

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus (Q3)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. 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. М.А. Кинкулькина (Москва)

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.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)

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

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>

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

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)

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 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(5):1–147.

Подписано в печать 14.10.2021.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

2021, том 13, № 5

Л Е К Ц И Я

Кулеш А.А. Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога	4
Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю. Антитромбоцитарная терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза	14

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

Азимов А.Т., Рахимбаева Г.С., Азимов Ф.З. Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19	20
Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В., Трипельгорн А.Н., Гафарова А.В. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, отношение к своему здоровью и нарушения сна среди населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (Международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)	26
Ефремов И.С., Асадуллин А.Р., Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Ахметова Э.А., Тухватуллина Д.Р., Крупицкий Е.М., Насырова Р.Ф. Ассоциация полиморфных вариантов генов (<i>HTR2A</i> , <i>MTNR1A</i> , <i>MTNR1B</i> , <i>CLOCK</i> , <i>DRD2</i>) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя	34
Петрова Н.Н., Пашковский В.Э., Сивашова М.С., Гвоздецкий А.Н., Прокопович Г.А. Влияние психических расстройств на исход COVID-19	40
Хатькова С.Е., Дягилева В.П., Крылова Л.В., Похабов Д.В., Арутюнян А.Г. Эффективность раннего применения инъекций абоботулотоксина (препарата Диспорт®) у пациентов со спастическим парезом верхней конечности после черепно-мозговой травмы в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS)	48
Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Шеглова Н.С., Сурнина З.В., Носовский А.М. Вопросы диагностики периферической амилоидной невропатии	56
Ламкова И.А., Парфенов В.А. Инсомния при хронической неспецифической люмбалгии	62
Коваленко А.П., Вознюк И.А., Мисиков В.К. Синдром спастичности при церебральной патологии: диагностика и клинические модели.	68

О Б З О Р Ы

Макушкина О.А., Гурина О.И., Голенкова В.А. Биологические основы агрессивного поведения	76
Насонова Т.И., Мухаметзянова А.Х., Табеева Г.Р., Черноусов П.А. Современные подходы к терапии фибромиалгии	83
Старчина Ю.А., Слепцова К.С. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии	90
Ахмеджанова Л.Т., Остроумова Т.М., Солоха О.А. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19	96
Головачева В.А., Головачева А.А. Дополнительная терапия при острой скелетно-мышечной боли	102
Сарвилина И.В., Громова О.А., Наумов А.В. Патобиохимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19 и роль хондроитина сульфата в восстановлении редокс-статуса	109
Зиновьева О.Е., Остроумова Т.М., Коняшова М.В., Горбачев Н.А. Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом	116

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

Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Горст Н.Х., Дробаха С.О., Николаева Е.В. Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа <i>sinus venosus</i>	123
Elbelushi A., Muravev Z., Masood H., Masood B. Alcohol-Induced Psychotic Disorder and Depressive Disorder: a Dual Diagnosis Case Series	130
Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Высокова В.О. Обсессивно-компульсивное расстройство в период пандемии SARS-CoV-2 (клиническое наблюдение)	134

С О В Е Т Э К С П Е Р Т О В

Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Брылев Л.В., Захарова М.Н., Касаткин Д.С., Коробко Д.С., Котов С.В., Краснов В.С., Малкова Н.А., Попова Е.В., Сиверцева С.А., Симанив Т.О., Соколова А.А., Тотолян Н.А., Трушников Т.Н., Хабиров Ф.А., Хачанова Н.В. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита	140
---	-----

LECTURE

<i>Kulesh A.A.</i> Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view	4
<i>Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu.</i> Antiplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack	14

