистое поражение головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, наличие коморбидных заболеваний, семейный анамнез деменции [15, 16]. При коррекции сопутствующих ФР (особенно сердечно-сосудистых заболеваний) течение синдрома УКН может оставаться стабильным в течение многих лет.

Легкие КН

У некоторых пациентов с жалобами на нарушение памяти и концентрации внимания при нейропсихологическом тестировании выявляются отдельные симптомы когнитивного снижения преимущественно нейродинамического характера (снижение скорости реакции, брадифения, трудности концентрации внимания и избыточная отвлекаемость, повышенная чувствительность к интерферирующим воздействиям), которые не формируют пока четко очерченного синдрома УКН. Подобные КН считаются ЛКН, концепция выделения которых была предложена в 2005 г. академиком Н.Н. Яхно [17]. Отдельные когнитивные симптомы могут флюктуировать, не вызывают затруднений в повседневной жизни, в том числе в сложных видах профессиональной и социально-бытовой активности, но вызывают беспокойство со стороны пациента и подтверждаются отклонением отдельных, наиболее чувствительных, нейропсихологических тестов от возрастной нормы [14, 15, 17].

Субъективные КН

СКН, или субъективное снижение познавательных функций, считаются самой ранней стадией КН, при которой, помимо жалоб когнитивного характера, у пациентов не выявляется изменений ни в одном, даже самом чувствительном, нейропсихологическом тесте; тем не менее проблема может быть весьма актуальна для самого пациента, хотя и незаметна для окружающих. О субъективных проблемах с памятью заявляют 43% лиц в возрасте от 65 до 74 лет, в то время как распространенность деменции в этой возрастной группе является низкой — менее 2,5% [18, 19]. СКН могут включать вариации нормальных когнитивных функций, КН при соматической патологии, эмоциональные расстройства (прежде всего, депрессию), последствия психосоциального стресса в повседневной жизни и собственно пациентов в начальной стадии эволюции КН [20]. Тем не менее обнаруживаются ассоциации СКН с био- и нейровизуализационными маркерами БА: атрофией и гипометаболизмом серого вещества [21, 22] и отложением бета-амилоида [23, 24], в отсутствие объективной когнитивной дисфункции или депрессии. Прогрессирование СКН до УКН происходит значительно медленнее, чем УКН до деменции, и наблюдается у 9% до УКН и у 5% пациентов до деменции на протяжении 6 лет [25]. Оставались когнитивно стабильными на протяжении всего периода наблюдения 86% пациентов, что свидетельствует о неврологической «доброкачественности» СКН [25], при этом хронический стресс и симптомы депрессии выявлялись среди этой популяции пациентов в два раза чаще, чем при УКН [26], что требует тщательной дифференциальной диагностики.

Лечение и профилактика

В лечении КН любой степени тяжести доказана важная роль коррекции всех сосудистых ФР, включая антигипертензивную терапию, прием статинов при гиперлипидемии, антитромбоцитарных препаратов после инфаркта миокарда и инсульта, непрямых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, контроль сахара крови при сахарном диабете [27–31]. Из всех ФР наиболее значительный эффект оказывает лечение артериальной гипертензии. Пациентам с КН любой степени тяжести необходима своевременная коррекция нарушений слуха и зрения (консультация сурдолога, подбор слухового аппарата, операции по поводу катаракты и подбор очков), поскольку ограничение сенсорной стимуляции способствует быстрому прогрессированию КН вплоть до деменции [32–35]. Доказано положительное воздействие умеренной физической нагрузки в середине жизни (выполнение упражнений минимум 20 мин три раза в неделю при частоте пульса 80% от максимальной для данного возраста, если нет противопоказаний), сохранение длительной (желательно – пожизненной) интеллектуальной и социальной активности для профилактики развития и прогрессирования КН [31]. Особенно эффективно сочетание интеллектуальной деятельности с физическими нагрузками и социализацией в группе: занятия йогой, медитация, танцы, пение, театральные кружки, занятия хобби и ремеслами [31, 36–38], поскольку социальная изоляция является доказанным ФР развития КН. Освоение компьютера (минимум 1,5 ч в неделю) является одним из самых эффективных направлений интеллектуального стимулирования [31]. Изменение рациона питания в сторону приверженности средиземноморской диете или MIND-диете (комбинация принципов средиземноморской диеты и DASH-диеты для лечения артериальной гипертензии) показано для профилактики развития и прогрессирования КН любой степени тяжести [39].

Для пациентов с начальными стадиями КН важны достаточная продолжительность и хорошее качество сна, так как во время сна происходит консолидация знаний, полученных в течение дня. Нарушения сна (инсомния, апноэ сна, изменения продолжительности, фрагментация сна) являются независимыми предикторами развития КН и возникают задолго до их манифестации [40, 41]. Апноэ сна вызывает гипоксию структур головного мозга, наиболее чувствителен к которой гиппокамп [41].

Особое внимание следует уделять выявлению и лечению эмоциональных нарушений, с учетом их высокой распространенности среди пожилых людей (примерно 15%) и негативного влияния на когнитивные функции. Депрессия является доказанным ФР развития БА и ФР прогрессирования УКН до деменции [42]; кроме того, сама депрессия сопровождается когнитивной дисфункцией, которая регрессирует при успешном лечении эмоциональных расстройств. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют об эпидемиологической ассоциации: риск развития БА и деменции увеличивается на 50% у пациентов, имеющих депрессию в начале исследования [43]. Во время 17-летнего последующего периода наблюдения у 21,6% участников, которые имели депрессию в начале исследования, развилась деменция, по сравнению с 16,6% тех, кто не имел эмоциональных нарушений. В другом исследовании было отмечено, что лишь один эпизод депрессии в анамнезе увеличивал риск развития деменции на 87–92%, тогда два или более эпизода

увеличивали риск почти в два раза (но не влияли на риск развития УКН) [44]. При выборе антидепрессантов следует отдавать предпочтение современным антидепрессантам из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, поскольку трициклические антидепрессанты обладают рядом неблагоприятных побочных эффектов вследствие холинолитических свойств и могут усугублять степень КН.

На степень тяжести и скорость прогрессирования КН могут оказывать влияние соматические и дисметаболические расстройства, поэтому следует проводить коррекцию дефицита гормонов щитовидной железы, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, витамина D, гипергомоцистеинемии, дисметаболических нарушений при сахарном диабете, почечной и печеночной недостаточности. Обобщенные данные современных исследований свидетельствуют, что примерно 35% риска развития деменции могут быть полностью скорректированы [31].

В настоящий момент предполагается, что наибольший профилактический эффект может быть достигнут путем мультитаргетного воздействия (включая физическую активность, рациональное питание, сосудистые ФР, когнитивный тренинг), как показало рандомизированное контролируемое исследование FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) [31, 45]. Вошедшие в него 1260 участников в возрасте от 60 до 77 лет не имели существенных КН, но обладали несколькими ФР их развития. В группе вмешательства программа была сосредоточена на четырех основных областях: физические упражнения, рекомендации по питанию, когнитивный тренинг и управление метаболическими и сосудистыми ФР на основе Национальных руководящих принципов (регулярные измерения АД, массы тела, индекса массы тела, окружности талии), а также рекомендации по изменению образа жизни. Через 2 года в группе вмешательства было отмечено статистически значимое улучшение на 25% общего когнитивного z-балла (глобального показателя когнитивных функций) по сравнению с контрольной группой. Преимущество было особенно заметно в областях скорости обработки информации и управляющих функций.

Стратегия выбора фармакотерапии КН определяется степенью их тяжести. Основным постулат, которым руководствуются клиницисты при выборе лекарственного препарата для лечения деменции, – пациента с деменцией нельзя вылечить, но процесс ухудшения когнитивных функций можно замедлить [30, 31]. При деменции различной этиологии (БА, сосудистая и смешанная деменция, деменция с тельцами Леви) рекомендован прием только ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин), увеличивающих содержание ацетилхолина в головном мозге, и неконкурентного антагониста N-метил-D-аспартат-(NMDA-) рецепторов мемантина [31]. Особенно хорошо реагируют на прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы пациенты с БА, деменцией с тельцами Леви и деменцией при болезни Паркинсона, лечение следует продолжать даже на поздних стадиях заболевания [30, 31]. Мемантин одобрен для лечения умеренной и тяжелой деменции. Считается, что он обладает нейропротекторным действием, предотвращая патологическую гиперактивацию NMDA-рецепторов. Было показано, что его прием малоэффективен при легкой форме БА [46]. Есть некоторые доказательства того, что он может быть эффективен при сосудистой деменции и деменции с тельцами Леви; эффективность при лобно-височной деменции сомнительна [47]. Частая клини-

ческая практика — сочетание приема мемантина и ингибитора холинэстеразы при умеренной и тяжелой БА, хотя убедительных доказательств, подтверждающих дополнительную пользу такой комбинации, не существует [30, 31, 48].

Тем не менее, по данным многочисленных исследований, на этапе недементных КН указанные препараты недостаточно эффективны и их прием не замедляет прогрессирование УКН до деменции [49–52]. Одно из первых исследований, в котором изучалось влияние донепезила и высоких доз витамина Е при амнестическом типе УКН, показало, что донепезил может быть эффективным в отношении замедления скорости прогрессирования КН у всех пациентов с амнестическим вариантом УКН и носительством APOE4 в течение первого и, возможно, второго года, однако по окончании периода лечения в 36 мес результат был негативным [52].

Применение нимодипина

Поскольку четких рекомендаций по фармакотерапии недементных форм КН не существует, при лечении СКН, ЛКН и УКН традиционно используются вазоактивные, нейрометаболические и нейропротективные препараты патогенетического действия. Один из универсальных механизмов, лежащих в основе патогенеза КН любой этиологии, — патологическое увеличение концентрации ионов кальция во внутриклеточной среде. Кальций играет важную роль в регуляции функций мозга (нейропластичности, метаболизма глюкозы, синтеза и высвобождения нейромедиаторов, аксонального транспорта). Ионы кальция являются посредниками, связывающими возбуждение мембраны с последующими внутриклеточными молекулярными реакциями. Увеличение концентрации ионов кальция делает нейроны более чувствительными к гипоксии, уменьшает их нейропластичность и способствует их преждевременной гибели. Одним из наиболее характерных для старения мозга феноменов является увеличение параметров кальциевого тока, связанное с повышением числа активных дигидропиридиновых кальциевых каналов в результате сдвигов в фосфолипидном составе нейрональных мембран [53–57]. Результатом этого служит увеличение концентрации свободного цитозольного Ca^{2+} . Избыточный кальциевый ток, направленный внутрь нейронов, своеобразная перегрузка нейронов кальцием в настоящее время рассматриваются как важные механизмы старения мозга, в частности дегенерации нейронов и развития возраст-зависимой патологии.

Одним из препаратов группы дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов является нимодипин (Нимопин). Этот препарат блокирует изопропиловые кальциевые каналы, составляющие около 30% всех кальциевых каналов нейронов [53–57]; он обладает липофильными свойствами, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и достигает высокой концентрации в цереброспинальной жидкости [58]. Его основное действие заключается в связывании с рецепторами L-типа и уменьшении количества открытых каналов, пропускающих ионы кальция через клеточную мембрану, тем самым ограничивая приток ионов кальция в клетки. Нимодипин также оказывает сосудорасширяющее действие на артериолы и тем самым способствует улучшению церебральной перфузии [53–57].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ингибирование поступления кальция защищает нейроны от целого ряда повреждающих воздействий, и это свидетельствует о нейропротекторном потенциале нимодипина, особенно

при ишемически-гипоксических процессах. Учитывая повышенную чувствительность к колебаниям уровня кальция нейронов при старении [59] и способность нимодипина уменьшать возрастные изменения кальциевого гомеостаза в нейронах [60, 61], блокада его поступления в клетки как тип фармакологического воздействия будет актуальна в терапии возраст-ассоциированных процессов. Плотность локусов связывания нимодипина особенно высока в гиппокампе, хвостом ядра, зубчатой извилине и коре головного мозга — структурах, отвечающих за процессы обучения и памяти [53–56]. В отличие от других блокаторов кальциевых каналов, нимодипин оказывает антивазоконстрикторное и противоишемическое действие, главным образом в головном мозге, при низких дозах, наиболее активно воздействуя на артериолы малого диаметра, определяющие регионарный кровоток. Также он может модулировать другие кальций-зависимые процессы, такие как высвобождение ацетилхолина, что потенциально способствует улучшению функций памяти при БА [54].

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что нимодипин может улучшить неврологическое восстановление и снизить смертность, по сравнению с терапией декстранами или плацебо у пациентов с инсультом [53]. Тем не менее основное применение антагонистов кальциевых каналов лежит в области терапии КН, как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза [54]. Экспериментальные данные, полученные на животных (крысы с моделью БА), свидетельствуют, что лечение нимодипином способствовало уменьшению стресса эндоплазматического ретикулума в энторинальной коре, связанного с амилоидопатией, и улучшало оперативную память [57]. Метаанализ 14 исследований, основанный на фактических данных более чем 3000 пациентов, показал, что нимодипин (90 мг/сут, 12–26 нед терапии) улучшает когнитивные функции при сосудистой деменции, деменции при БА и смешанной деменции и при этом обладает хорошей переносимостью [54, 56]. Помимо вазоактивного, нимодипин обладает еще и нейропротективным действием, благоприятно влияя на нейропластичность [53, 54, 56], что выражается в улучшении способности к обучению. Длительный прием нимодипина способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений, в том числе при возрастном снижении памяти, УКН и деменции [55].

Нимодипин обладает хорошей переносимостью, побочные эффекты в виде головокружения, гипотензии, головной боли, общей слабости, диспепсии отмечаются менее чем в 10% случаев. Стандартная доза, которая использовалась в большинстве клинических исследований и рекомендуется к назначению в амбулаторной клинической практике, — 90 мг (три таблетки) в сутки. Следует отметить, что в большинство клинических исследований по изучению эффективности нимодипина включались пациенты с деменцией [54]; таким образом, он может быть использован в комбинированной терапии (с ингибиторами центральной ацетилхолинэстеразы или мемантином), что позволит оказывать влияние сразу на несколько патологических процессов — дефицит ацетилхолина, избыточную активность глутамата и аспартата и увеличение концентрации ионов кальция. В России таблетированный нимодипин представлен препаратом Нимопин. Лечение Нимопином в составе комбинированной терапии с противодементными препаратами тяжелых КН и в виде монотерапии при более легких стадиях КН способствует улучшению когнитивных функций и замедлению прогрессирования КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review. *JAMA*. 2019 Oct 22;322(16):1589-99. doi: 10.1001/jama.2019.4782
2. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007 May 29;68(22):1909-16. doi: 10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d
3. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Aug;18(8):674-83. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f
4. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1594-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8
5. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):58-69. doi: 10.1159/000115751. Epub 2008 Feb 7.
6. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):406-13. doi: 10.1002/ana.21208
7. White L, Petrovitch H, Hardman J, et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Nov;977:9-23. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04794.x
8. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал*. 2006;(11):27-32. [Zakharov VV. All-Russian Research Program for Epidemiology and Therapy of Cognitive Disorders in Old Age («Prometheus»). *Neurologicheskiy zhurnal*. 2006;(11):27-32 (In Russ.)].
9. American Psychiatric Association. Neurocognitive disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. Ch. 20.
10. World Health Organization: Dementia: A Public Health Priority; 2012.
11. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan;36(1):172-86. doi: 10.1038/jcbfm.2015.164
12. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
13. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, et al. Mild cognitive impairment: 10 years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266
14. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва; 2014. 192 с.
- [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive Disorders]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
15. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2012;(2):16-21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya i psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16-21. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376 (In Russ.)].
16. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313
17. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(Прил. 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):4-12 (In Russ.)].
18. Bassett SS, Folstein MF. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Apr-Jun 1993;6(2):105-11. doi: 10.1177/089198879300600207
19. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1405-12. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61570-6. Epub 2013 Jul 17.
20. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
21. Striepens N, Scheef L, Wind A, et al. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(1):75-81. doi: 10.1159/000264630. Epub 2010 Jan 28.
22. Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15;63(6):609-18. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030. Epub 2007 Aug 27.
23. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: A Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012 Feb;69(2):223-9. doi: 10.1001/archneurol.2011.666
24. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012 Oct;50(12):2880-6. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011. Epub 2012 Aug 23.
25. Hessen E, Eckerström M, Nordlund A, et al. Subjective Cognitive Impairment Is a Predominantly Benign Condition in Memory Clinic Patients Followed for 6 Years: The Gothenburg-Oslo MCI Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017 Feb 2;7(1):1-14. doi: 10.1159/000454676. eCollection Jan-Apr 2017.
26. Eckerström M, Berg AI, Nordlund A, et al. High Prevalence of Stress and Low Prevalence of Alzheimer Disease CSF Biomarkers in a Clinical Sample with Subjective Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;42(1-2):93-105. doi: 10.1159/000448326. Epub 2016 Sep 9.
27. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Яхно НН. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. *Неврологический журнал*. 2007;(1):46-51. [Parfenov VA, Starchina YuA, Yakhno NN. Eprosartan (Teveten) in the prevention of recurrent stroke and cognitive impairment. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2007;(1):46-51 (In Russ.)].
28. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.)].
29. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
30. Van de Glind EMM, van Enst WA, van Munster BC, et al. Pharmacological Treatment of Dementia: A Scoping Review of Systematic Reviews. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(3-4):211-28. doi: 10.1159/000353892. Epub 2013 Aug 12.
31. Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. 2019 Apr;39(2):167-78. doi: 10.1055/s-0039-1683408. Epub 2019 Mar 29.
32. Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, et al. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Oct;63(10):2099-104. doi: 10.1111/jgs.13649
33. Uchida Y, Nishita Y, Tange C, Sugiura S. The Longitudinal Impact of Hearing Impairment on Cognition Differs According to Cognitive Domain. *Front Aging Neurosci*. 2016 Aug 22;8:201. doi: 10.3389/fnagi.2016.00201. eCollection 2016.
34. Fritze T, Teipel S, Ovari A, et al. Hearing Impairment Affects Dementia Incidence. An Analysis Based on Longitudinal Health Claims Data in Germany. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0156876. doi: 10.1371/journal.pone.0156876. eCollection 2016.
35. Jefferis JM, Mosimann UP, Clarke MP. Cataract and Cognitive Impairment: A Review of the Literature. *Br J Ophthalmol*. 2011 Jan;95(1):17-23. doi: 10.1136/bjo.2009.165902. Epub 2010 Aug 31.
36. Roberts RO, Cha RH, Mielke MM, et al. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older. *Neurology*. 2015 May 5;84(18):1854-61. doi: 10.1212/WNL.0000000000001537. Epub 2015 Apr 8.