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Azimov A.T., Rakhimbaeva G.S., Azimov F.Z.</i> Anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with severe COVID-19	20
<i>Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulin I.V., Tripelhorn A.N., Gafarova A.V.</i> Awareness of cardiovascular diseases risk factors, attitude towards their health and sleep disorders among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO International «MONICA-psychosocial» program)	26
<i>Efremov I.S., Asadullin A.R., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Akhmetova E.A., Tukhvatullina D.R., Krupitsky E.M., Nasyrova R.F.</i> Association of polymorphic variants of genes (<i>HTR2A</i> , <i>MTNR1A</i> , <i>MTNR1B</i> , <i>CLOCK</i> , <i>DRD2</i>) and insomnia in alcohol dependence syndrome	34
<i>Petrova N.N., Pashkovskiy V.E., Sivashova M.S., Gvozdetsky A.N., Prokopovich G.A.</i> Impact of mental disorders on COVID-19 outcomes	40
<i>Khatkova S.E., Diagileva V.P., Krylova L.V., Pokhabov D.V., Arutiunian A.G.</i> Effectiveness of early abobotulinum toxin (Dysport®) injections in patients with upper limb spastic paresis after traumatic brain injury in real clinical practice: results of a multicenter observational non-interventional prospective study (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS)	48
<i>Zinovyeva O.E., Safiulina E.I., Shcheglova N.S., Surnina Z.V., Nosovskiy A.M.</i> Evaluation of peripheral amyloid neuropathy	56
<i>Lamkova I.A., Parfenov V.A.</i> Insomnia in chronic non-specific low back pain	62
<i>Kovalenko A.P., Voznyuk I.A., Misikov V.K.</i> Spasticity syndrome in cerebral pathology: evaluation and clinical models	68

REVIEWS

<i>Makushkina O.A., Gurina O.I., Golenkova V.A.</i> Biological basis of aggressive behavior	76
<i>Nasonova T.I., Mukhametzyanova A.Kh., Tabeyeva G.R., Chernousov P.A.</i> Modern approaches to the treatment of fibromyalgia	83
<i>Starchina Yu.A., Sleptcova K.S.</i> Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension	90
<i>Akhmedzhanova L.T., Ostroumova T.M., Solokha O.A.</i> Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19	96
<i>Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.</i> Adjunctive therapy for acute musculoskeletal pain	102
<i>Sarvilina I.V., Gromova O.A., Naumov A.V.</i> Pathobiochemical pathways of redox imbalance in the neurological long-term effects of COVID-19 and the role of chondroitin sulfate in the redox status restoration	109
<i>Zinovyeva O.E., Ostroumova T.M., Koniashova M.V., Gorbachev N.A.</i> Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes	116

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Kulesh A.A., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Gorst N.H., Drobakha S.O., Nikolaeva E.V.</i> Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke in patient with <i>sinus venosus</i> atrial septal defect	123
<i>Elbelushi A., Muravec Z., Masood H., Masood B.</i> Alcohol-Induced Psychotic Disorder and Depressive Disorder: a Dual Diagnosis Case Series	130
<i>Tiuvina N.A., Maksimova T.N., Prokhorova S.V., Vysokova V.O.</i> Obsessive-compulsive disorder during the SARS-CoV-2 pandemic (case report)	134

EXPERT ADVICE

<i>Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Brylev L.V., Zakharova M.N., Kasatkin D.S., Korobko D.S., Kotov S.V., Krasnov V.S., Malkova N.A., Popova E.V., Sivertseva S.A., Simaniv T.O., Sokolova A.A., Totolyan N.A., Trushnikova T.N., Khabirov F.A., Khachanova N.V.</i> Consensus of expert advices on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders	140
--	-----

Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога

Кулеш А.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26

В статье отражены современные представления о роли оральных антикоагулянтов во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта. Обсуждаются сроки назначения препаратов при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и результатами клинических исследований. Рассмотрены вопросы назначения оральных антикоагулянтов в некоторых сложных ситуациях, таких как пожилой и старческий возраст пациента, проведение реперфузионной терапии, наличие геморрагической трансформации, сочетанный атеросклероз магистральных артерий головы и шеи, церебральная микроангиопатия, внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, криптогенный инсульт, а также низкая комплаентность пациента. Представлен алгоритм антикоагулянтной терапии в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: инсульт; фибрилляция предсердий; профилактика; прямые оральные антикоагулянты.