37. Anel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jan;63(1):62-6. doi: 10.1093/gerona/63.1.62
38. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, et al. Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. *Mayo Clin Proc*. 2011 Sep;86(9):876-84. doi: 10.4065/mcp.2011.0252
39. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Epub 2015 Feb 11.
40. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-Disordered Breathing, Hypoxia, and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women. *JAMA*. 2011 Aug 10;306(6):613-9. doi: 10.1001/jama.2011.1115
41. Chang WP, Liu ME, Chang WC. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One*. 2013 Oct 24;8(10):e78655. doi: 10.1371/journal.pone.0078655. eCollection 2013.
42. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015 Apr;172(4):323-34. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070878. Epub 2015 Feb 20.
43. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):35-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62138
44. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):27-34. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62124
45. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
46. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub5
47. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al; 11018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0. Epub 2010 Aug 20.
48. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0. Epub 2010 Aug 20.
49. Diniz BS, Pinto JA, Gonzaga MCG. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;259(4):248-56. doi: 10.1007/s00406-008-0864-1. Epub 2009 Feb 17.
50. Russ TC. Cholinesterase Inhibitors Should Not Be Prescribed for Mild Cognitive Impairment. *Evid Based Med*. 2014 Jun;19(3):101. doi: 10.1136/eb-2013-101687. Epub 2014 Jan 30.
51. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2024-35. doi: 10.1212/01.wnl.0000303815.69777.26. Epub 2008 Mar 5.
52. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2379-88. doi: 10.1056/NEJMoa050151. Epub 2005 Apr 13.
53. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies. *Clin Exper Hypertens*. 2008 Nov;30(8):744-66. doi: 10.1080/10641960802580232
54. Lopez-Arrieta J, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD000147. doi: 10.1002/14651858.CD000147
55. Knopman DS. Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease. In: Petersen RC, ed. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2003. P. 243-58.
56. Lopez-Arrieta J. Nimodipine. In: Qizilbash N et al, eds. *Evidence-Based Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Science; 2002. P. 537-40.
57. Ghanbari-Maman A, Ghasemian-Roudsari F, Aliakbari S, et al. Calcium Channel Blockade Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress in the Hippocampus Induced by Amyloidopathy in the Entorhinal Cortex. *Iran J Pharm Res*. Summer 2019;18(3):1466-76. doi: 10.22037/ijpr.2019.111532.13216
58. Wang P, Wang Y, Feng T, et al. Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of nimodipine in preventing cognitive impairment in ischemic cerebrovascular events (NICE). *BMC Neurol*. 2012 Sep 5;12:88. doi: 10.1186/1471-2377-12-88
59. Ferszt R, Kanowski S. Nimodipine in the treatment of dementia. *Drugs Today*. 1998 Sep;34(9):767-76. doi: 10.1358/dot.1998.34.9.485275
60. Avery RB, Johnson D. Multiple channel types contribute to the low-voltage-activated calcium current in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *J Neurosci*. 1996 Sep 15;16(18):5567-82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-18-05567.1996
61. Campbell LW, Hao SY, Thibault O, et al. Aging changes in voltage-gated calcium currents in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci*. 1996 Oct 1;16(19):6286-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-19-06286.1996

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.04.2021/21.05.2021/24.05/2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by ESKO PHARMA. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

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

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Нарушения сна при острой и хронической боли

Полуэктов М.Г., Головатюк А.О.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Боль рассматривается в качестве одной из ведущих причин снижения качества жизни. При появлении болевых синдромов у человека могут возникать не только неприятные сенсорные ощущения, но и сопутствующие расстройства, которые сами по себе могут приводить к усугублению боли, в том числе нарушения сна.

На экспериментальных моделях показано, что усиление болевых ощущений при сокращении времени сна обусловлено дисфункцией опиоидергической, серотонинергической, норадренергической и дофаминергической антиноцицептивных систем. В клинической практике к сокращению времени сна приводит инсомния — наиболее частое из расстройств сна. При болевых синдромах инсомния встречается у 53–90% пациентов (для сравнения: в общей популяции — у 7,4%).

В лечении инсомнии используют нефармакологический (когнитивно-поведенческая терапия) и фармакологический подходы. Некоторые лекарственные препараты (амитриптилин, мirtазапин, trazодон, габапентин, прегабалин) обладают как снотворным, так и противоболевым действием, что позволяет использовать их при болевых синдромах с нарушением сна.

Показано, что коррекция нарушений сна позволяет уменьшить выраженность и частоту боли.

Ключевые слова: сон; боль; инсомния; антиноцицептивная система; когнитивно-поведенческая терапия инсомнии.

Контакты: Михаил Гурьевич Полуэктов; polouekt@mail.ru

Для ссылки: Полуэктов МГ, Головатюк АО. Нарушения сна при острой и хронической боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-125-130

Sleep disorders in acute and chronic pain

Poluektov M.G., Golovatyuk A.O.

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 St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Pain is one of the leading causes of decline in quality of life. When pain syndromes occur, a person may experience unpleasant sensory sensations and concomitant disorders, which can lead to pain aggravation and sleep disturbances.

According to experimental studies, increased pain sensation with reduced sleep duration occurs due to opioid, serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic antinociceptive systems dysfunction. In clinical practice, a reduction in sleep duration is usually associated with insomnia, which is the most common sleep disorder. In pain syndromes, insomnia occurs in 53–90% of patients (for comparison: in the general population — in 7.4%).

Non-pharmacological (cognitive-behavioral therapy) and pharmacological approaches are used in insomnia treatment. Some medications (amitriptyline, mirtazapine, trazodone, gabapentin, pregabalin) have both hypnotic and analgesic effects, which allows to use them for pain syndromes with sleep disturbances.

It has been shown that the correction of sleep disorders can reduce the severity and frequency of pain.

Keywords: sleep; pain; insomnia; antinociceptive system; cognitive-behavioral therapy of insomnia.

Contact: Mikhail Gur'evich Poluektov; polouekt@mail.ru

For reference: Poluektov MG, Golovatyuk AO. Sleep disorders in acute and chronic pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-125-130

Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определяет боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей либо описанное в рамках такого повреждения [1]. **Классификация болевого синдрома**, представленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предусматривает разделение боли по анатомическому, этиологическому, временному и патофизиологическим признакам [2]. Согласно этой классификации, **анатомический признак**

отражает локализацию боли; **этиологический признак** разделяет болевые синдромы по причинам возникновения, которые могут заключаться в острой травме или повреждении тканей, а также в заболеваниях, одним из проявлений которых может быть боль (диабетическая полиневропатия, онкологические заболевания и т.д.); **временной признак** рассматривает боль с точки зрения продолжительности течения болевого синдрома (острая боль длится <3–6 мес; хроническая боль — свыше 6 мес; эпизодическая боль — это рецидивирующая однотипная боль; прорывная боль харак-

теризуется резким усилением базовой боли без провоцирующих факторов; инцидентная боль характеризуется вызовом определенного паттерна боли определенным движением; боль конца дозы возникает при падении в крови уровня эффективного анальгетического препарата ниже уровня эффективной дозы); *патофизиологически* боль подразделяется на ноцицептивную, невропатическую и функциональную [3].

На протяжении длительного времени болевые синдромы остаются одной из ведущих причин как нетрудоспособности, так и числа лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья. Согласно данным глобального исследования бремени болезней, боль внизу спины занимает 7-е место по показателю, характеризующему преждевременную смерть от болезни или стойкое нарушение трудоспособности вследствие болезни, среди прочих распространенных причин, таких как ишемическая болезнь сердца, инфекции нижних дыхательных путей, инсульты, ВИЧ/СПИД и пр. При этом при анализе числа лет, прожитых с нарушением здоровья, ведущей причиной являлась боль внизу спины, боль в шейном отделе занимает 4-е место в данном рейтинге, а другие скелетно-мышечные заболевания, многие из которых сопровождаются болью, заняли 10-е место [4]. Данная статистика актуальна как для всего мира в целом, так и для Российской Федерации.

Роль нарушения сна при боли

Как было продемонстрировано в исследованиях, посвященных послеоперационным болевым синдромам, при наличии у пациентов расстройств сна эти состояния протекали тяжелее: интенсивность боли у них была выше, такие пациенты чаще были вынуждены прибегать к применению обезболивающих препаратов (из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, наркотических анальгетиков), а также были более склонны к хронизации и катастрофизации своих болевых синдромов [5, 6].

При этом среди факторов риска, которые могут играть ключевую роль при переходе острых болевых синдромов в хронические, выделяют следующие (в порядке уменьшения их значимости): недостаток сна, снижение уровня концентрации внимания, снижение подвижности, астения, тревога, депрессия, сложные взаимоотношения с близкими, зависимость от обезболивающих, снижение уровня иммунитета, проблемы с посещением работы, невозможность работы в одном месте на протяжении длительного времени, финансовые трудности [7]. Основной вывод авторов данного исследования — то, что наличие у пациентов с болью нарушение сна является первоочередным фактором риска хронизации болевого синдрома. Можно предположить, что полноценный сон обладает протективным действием в отношении болевого синдрома, т. е. антиноцицептивными свойствами.

Для лучшего понимания возможных механизмов такого действия сна необходимо обратиться к основным процессам, происходящим в этом состоянии.

Влияние сна на антиноцицепцию

По определению, сон представляет собой повторяющееся состояние, характеризующееся измененным сознанием, пониженной чувствительностью к внешним стимулам, а также сниженной мышечной активностью. В широком смысле сон служит для поддержания гомеостаза и опти-

мизации функций различных физиологических систем организма [8]. Внутри самого сна выделяют два состояния: фазу медленного (медленноволнового) и быстрого (с быстрыми движениями глаз) сна.

Согласно современным представлениям о патофизиологии болевых синдромов, за возникновение ощущения боли отвечает ноцицептивная система человека, в то время как оппонирующая ей антиноцицептивная система нацелена на избавление организма от изнуряющих неприятных ощущений боли. В состав антиноцицептивной входят несколько ключевых систем, наиболее активно принимающих участие в естественной анальгезии: опиоидергическая, дофаминергическая, норадренергическая и серотонинергическая системы головного мозга [9]. Накапливаются данные о том, что адекватное функционирование данных систем тесно связано с качеством ночного сна.

Ведущую роль в антиноцицепции играет опиоидергическая система мозга, задействующая такие нейромедиаторы, как энкефалин и бета-эндорфин. Как было продемонстрировано Н. Dabna и соавт. [10] в исследовании на животной модели боли, вследствие депривации у животного парадоксального сна (аналог быстрого сна людей) можно наблюдать не только повышение чувствительности животного к боли в дневное время суток, но и снижение анальгетического эффекта от приема агонистов опиоидных рецепторов (например, морфина) в сравнении с контрольной группой животных, не лишенных парадоксального сна, что происходит из-за снижения представленности соответствующих рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС). Исследователи пришли к выводу, что недостаток ночного сна (в частности, быстрого сна) приводит к снижению чувствительности опиоидных рецепторов и к повышенной чувствительности к болевому раздражителю.

Серотонинергическая система играет двойственную роль в ощущении боли: с одной стороны, она выполняет антиноцицептивные функции (при стимуляции 5-HT_{1A} рецепторов к серотонину в ЦНС); с другой стороны, в периферических тканях серотонин стимулирует ноцицептивные рецепторы, вызывая тем самым чувство боли [11, 12]. Центральное антиноцицептивное действие серотонинергической системы реализуется в том числе путем активации опиоидергической системы мозга [13]. В исследовании J. Zant и соавт. [14] после острой депривации (ограничения) сна у крыс отмечалось повышенное накопление метаболитов серотонина (5-гидроксиэтилуксусная кислота) в стволе мозга, что отражает интенсификацию синтеза серотонина в стволе мозга после одной ночи с ограничением сна, однако при более длительном ограничении сна наблюдается как снижение чувствительности серотониновых рецепторов, так и уменьшение выработки серотонина мозгом [15]. При количественном анализе плазмы крови здоровых людей, лишенных сна в течение 24 ч, было обнаружено увеличение содержания серотонина по сравнению с теми, кого сна не лишали. При этом было показано, что при возбуждении серотониновых рецепторов в коже снижается порог возбудимости болевых рецепторов на тепловое и физическое (давление) раздражение [16]. Из этого следует, что при хроническом ограничении сна снижается центральный антиноцицептивный эффект серотонина вследствие нарушения его синтеза и снижения чувствительности рецепторов к нему, а при острой депривации сна увеличивается перифе-

рический ноцицептивный эффект вследствие накопления в периферических тканях.

Норадренергическая система мозга представлена нейронами голубого пятна в мосту ствола мозга. Показано, что при активном бодрствовании эта область наиболее активна, но во время сна активность ее понижается, при этом в фазе быстрого сна разряды норадренергических нейронов голубого пятна полностью прекращаются [17]. Антиноцицептивная роль норадренергической системы реализуется посредством нисходящей стимуляции α_2 -адренорецепторов в заднем роге спинного мозга, являющегося местом локализации второго нейрона чувствительного пути к коре головного мозга. Вследствие стимуляции этих рецепторов снижается чувствительность нейронов заднего рога спинного мозга к болевым раздражителям, ввиду чего проведение болевой чувствительности к коре головного мозга ограничивается, снижая тем самым интенсивность восприятия боли [18]. В исследовании С.Д. Ниролде и соавт. [19] было продемонстрировано, что после однократной депривации сна у крыс выявлялась повышенная активность норадренергических нейронов голубого пятна, однако при хронической бессоннице отмечается, наоборот, снижение представленности α_2 -адренорецепторов в ЦНС, что в итоге играет одну из ключевых ролей в понижении антиноцицептивного ответа [20].

Дофаминергическая система мозга, наравне с норадренергической и серотонинергической, также вовлечена в антиноцицепцию. В исследовании N. Sardi и соавт. [21] была проведена сравнительная оценка количества и чувствительности D_2 -дофаминовых рецепторов в прилежащем ядре у животных, которым проводилась депривация фазы быстрого сна в течение 24 ч, с аналогичными показателями у животных, которым депривация не проводилась. Было показано, что в результате такого лишения сна активность D_2 -рецепторов в прилежащем ядре понижается. Эти рецепторы ответственны как за восприятие боли, так и за контроль цикла «сон–бодрствование», при этом выявляется повышенная чувствительность к боли, уменьшающаяся на фоне применения избирательных D_2 -агонистов дофаминовых рецепторов. Также было показано, что после однократного лишения животного сна полного восстановления чувствительности D_2 -рецепторов к дофамину не происходит в течение длительного времени (48 ч при возможности сна), что свидетельствует о наличии долговременного проноцицептивного (болевого) эффекта, сохраняющегося в значительной степени даже после двух ночей компенсаторного сна. Можно увидеть, что ограничение сна способствует хронизации болевых синдромов.

Инсомния при болевых синдромах

Наиболее частым расстройством сна у людей, страдающих хронической болью, является инсомния. Диагноз инсомнии ставится на основании жалоб пациента на нарушенное засыпание, частые ночные пробуждения, на ранние утренние пробуждения с невозможностью дальнейшего засыпания, невозможность уснуть в желаемое время без посторонней помощи (родитель, опекун). Эти жалобы должны сопровождаться нарушением дневного функционирования: ощущением усталости или недомогания; трудностями концентрации внимания; нарушенным функционированием в социальной, рабочей, академической сфере; повышенной дневной сонливостью; изменением настроения (повы-

шенная агрессивность, импульсивность, снижение фона настроения); снижением мотивации, инициативности; повышением количества совершаемых ошибок в течение дня; неудовлетворенностью и беспокойством по поводу своего сна. Также необходимым условием для постановки диагноза инсомнии является наличие подходящих условий для засыпания (отсутствие внешних раздражителей, наличие удобного места для сна), достаточное количество времени, отведенного для сна, и отсутствие фактора сознательного ограничения сна. При наличии данных симптомов как минимум 3 раза в неделю на протяжении как минимум 3 мес это состояние расценивается как хроническая инсомния.

При анализе полисомнографических данных С. Baglioni и соавт. [22] обнаружили, что в среднем люди с инсомнией тратят на 6 мин больше времени на засыпание, проводят во сне на 23 мин меньше, что приводит к снижению эффективности сна (отношение общего времени сна к общему времени нахождения в постели) $<85\%$; в норме этот показатель $\geq 85\%$. В 3-й стадии медленного сна они проводят на 20 мин меньше, а в фазе быстрого сна — на 10 мин меньше, чем здоровые добровольцы. В масштабах одной ночи эти потери не кажутся столь существенными, однако за месяц больные инсомнией теряют более 11 ч сна, причем за счет самой глубокой (восстанавливающей) его части.

Среди людей, страдающих хронической болью, у 53–90% определяется клинически значимая инсомния [23], в сравнении с 7,4% в общей популяции [24]. Немаловажным при оценке тяжести течения болевого синдрома у пациентов с инсомнией является факт более быстро развивающегося и выраженного эффекта центральной сенситизации [25], определяющийся как усиление ответа нейронов на стимуляцию [26].

Взаимодействие болевых синдромов и нарушений сна имеет двусторонний характер [27]. N. Tang и соавт. [28] сравнили 70 пациентов с хронической болью в спине с 70 здоровыми добровольцами. Результаты показали, что 53% пациентов с хронической болью имели признаки клинической инсомнии, в то время как в контрольной группе это расстройство было обнаружено только у 3% людей. В другом исследовании, проведенном L. McCracken и соавт. [29], в когорте из 159 пациентов с хронической болью 79% больных соответствовали критериям инсомнии. Одной из ведущих причин инсомнии у людей, страдающих хронической болью, является повышенный уровень тревоги, спровоцированной стрессом, который отрицательно влияет на качество сна, являясь самостоятельным фактором возникновения инсомнии как таковой [30, 31]. У людей с хронической болью присутствует повышенный уровень тревоги за собственное здоровье, что отражается как на повседневной жизни, так и на качестве ночного сна [28]. Наличие расстройства сна часто сопровождается уменьшением объема двигательной активности, в то время как при лечении хронических болевых синдромов ноцицептивной природы необходимо обеспечивать достаточный уровень движений [3, 30]. B. Sivertsen и соавт. [32] провели опрос 10 412 пациентов с целью выявления признаков инсомнии; впоследствии им было проведено количественное сенсорное тестирование. Выявлена прямая связь между тяжестью инсомнии и чувствительностью к болевому воздействию, при этом в случае улучшения показателей сна порог боли повышался.

Можно предположить, что устранение инсомнии у пациентов с хроническими болевыми синдромами будет благоприятно сказываться на ощущении боли. Наиболее эффективным методом лечения признается когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И), являющаяся психо-социальным вмешательством, направленным на изменение поведения пациента с устранением дисфункциональных убеждений и установок, определяющих низкое качество его сна [33]. Доказано, что применение КПТ-И в различных вариантах приводит к улучшению как субъективных, так и объективных показателей сна, а также улучшению повседневного функционирования людей с хронической болью. При наблюдении в течение 3 мес по окончании курса КПТ-И у пациентов не отмечалось рецидивов нарушений сна; также облегчалось течение болевого синдрома [34].

Возможности коррекции инсомнии

Для фармакологического лечения инсомнии применяют бензодиазепиновые и небензодиазепиновые агонисты ГАМКА-рецепторов, антидепрессанты с седативным эффектом, антипсихотики, антиконвульсанты. Из бензодиазепиновых агонистов ГАМКА-рецепторов для лечения инсом-

нии рекомендованы темазепам, триазолам, эстазолам и флуразепам (не зарегистрированы в России), а среди небензодиазепиновых агонистов этого типа рецепторов — золпидем, зопиклон и залеплон. Эти препараты показали свою эффективность при кратковременном (<6 мес) применении в отношении таких показателей сна, как время засыпания, общее время сна, уровень бодрствования после пробуждения и степень удовлетворенности своим сном. Небензодиазепиновые агонисты в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании продемонстрировали свою эффективность и после 8 мес приема, при этом толерантность в назначенной дозе не проявлялась, как и эффект отдачи [35].