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

Для ссылки: Кулеш АА. Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13

Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view

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 evaluates recent perspectives about the role of oral anticoagulants in the secondary prevention of cardioembolic stroke. The timing of prescribing drugs for ischemic stroke and transient ischemic attack is discussed in accordance with current clinical guidelines and the results of clinical trials. The issues of prescribing oral anticoagulants in some problematic situations, such as the elderly and senile age, reperfusion therapy, presence of hemorrhagic transformation, combined atherosclerosis of major head and neck arteries, cerebral microangiopathy, history of intracerebral hemorrhage, cryptogenic stroke, and low patient compliance are considered. Finally, an anticoagulant therapy algorithm in the acute period of cardioembolic stroke is presented.

Keywords: stroke; atrial fibrillation; prevention; direct oral anticoagulants.

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

For reference: Kulesh AA. Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13

Доля кардиоэмболических инсультов (КЭИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) составляет 13–26% в этиологической структуре ишемического инсульта (ИИ), а его частота повышается с увеличением возраста пациентов [1]. Первые несколько дней после КЭИ характеризуются повышением риска как рецидива ИИ, так и геморрагической трансформации (ГТ). Без назначения антикоагулянтов частота повторного ИИ в первые 14 дней варьирует от 0,5 до 1,3% в день [2]. К факторам риска (ФР) раннего рецидива КЭИ относятся пожилой возраст, большой размер инфаркта и увеличение левого предсердия, что анатомически способствует высокому эмболическому потенциалу [3, 4]. Назначение оральных антикоагулянтов (ОАК): апиксабана, дабигатрана, ривароксабана, эдоксабана или варфарина — служит основой вторичной профилактики КЭИ на фоне ФП [5].

Метаанализ данных 20 500 пациентов с ФП и ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) показал, что в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) прямые ОАК (ПОАК) ассоциированы с более высокой эффективностью во вторичной профилактике КЭИ и большей безопасностью в отношении развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) [6]. На преимущества ПОАК перед АВК во вторичной профилактике КЭИ указывают рекомендации Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) 2020 г. [7] и Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) 2019 г. [8]. Однако реальная клиническая практика ставит перед врачом-неврологом множество вопросов, касающихся особенностей применения ПОАК в сложных клинических ситуациях, часть из которых рассмотрены в данной статье.

Роль ПОАК во вторичной профилактике ИИ

Все четыре рандомизированных клинических исследования (РКИ), посвященных ПОАК (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48), продемонстрировали преимущества ПОАК в сравнении с АВК со снижением риска инсульта и системной эмболии на 19% за счет уменьшения риска геморрагического инсульта на 51%, а также сокращение смертности на 10% [9]. В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; n = 18 201) показано, что в течение 1,8 года наблюдения апиксабан превосходил варфарин в отношении частоты инсультов и системной эмболии (1,27% против 1,60% — снижение риска на 21%), а также частоты кровотечений (2,13% против 3,09% — снижение риска на 31%) [10]. Среди ПОАК только апиксабан превосходил варфарин по трем ключевым показателям: 1) снижение риска инсульта, в том числе повторного, и системной эмболии; 2) уменьшение числа больших кровотечений; 3) уменьшение общей смертности [11]. Недавний анализ данных национального норвежского регистра (n=52 476) продемонстрировал отсутствие различий в частоте инсульта и системной эмболии при приеме дабигатрана, ривароксана и апиксабана у пациентов с ФП, однако дабигатран и апиксабан были ассоциированы с меньшим риском больших кровотечений, в том числе ВМК [12].

Показатели эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином во вторичной профилактике ИИ в рамках реальной клинической практики сопоставимы с таковыми для РКИ [13]. При вторичной профилактике ИИ частота системной эмболии составляет 4,9% для ПОАК и 5,7% для варфарина, тогда как частота геморрагического инсульта при приеме ПОАК снижается вдвое [14]. Данные реальной клинической практики показывают, что эффективность апиксабана и варфарина при профилактике ИИ при ФП сопоставимы, тогда как риск больших кровотечений значительно ниже для апиксабана в сравнении с варфарином, дабигатраном и ривароксаном (снижение относительного риска на 38; 35 и 46%