Антидепрессанты с седативным эффектом при хронической боли оказались эффективными в отношении удовлетворенности сном, снижения фона настроения и повышенного уровня тревоги, при этом также отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома [36]. Трциклический антидепрессант амитриптилин применяется при таких хронических болевых синдромах, как фибромиалгия, хроническая головная боль напряжения, невропатическая боль. Среди антидепрессантов, использующихся при нарушениях сна, также следует выделить тразодон, являющийся антагонистом серотониновых 5-НТ_{2A/2C} и центральных гистаминовых рецепторов. Кроме этого, препарат обладает слабым ингибирующим эффектом на обратный захват серотонина. В низких дозах он продемонстрировал эффективность в отношении расстройств сна, при использовании более высоких доз наблюдается антидепрессивный эффект. При фибромиалгии и болевой форме диабетической полиневропатии тразодон оказал положительное влияние как на сон, так и на течение болевого синдрома [37]. При нарушениях сна используется и другой антидепрессант с седативным эффектом — мirtазапин. Его седативный эффект обусловлен антагонизмом к серотониновым рецепторам 5-НТ_{2A/2C} и к гистаминовым рецепторам 1-го типа. В терапевтических дозах его применение сопровождается уменьшением времени засыпания, увеличением общего времени сна, эффективности сна и уменьшением числа ночных пробуждений [38].

Из группы антипсихотиков при расстройствах сна применяют оланзапин и кветиапин, оказывающие снотворное действие за счет блокады центральных Н₁-рецепторов. Также определенную роль играет их способность блокировать α₁-адренорецепторы. При использовании этих препаратов пациенты отмечали улучшение качества сна, что сопровождалось сокращением времени засыпания, увеличением эффективности сна и представленности 3-й стадии медленного сна [39].

Терапевтические дозы и побочные эффекты препаратов, используемых при расстройствах сна Therapeutic dosages and side effects of drugs used for sleep disorders

Название препарата	Доза, мг/сут	Побочные эффекты
Амитриптилин	10–100	Ортостатическая гипотензия, дневная седация, антихолинергические эффекты, нарушение сердечной проводимости, сексуальная дисфункция, увеличение массы тела
Миртазапин	7,5–30	Повышенный аппетит, увеличение массы тела, антихолинергические эффекты
Тразодон	15–50	Головокружение, антихолинергические эффекты, дневная седация, приапизм, невропатическая боль
Зопиклон	7,5–15	Сонливость, вялость, утомляемость, головная боль, головокружение, раздражительность, спутанность сознания (чаще у пожилых), подавленное настроение, мышечная слабость, нарушение координации движений, диплопия, ухудшение памяти
Золпидем	5–10	Аберрантное поведение, связанное со сном (снохождение, сноговорение)
Залеплон	5–10	Амнезия, парестезия, сонливость и дисменорея
Кветиапин	25–50	Сухость во рту, увеличение массы тела, метаболические синдромы, ортостатическая гипотензия, редкие дистонии
Оланзапин	5–10	Головокружение, головная боль, астения, сонливость, бессонница, тревожность, враждебность, ажитация, ортостатическая гипотензия, повышение аппетита вплоть до булимии, жажда, сухость во рту
Габапентин	100–900	Головокружение, атаксия, усталость, увеличение массы тела, отек нижних конечностей
Прегабалин	150–600	Головокружение, сонливость, атаксия, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки

Антиконвульсанты, широко применяющиеся при невропатических болевых синдромах, такие как габапентин и прегабалин, обладают доказанным снотворным эффектом, который обусловлен изменением активности синтезирующих ГАМК ферментов глутамат-декарбоксилазы и трансаминазы аминокислот с разветвленной цепью. У пациентов с невропатической болью и фибромиалгией на фоне приема этих препаратов отмечались улучшение сна в виде сокращения времени засыпания и увеличения представленности 3-й стадии медленного сна. При этом в дневное время уровень сонливости у них, наоборот, понижался [38].

Попытки использовать лекарственные препараты других групп, применяемые для лечения острой и хронической боли, не оправдали ожиданий. Так, применение парацетамола при боли в нижней части спины в течение 3 мес в исследовании С. Williams и соавт. [40], несмотря на уменьшение выраженности болевого синдрома, не сопровождалось улучшением сна. Некоторые миорелаксанты, применяемые при хронических болевых синдромах, обладают снотворным действием. Это касается ГАМКергического бензодиазепинового препарата диазепам и агониста центральных α_2 -адренорецепторов тизанидина. Однако данные об их эффективности в отношении нарушения сна при боли скудные и неоднозначные [41, 42]. Также показано, что применение указанных препаратов сопровождается снижением уровня внимания и ухудшением различных аспектов когнитивных функций. В связи с этим в настоящее время миорелаксанты центрального действия не рекомендованы к применению в качестве снотворных, в том числе при острых и хронических болевых синдромах.

В таблице указаны терапевтические дозы препаратов, которые применяются при хронических болевых синдро-

мах, сочетающихся с нарушениями сна, а также побочные действия, возникающие при их применении.

Нормализация сна у пациентов с болью является одним из важных факторов, определяющих интенсивность болевых ощущений и качество жизни. Это было показано, например, в исследовании Е. Koffel и соавт. [43]. В нем проводилась оценка качества сна и тяжести болевого синдрома у пациентов, наблюдавшихся в междисциплинарной клинике боли, через 3 и 12 мес после начала терапии инсомнии. В группе больных, получавших лечение по поводу инсомнии, при наличии признаков улучшения качества сна наблюдалось ослабление болевого синдрома по сравнению с пациентами, которым такое лечение не проводилось. В ходе исследования также было отмечено, что при ухудшении качества сна интенсивность боли нарастала. При этом если пациенты получали противоболевую терапию и отмечали ее положительный эффект через 3 мес, то через 12 мес у них также отмечалось снижение выраженности симптомов инсомнии, однако в данном случае улучшение сна было не столь значимым, как при специфическом лечении. Авторы приходят к выводу, что улучшение качества сна оказывает более выраженный эффект на интенсивность боли, чем уменьшение болевого синдрома на качество сна.

Приведенные данные позволяют расценивать обеспечение качественного и достаточного по продолжительности сна как одно из перспективных направлений борьбы с болевыми синдромами. Психологические факторы оказываются одинаково важными для формирования у пациента ощущения полноценного сна, в то же время определяя и отношение к боли. Методы КПТ позволяют улучшить состояние пациентов и в том, и другом случае. Также доступен ряд лекарственных препаратов, обладающих как противоболевым, так и снотворным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wurchman E, Cooney M. Acute pain: assessment and treatment. *Medscape*. Jan 03, 2011.
2. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2012.
3. Patty M, Bettina C, Conner A, et al. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017 Dec;29(4):407-18. doi: 10.1016/j.cnc.2017.08.002. Epub 2017 Sep 21.
4. Давыдов ОС. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли*. 2015;(3-4):5-12. [Davydov OS. Prevalence of pain syndromes and their impact on the quality of life in the world and in Russia according to the study of the global burden of disease for the period from 1990 to 2013. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2015;(3-4):5-12 (In Russ.)].
5. Jin-Ping W, Su-Fen L, Li-Na G, et al. Poor preoperative sleep quality is a risk factor for severe postoperative pain after breast cancer surgery: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17708. doi: 10.1097/MD.00000000000017708
6. Doufas A, Panagiotou O, Ioannidis J. Concordance of sleep and pain outcomes of diverse interventions: an umbrella review. *PloS One*. 2012;7(7):e40891. doi: 10.1371/journal.pone.0040891. Epub 2012 Jul 17.
7. Porsche R. Approaches to pain management: An essential guide for clinical leaders. The Joint Commission International. 2010. Accessed March 9, 2017.
8. Ferri R, Manconi M, Plazzi G, et al. A quantitative statistical analysis of the submental muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*. 2008 Mar;17(1):89-100. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00631.x
9. Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Apr;9(4):314-20. doi: 10.1038/nrn2333
10. Dabna H, Felipe M, Jessica F, et al. The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats: Evidence for a Role of Descending Pain Modulation Mechanisms. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr;53(3):1706-17. doi: 10.1007/s12035-014-9059-0
11. Xiu-Juan Y, Chen-Chen F, Qing L, et al. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling. *J Pain*. 2014 Feb;15(2):204-17. doi: 10.1016/j.jpain.2013.10.012
12. Fillingim R, King C, Ribeiro-Dasilva M, et al. III Sex, gender, and pain: A review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009 May;10(5):447-85. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.001
13. Diniz DA, Petrocchi JA, Navarro LC, et al. Serotonin induces peripheral antinociception via the opioidergic system. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jan;97:1434-7. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.048. Epub 2017 Dec 14.
14. Zant J, Leenaars C, Kostin A, et al. Increases in extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain Res*. 2011 Jul 5;1399:40-8. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.008. Epub 2011 May 14.

15. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev.* 2008 Jun;12(3):197-210. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.007. Epub 2008 Jan 25.
16. Loyd DR, Henry MA, Hargreaves KM. Serotonergic Neuromodulation of Peripheral Nociceptors. *Semin Cell Dev Biol.* 2013 Jan;24(1):51-7. doi: 10.1016/j.sem-cdb.2012.09.002. Epub 2012 Sep 19.
17. Aston-Jones G, Bloom F. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981 Aug;1(8):876-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.01-08-00876.1981
18. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol.* 2013 Sep 15;716(1-3):2-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.067. Epub 2013 Mar 13.
19. Hipolide DC, Moreira KM, Barlow KBL, et al. Distinct effects of sleep deprivation on binding to norepinephrine and serotonin transporters in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Feb;29(2):297-303. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.015. Epub 2004 Dec 28.
20. Kim Y, Elmenhorst D, Weisshaupt A, et al. Chronic sleep restriction induces long-lasting changes in adenosine and noradrenaline receptor density in the rat brain. *J Sleep Res.* 2015 Oct;24(5):549-58. doi: 10.1111/jsr.12300. Epub 2015 Apr 21.
21. Sardi N, Tobaldini G, Morais R, et al. Nucleus accumbens mediates the pronociceptive effect of sleep deprivation: the role of adenosine A(2A) and dopamine D-2 receptors. *Pain.* 2018 Jan;159(1):75-84. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001066
22. Baglioni C, Regen W, Teghen A, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* 2014 Jun;18(3):195-213. doi: 10.1016/j.smrv.2013.04.001
23. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* 2004 Apr;8(2):119-32. doi: 10.1016/S1087-0792(03)00044-3
24. Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res.* 2005 Mar;39(2):151-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.07.001
25. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau D, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1613-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.046
26. Woolf C. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.
27. Tang NKY. Insomnia Co-Occurring with Chronic Pain: Clinical Features, Interaction, Assessments and Possible Interventions. *Rev Pain.* 2008 Sep;2(1):2-7. doi: 10.1177/204946370800200102
28. Tang N, Wright K, Salkovskis P. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res.* 2007 Mar;16(1):85-95. doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x
29. McCracken L, Williams J, Tang N. Psychological flexibility may reduce insomnia in persons with chronic pain: a preliminary retrospective study. *Pain Med.* 2011 Jun;12(6):904-12. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01115.x
30. Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther.* 2018 May 1;98(5):325-35. doi: 10.1093/ptj/pzy020
31. Denis D, Akhtar R, Holding B, et al. Externalizing behaviors and callous-unemotional traits: different associations with sleep quality. *Sleep.* 2017 Aug 1;40(8):zxx070. doi: 10.1093/sleep/zxx070
32. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie K, et al. Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain.* 2015 Aug;156(8):1433-9. doi: 10.1097/j.pain.000000000000131
33. Ehde D, Dillworth T, Turner J. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations, and directions for research. *Am Psychol.* Feb-Mar 2014;69(2):153-66. doi: 10.1037/a0035747
34. Currie S, Wilson K, Pontefract A, et al. Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *J Consult Clin Psychol.* 2000 Jun;68(3):407-16. doi: 10.1037//0022-006x.68.3.407
35. Randall S, Roehrs T, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep.* 2012 Nov 1;35(11):1551-7. doi: 10.5665/sleep.2208
36. Argoff C. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain.* 2007 Jan;23(1):15-22. doi: 10.1097/01.ajp.0000210945.27052.b3
37. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez C, Molina-Barea R, et al. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Sep 10;11:204. doi: 10.1186/1471-2474-11-204
38. Mayers A, Baldwin D. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol.* 2005 Dec;20(8):533-59. doi: 10.1002/hup.726
39. McCall C, McCall W. What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Oct;14(5):494-502. doi: 10.1007/s11920-012-0302-y
40. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low back pain: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2014 Nov 1;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9. Epub 2014 Jul 23.
41. Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain Physician.* 2002 Oct;5(4):422-32.
42. Bayley TR, Haslock I. Night medication in rheumatoid arthritis. *J R Coll Gen Pract.* 1976 Aug;26(169):591-4.
43. Koffel E, Kroenke K, Bair M, et al. The bidirectional relationship between sleep complaints and pain: analysis of data from a randomized trial. *Health Psychol.* 2016 Jan;35(1):41-9. doi: 10.1037/hea0000245. Epub 2015 Jun 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.04.2021/12.05.2021/17.05.2021

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.

Полуэктов М.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>
Головатюк О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

Результаты заседания Совета экспертов по современным принципам оптимизации терапии пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с применением анти-CD20 моноклонального антитела

Бойко А.Н.^{1,2}, Хачанова Н.В.¹, Коробко Д.С.³, Касаткин Д.С.⁴, Власов Я.В.⁵,

Евдошенко Е.П.⁶, Попова Е.В.^{1,7}, Бахтиярова К.З.⁸, Сиверцева С.А.⁹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

³Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» Новосибирск;

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

⁵кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

⁶Санкт-Петербургский городской Центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург;

⁷ГБУЗ «Городская больница №24», Москва;

⁸ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

⁹Тюменский областной Центр рассеянного склероза, Тюмень

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁴Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5;

⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁶Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

⁷Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10; ⁸Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3;

⁹Россия, 625032, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1

Представлены результаты обсуждения вопросов применения анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе (РС). Эти клетки играют значительную роль в иммунорегуляции при РС, не только продуцируя антитела к антигенам миелина после превращения в плазматические клетки, но и представляя антиген Т-клеткам, вырабатывая активационные цитокины и формируя ламинарные фолликулы. В статье приведено консенсусное мнение экспертов о месте разных препаратов этого класса в терапии РС. Освещены возможности определения прогноза заболевания для изначально правильного выбора терапии. Несомненно, есть потребность в подтверждении диагноза РС, возможной стратификации пациентов в различные группы риска и оценки ответа на терапию. В качестве потенциальных дополнительных методов исследования назывались: методы вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии; базовый уровень витамина D₃ как прогностический маркер течения заболевания; уровень нейрофиламентов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости как метод подтверждения поражения нейронов. Однако для того, чтобы определить и внедрить какой-либо биомаркер, необходимо много времени на исследование, определение правильности выполнения методики, определение референсных значений и разработку единого стандартного подхода, который в последующем должен быть внедрен в рутинную клиническую практику.

Ключевые слова: Совет экспертов; рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; моноклональные антитела; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Хачанова НВ, Коробко ДС и др. Результаты заседания Совета экспертов по современным принципам оптимизации терапии пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с применением анти-CD20 моноклонального антитела. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-131-136

Results of Expert Council meeting on modern principles of treatment optimization in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using anti-CD20 monoclonal antibody

Boyko A.N.^{1,2}, Khachanova N.V.¹, Korobko D.S.³, Kasatkin D.S.⁴, Vlasov Ya.V.⁵,

Evdoshenko E.P.⁶, Popova E.V.^{1,7}, Bakhtiyarova K.Z.⁸, Sivertseva S.A.⁹

¹Department of neurology, neurosurgery, and medical genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Institute of clinical neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State regional clinical hospital, Novosibirsk;

⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁵Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State

Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁶Saint Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg; ⁷City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁸Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁹Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen
¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia;
³130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁴5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;
⁵89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁶3, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110, Russia;
⁷10, Pistovaya St., Moscow 127015, Russia; ⁸3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ⁹8/1, Yuri Semovsky St., Tyumen 625032, Russia

The article presents the results of the discussion of the use of anti-B-cell therapy in multiple sclerosis (MS). These cells play a significant role in immunoregulation in MS, not only by producing antibodies to myelin antigens after transformation into plasma cells, but also by presenting the antigen to T cells, producing activation cytokines, and forming laminar follicles. The article provides an expert consensus statement on different drugs of this class in the MS treatment. In addition, the possibilities of determining the disease prognosis for the initially correct treatment choice are highlighted. Undoubtedly, there is a need for confirmation of the MS diagnosis, possible stratification of patients into different risk groups, and evaluation of the response to therapy. Potential additional research methods included evoked potentials and optical coherence tomography, baseline vitamin D₃ level as a prognostic marker of the disease course, neurofilament levels in serum and cerebrospinal fluid to confirm neuron damage. However, it takes much time to study, determine the methodology, reference values, and develop a single standard approach to identify and implement a biomarker, which should then be implemented in routine clinical practice.

Keywords: Expert Council; multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; monoclonal antibody; disease-modifying therapy.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Khachanova NV, Korobko DS, et al. Results of Expert Council meeting on modern principles of treatment optimization in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using anti-CD20 monoclonal antibody. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-131-136

Согласно традиционной точке зрения, Т-клетки играют ключевую роль в иммунопатогенезе рассеянного склероза (РС). Баланс между реактивными к антигенам ЦНС эффекторными Th1/Th17-клетками и регуляторными Т-клетками лежит в основе аутоиммунных реакций и воспаления в ткани мозга [1, 2]. Т-клеточные субпопуляции также способны формировать иммунные реакции миелоидных клеток, которые могут быть поляризованы либо в сторону провоспалительных макрофагов, секретирующих интерлейкин 12 (ИЛ12), ИЛ23, ИЛ6 и ИЛ1β, либо в сторону противовоспалительных макрофагов, секретирующих ИЛ10 [3]. В-клетки всегда считались относительно пассивной популяцией, после взаимодействия с Т-клетками превращающейся в плазмобласты и плазматические клетки, которые оказывают патогенное влияние путем продукции антител к антигенам ЦНС [4].

Однако данные, полученные в последние 10 лет, показывают, что В-клетки играют более широкую, возможно, ключевую роль при РС, которая в основном не зависит от антител. Недавние исследования показали, что В-клетки могут иметь несколько фенотипов в зависимости от их цитокинового профиля и проявляться или как провоспалительные эффекторные В-клетки (включая В-клетки памяти, количество которых увеличивается при РС), секретирующие фактор некроза опухоли α, лимфотоксин β, интерферон γ, ИЛ6, ИЛ15 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, или как противовоспалительные регуляторные В-клетки, секретирующие ИЛ10, трансформирующий фактор роста β и ИЛ35, которые либо активируют, либо подавляют реакции как Т-клеток, так и миелоидных клеток. Согласно этой точке зрения, аутоиммунные реакции в ЦНС формируются сложными двунаправленными взаимодействиями между функционально различными популяциями Т-клеток, В-клеток и миелоидными клетками, некоторые из которых могут быть чрезмерно активными или гипofункциональными при РС [4].

Основные вопросы, рассмотренные на Совете экспертов

19 декабря 2020 г. состоялся Совет экспертов в области лечения РС, в котором приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных неврологических клиник Российской Федерации, длительное время занимающиеся РС. На Совете обсуждались следующие вопросы:

- Факторы, определяющие возможность получения современной и инновационной терапии, качество жизни пациентов с ремиттирующим РС (РРС). Участие пациентской организации в социальной активности пациентов с РРС, выбор качественной терапии РС, просветительской работы в области РС.
- Проблемы ранней диагностики РРС и возможные пути их решения.
- Маршрутизация пациентов с РРС, отличия и особенности маршрутизации в разных регионах Российской Федерации.
- Современные подходы к ведению пациентов с РРС и неудовлетворенные потребности в существующей терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС).
- Данные клинических исследований ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II, результаты данных по российской субпопуляции, вошедшей в исследование.
- Место препарата офатумумаб в сложившемся алгоритме лечения РРС.
- Обсуждение потенциальных профилей пациентов, получающих терапию офатумумабом.
- Биомаркеры как потенциальный инструмент в определении стратегии лечения при РРС.

Участники совещания отметили, что РС — это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС, следствием ко-

торого являются инвалидизация и значительное снижение качества жизни пациентов [4]. Было подтверждено, что в иммунопатогенезе РС важную роль играют и Т-, и В-клетки. В-клетки участвуют в патогенезе РС путем презентации антигена, образования аутоантител или продукции активационных цитокинов. Кроме того, В-клетки задействованы в формировании эктопических лимфоидных фолликулоподобных агрегатов в менингеальной оболочке мозга. Образование этих агрегатов связывают с развитием кортикальных очагов демиелинизации, локальной и диффузной нейродегенерации [5–7]. В этих агрегатах также находятся короткоживущие плазматические клетки, образующиеся из В-клеток, которые вырабатывают специфические для РС олигоклональные иммуноглобулины, участвующие в гуморальных реакциях в ЦНС [7].

Достаточно давно разрабатываются подходы к лечению РС, основанные на анти-В-клеточной терапии [8]. Первые обнадеживающие результаты были получены при использовании моноклональных антител к поверхностному рецептору В-клеток CD20. Этот мембранный белок состоит из 297 аминокислотных остатков и экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, но не на более ранних предшественниках В-клеток или плазматических клетках. Моноклональные антитела к CD20 селективно уменьшают количество В-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза. Поскольку истощение популяции касается определенного пула В-клеток, то способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Уменьшение пула данных клеток ведет к стиханию иммунопатологического воспаления при РС, при этом врожденный иммунитет не страдает и общее количество Т-лимфоцитов практически не изменяется [5–10].

В ходе Совета экспертов первым прозвучал доклад о социальных факторах РРС, потребностях таких пациентов и существующих на сегодняшний день нерешенных проблемах. Наблюдается существенное изменение социального профиля пациентов с РРС по сравнению с прошлыми десятилетиями. Примерно 50% пациентов не состоят в браке и не имеют детей, около 41% пациентов не имеют статуса инвалида, возраст присвоения инвалидности также вырос по сравнению с прошлыми годами и достиг в среднем 30–35 лет. Следует учитывать, что это довольно молодая категория пациентов, для которых основополагающей является сохранность, помимо физической активности, когнитивных функций, благодаря чему данная категория граждан привержена терапии. Кроме того, пациенты с РРС нуждаются в эффективной инновационной терапии, новых препаратах для сохранения активного общего состояния.

Многие препараты, входящие в первую линию ПИТРС, финансируются из средств, предназначенных для высокочрезвычайных нозологий, хотя эти препараты уже давно не являются инновационными. Актуальной проблемой является и то, что любой пациент вынужден тратить собственные средства на разного рода дополнительные лечение и реабилитацию, что значительно ухудшает материальное положение. Также уделялось большое внимание отсутствию психосоциальной реабилитации, системного подхода, работы не только с пациентами, но и с их родственниками или опекунами. В вопросах реабилитации важны не только систем-

ный подход к ее выполнению, своевременность начала, но также проработка ожиданий от реабилитации; необходимо обсуждать и ставить перед пациентом достижимые цели, проговаривать эти ожидания и с пациентом, и с его родственниками/опекунами; важны контроль домашнего этапа и сохранение реабилитационного потенциала, учитывая специфику клинического течения РС [11, 12].

У многих пациентов формируются потребности в адаптации, переобучении, трудоустройстве, помощи в сфере правовых медицинских вопросов, недоверие пациента к врачу и многое другое. Для того чтобы помочь им, создаются специальные школы пациентов по вопросам организации здравоохранения, организации оказания помощи по регионам; также существует более 75 вспомогательных сайтов, регулярно вывешивается актуальная полезная информация на сайте Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, проводятся конгрессы пациентов и т. д.

Обсуждая особенности маршрутизации пациентов в регионах, все эксперты сделали акцент на том, что время постановки диагноза РС по сравнению с предыдущими годами уменьшилось. Сейчас диагноз «рассеянный склероз» устанавливается в среднем в срок от 1 мес до 1 года от появления первых симптомов; раньше этот период был значительно дольше (от 1 года до 5 лет в зависимости от региона). Были также отмечены сложности с проведением магнитно-резонансной томографии (МРТ), поскольку пациентам с РС в рамках программы обязательного медицинского страхования рекомендуется проведение одного исследования головного/спинного мозга в год, что для большинства больных крайне недостаточно. Для установления диагноза РС в течение года нередко МРТ различных отделов ЦНС приходится проводить два-три раза, что вынуждает многих пациентов оплачивать эти исследования за счет собственных средств. Кроме того, существуют различия в протоколах МРТ-исследования и различия в разрешающих возможностях МР-томографов.

Периодичность плановых осмотров неврологом в целом сходна во всех регионах — раз в квартал или раз в полгода. Также экспертами обсуждались возможности дополнительных исследований, например применения различных маркеров для оценки прогностических рисков развития заболевания, и на сегодняшний день выявление таких специфических маркеров вызывает ряд затруднений по многим причинам:

- для РС не существует простого диагностического теста с доказанными высокими специфичностью и чувствительностью;
- отсутствуют патогномоничные маркеры, все известные маркеры лишь косвенно указывают на заболевание РС и являются вспомогательными; помимо этого, определение данных маркеров [олигоклональные антитела в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), в сыворотке, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антитела к аквапорины 4 и др.] не входит в программы государственных гарантий и осуществляются за счет средств самого пациента;
- отсутствуют референсные лаборатории, стандартные методы определения (например, уровня нейрофиламентов в крови и ЦСЖ);

- в основном определение специфических маркеров проводится лишь в рамках клинических исследований и не внедрено в рутинную клиническую практику.

Также многие эксперты отметили, что диагноз РС, как правило, ставится путем исключения ряда других специфических заболеваний. И тут существует еще одна проблема: отклонение как в сторону гиподиагностики, что приблизительно у 5% пациентов задерживает постановку диагноза и своевременный старт терапии, так и в сторону гипердиагностики, что приводит к перегрузке специализированных центров РС. Поэтому необходимо повышать осведомленность о РС среди неврологов поликлинического звена и специалистов функциональной диагностики (МРТ). Пока не в каждом регионе есть кабинеты РС, не говоря уже о специализированных отделениях и центрах, и это тоже является проблемой своевременной диагностики и старта терапии у пациентов с РС.

Вопросы применения офатумумаба

Тема анти-В-клеточной терапии была продолжена при обсуждении проепарата офатумумаб. В конце 2020 г. офатумумаб был зарегистрирован в США. Его регистрация проводилась на основании данных двух больших исследований III фазы: ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II, — результаты которых были подробно обсуждены участниками Совета экспертов. Важно, что были представлены не только общие данные исследований, но и результаты субанализа российской субпопуляции, участвовавшей в исследованиях ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II.

Эффективность и безопасность офатумумаба оценивали у пациентов с РРС с обострениями в двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с одинаковым дизайном, двойной имитацией и использованием активного препарата сравнения (терифлуномид — стандартный препарат первой линии терапии ПИТРС), длительностью 30 мес (ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: группа офатумумаба (n=946) получала препарат в дозе 20 мг подкожно и плацебо в виде таблетки; группа сравнения (n=936) — терифлуномид 14 мг/сут в виде таблетки и плацебо в виде подкожной инъекции каждые 28 дней. В качестве первичной конечной точки оценивали среднегодовую частоту обострений (СЧО). Также были установлены вторичные конечные точки, характеризующие нарастание инвалидизации по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), подтверждаемое через 3 и 6 мес, уменьшение инвалидизации, подтверждаемое через 6 мес динамикой показателей МРТ, уровнем легких цепей нейрофиламентов в сыворотке на 3-м месяце исследования, а также изменением объема головного мозга.

Результаты исследования показали, что СЧО в группах офатумумаба и терифлуномида составила соответственно 0,11 и 0,22 в исследовании ASCLEPIOS I [разность составила -0,11; 95% доверительный интервал (ДИ) — от -0,16 до -0,06; $p<0,001$], а в исследовании ASCLEPIOS II — 0,10 и 0,25 (разность -0,15; 95% ДИ от -0,20 до -0,09; $p<0,001$), т. е. относительное снижение частоты обострений за 2,5 года исследований составило 50,5 и 58,5% по сравнению с таковой при использовании терифлуномида. Также достовер-

но снижался риск нарастания инвалидизации по шкале EDSS, что подтверждено как на 12-й, так и на 24-й неделе (9,3 и 7,5% в группе офатумумаба и 13,4 и 10,6% в группе терифлуномида). Статистически значимые изменения отмечались и в отношении показателей МРТ. Выявлено практически полное подавление активности, характеризующей аутоиммунное воспаление: к 120-й неделе исследования общее количество очагов на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ), которые накапливают контрастное вещество, оказалось на 97,5 и 93,8% меньше в группе офатумумаба, чем в группе терифлуномида ($p<0,0001$). Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на T2-ВИ снизилось на 82 и 84,5% в группе офатумумаба в сравнении с группой терифлуномида ($p<0,0001$) [13]. У пациентов оценивали также достижение статуса NEDA (No Evidence of Disease Activity — отсутствие признаков активности заболевания), при котором фактически нет клинических и нейровизуализационных признаков активности или прогрессирования заболевания: обострений, нарастания инвалидизации, активных (накапливающих контрастное вещество) очагов на T1-ВИ и новых/увеличившихся очагов на T2-ВИ [13]. К 120-й неделе лечения статус NEDA чаще отмечался у 87,8% пациентов в группе офатумумаба в обоих исследованиях, что существенно выше, чем в группе терифлуномида (48,2% пациентов; $p<0,001$). Менее 0,2% пациентов имели связывающие антитела к офатумумабу, и ни у одного пациента не наблюдалась выработка нейтрализующих антител [13].

Российская субпопуляция в исследованиях ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II представлена достаточно большой группой (n=352); надо отметить, что пациенты из России были более молодые, чем пациенты из общей популяции, с менее выраженной базовой инвалидизацией, имели более выраженную воспалительную активность РС на этапе включения в исследование, исходя из количества пациентов с очагами, накапливающими контрастное вещество на T1-ВИ. При анализе видно значительное преимущество в достижении первичной конечной точки (СЧО — 67,5%), что отличалось от общих данных всей популяции, входящей в исследование (50,5 и 58,5%; $p<0,001$); а также 3-месячное подтвержденное нарастание инвалидизации на 63,6% ($p=0,026$), в сравнении с общими данными (34,4%; $p=0,002$). По всем остальным вторичным точкам исследования показатели российской субпопуляции сходны с общими показателями.

Большинство экспертов согласились с тем, что офатумумаб можно рассматривать как препарат первой линии ПИТРС для пациентов с РРС, поскольку имеющиеся данные о его эффективности и безопасности подтверждают это. Офатумумаб может быть использован в качестве препарата выбора у конкретной группы пациентов (активное заболевание, плохие прогностические факторы, наличие контрастируемых очагов на МРТ и т. д.). Профиль пациентов был определен следующим образом: молодые, рано пролеченные пациенты с активным заболеванием, для которых данный препарат стал бы хорошей терапевтической опцией. Цена также будет определяющей для офатумумаба, если он будет рассматриваться в качестве ПИТРС первой линии. Но часто неагрессивное вначале заболевание бывает обманчивым, тогда как через 2–3 года болезнь может прогрессировать в тяжелую форму. Для каждого пациента вопрос выбора препарата должен быть индивидуальным.

Все эксперты воспринимают офатумумаб как высокоэффективное средство с хорошими данными о безопасности. Эффективность офатумумаба была воспринята как аналогичная таковой окрелизумаба. В исследованиях ASCLEPIOS I и II, OPERA I и II имелись различия в критериях включения, в некоторых определениях конечных точек, а также в статистической методологии, поэтому любые сравнения результатов следует проводить с осторожностью и с соответствующей интерпретацией. Тем не менее было отмечено, что в исследованиях ASCLEPIOS популяция имела более активное заболевание. Все эксперты согласны с тем, что в ближайшие годы парадигма лечения должна быть изменена с консервативного подхода на раннее начало с использованием высокоэффективных ПИТРС.

Отмечено, что возможность самостоятельного («домашнего») применения офатумумаба является важным преимуществом для экономии ресурсов здравоохранения (например, в случае, как сейчас, глобальной пандемии COVID-19), но она может повысить приверженность. Также преимущество офатумумаба — то, что эта молекула имеет низкий потенциал иммуногенности, поскольку данное антитело является полностью человеческим. Проблема нейтрализации антител важна для всех препаратов белкового происхождения.

Эксперты выразили общую обеспокоенность по следующим вопросам:

- не опубликованы долгосрочные данные о снижении уровней IgG и IgM при постоянном (раз в месяц) применении офатумумаба — возможно, снижение уровня иммуноглобулинов будет непрерывным;
- был поставлен вопрос о требованиях, связанных с контролем содержания иммуноглобулинов в крови, и о том, потребует ли этого инструкция к офатумумабу. Поскольку в США инструкция по применению окрелизумаба регулярно обновляется и вносятся требования мониторинга уровней иммуноглобулинов, было отмечено, что ежемесячные инъекции являются преимуществом офатумумаба по сравнению с внутривенными инфузиями окрелизумаба раз в 6 мес, однако это может потребовать дополнительного мониторинга уровней иммуноглобулинов, что увеличит стоимость лечения;
- нет данных о влиянии офатумумаба на когнитивные функции пациентов.

Эксперты высказали мнение, что для того, чтобы офатумумаб рассматривался в качестве ПИТРС первой линии, необходимо иметь долгосрочные данные о его безопасности и долгосрочной эффективности. Кроме того, каким будет следующий вариант (эскалация), если активность заболевания повторится (отсутствие эффективности), и какой терапевтический вариант будет более эффективным, чем офатумумаб? Высказана обеспокоенность судьбой пациенток, планирующих семью.

С ПИТРС первой линии также сравнивались алемтумаб и окрелизумаб, но эти препараты не используются в качестве средств первой линии по причине отсутствия долгосрочных данных о безопасности. В то же время, что касается окрелизумаба, было показано его позитивное влияние на качество жизни пациентов [14].

Было обращено внимание на своевременное раннее начало терапии высокоэффективными ПИТРС. Рассмотрены клинические исследования по длительности применения интерферонов β -1b, изначально показывающие хорошие данные в том, что касается эффективности [15, 16], однако статистической разницы между плацебо и группами лечения в плане активности прогрессирования инвалидности не было; это говорит о том, что влияние умеренно эффективных препаратов на длительное прогрессирование заболевания не очень существенно [17]. Когнитивные способности при РС снижаются с течением времени, и этот процесс происходит с самого начала заболевания. Все это подтверждает тот факт, что своевременное действие по предотвращению или замедлению повреждения мозга имеет решающее значение. Поэтому старт терапии с высокоэффективных методов лечения при раннем РС является наилучшим способом достижения хороших долгосрочных результатов для пациентов с РС и требует смелых парадигм лечения с эскалационного подхода на индукционный [18].

В заключение заседания Совета экспертов еще раз была поднята важная тема — возможность определения прогноза заболевания для изначально правильного выбора терапии. Несомненно, существует потребность в дополнительных методах исследования для подтверждения диагноза РС, возможной стратификации пациентов в различные группы риска и оценки ответа на терапию.

В качестве потенциальных маркеров назывались:

- методы вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии;
- базовый уровень витамина D₃ как прогностический маркер течения заболевания;
- уровень нейрофиламентов в сыворотке крови и ЦСЖ как метод подтверждения поражения нейронов и динамики заболевания.

Однако для того, чтобы выделить и внедрить какой-либо биомаркер, необходимо много времени на исследование, определение правильности выполнения методики, вычисление референсных значений и разработку единого стандартного подхода, который в последующем должен быть внедрен в рутинную клиническую практику. Поэтому пока доктора в большей степени опираются на клинические данные, результаты МРТ-диагностики и на косвенные признаки, оцениваемые по разным методикам и шкалам. Вопрос внедрения дополнительных методов исследования остается нерешенным, требует дополнительной проработки и научных изысканий [19].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Milo R. Ofatumumab — A Potential Subcutaneous B-cell Therapy for Relapsing Multiple Sclerosis. *Eur Neuro Rev.* 2020;15(1):1-7. doi: 10.17925/ENR.2020.15.1.27
2. Wang K, Song F, Fernandez-Escobar A, et al. The Properties of Cytokines in Multiple Sclerosis: Pros and Cons. *Am J Med Sci.* 2018;356(6):552-60. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.018. Epub 2018 Sep 5.
3. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJP. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Pharmacol Ther.* 2005;106(2):163-77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.11.007

4. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2018 Jul;19(7):696-707. doi: 10.1038/s41590-018-0135-x. Epub 2018 Jun 20.
5. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2015. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID. *Rasseyanny skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taym; 2015 (In Russ.)].
6. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain.* 2016 Mar;139(Pt 3):807-15. doi: 10.1093/brain/awv398. Epub 2016 Feb 8.
7. Michel L, Touil H, Pikor N, et al. B Cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. *Front Immunol.* 2015 Dec 24;6:636. doi: 10.3389/fimmu.2015.00636. eCollection 2015.
8. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016 Jul;15(7):714-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006. Epub 2016 Mar 9.
9. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity.* 2017 Feb;50(1):57-60. doi: 10.1080/08916934.2017.1281914
10. Бойко АН, Лашч НЮ, Гусева МЕ. Новые препараты для анти-B-клеточной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;18(1):70-3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 [Boyko AN, Lashch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):70-3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 (In Russ.)].
11. Рябов СА, Бойко АН. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом с точки зрения доказательной медицины: методы оцифровки результатов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(Прил. 1):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-38-43 [Ryabov SA, Boyko AN. Rehabilitation of patients with multiple sclerosis in terms of evidence-based medicine: techniques for digitizing the results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-38-43 (In Russ.)].
12. Сиверцева СА, Белкин АА, Зотова АВ и др. Влияние реабилитации на мобильность и качество жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7-2):154. [Sivertseva SA, Belkin AA, Zotova AV, et al. The impact of rehabilitation on the mobility and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(7-2):154 (In Russ.)].
13. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):546-57. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
14. Бойко ОВ, Хорошилова ИИ, Петров СВ и др. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(10-2):120-7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 [Boyko OV, Khoroshilova II, Petrov SV, et al. Changes in the quality of life of patients with multiple sclerosis during treatment with ocrelizumab. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2019;119(10-2):120-7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 (In Russ.)].
15. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, Interferon beta-1b Is Effective in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. I. Clinical Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):655-61. doi: 10.1212/wnl.43.4.655
16. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the Treatment of Multiple Sclerosis: Final Outcome of the Randomized Controlled Trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1277-85.
17. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al; Investigators of the 16-year Long-Term Follow-Up Study. Analysis of Clinical Outcomes According to Original Treatment Groups 16 Years After the Pivotal IFNB-1b Trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Aug;81(8):907-12. doi: 10.1136/jnnp.2009.204123. Epub 2010 Jun 19.
18. Stankiewicz JM, Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroim Neuroinflamm.* 2019 Nov 22;7(1):e636. doi: 10.1212/NXI.0000000000000636. Print 2020 Jan.
19. Dubuisson N, Puentes F, Giovannoni G, Gnanapavan S. Science is 1% inspiration and 99% biomarkers. *Mult Scler.* 2017 Oct;23(11):1442-52. doi: 10.1177/1352458517709362. Epub 2017 May 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.04.2021/5.05.2021/8.05.2021

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.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>
Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>
Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>