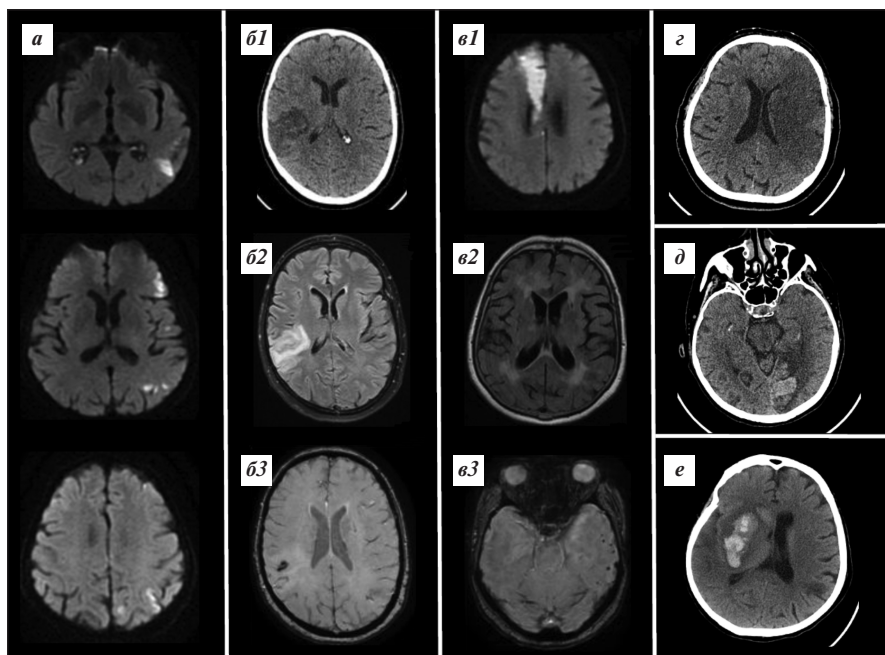


Рис. 1. Определение сроков инициации ОАК в разных клинических ситуациях.
а — пациентка 72 лет, NIHSS при поступлении — 6 баллов. Наибольший размер очага инфаркта — 2 см (MPT, DWI), геморрагической трансформации нет. ПОАК назначен на 3-й день; *б* — пациентка 66 лет, NIHSS при поступлении — 3 балла. Наибольший размер очага инфаркта — 4 см (*б1* — КТ, *б2* — MPT FLAIR). Имеется геморрагический инфаркт 1-го типа по КТ (*б1*) и MPT SWAN (*б3*). ПОАК назначен на 10-й день; *в* — пациентка 76 лет, NIHSS при поступлении — 3 балла. Наибольший размер очага инфаркта — 8 см (*в1* — MPT DWI). Геморрагической трансформации нет, однако имеются долевые церебральные микрокровоизлияния на MPT SWAN (*в3*) и выраженная (Fazekas 3) гиперинтенсивность белого вещества на MPT FLAIR (*в2*). ПОАК назначен на 10-й день; *г* — пациентка 68 лет, NIHSS при поступлении — 15 баллов. Наибольший размер инфаркта по КТ — 12 см, геморрагической трансформации нет. ПОАК назначен на 10-й день; *д* — пациентка 80 лет, при поступлении в ПСО выявлена гемипарез (NIHSS — 1 балл). Очага инфаркта на КТ не выявлено, поэтому в соответствии с правилом Динера на 3-й день назначен ПОАК. КТ-контроль через 1 нед выявил геморрагическую трансформацию по типу геморрагического инфаркта 2-го типа, которая расценена как бессимптомная. Принято решение ПОАК не отменять; *е* — пациентка 80 лет, NIHSS при поступлении — 14 баллов. Выполнен внутривенный тромболитис. При КТ-контроле визуализирована паренхиматозная гематома 2-го типа. Рекомендовано назначение ПОАК в амбулаторных условиях на 40-й день

Fig. 1. Determination of the time of the OACs initiation in different clinical situations.
a — 72-year-old female, NIHSS upon admission — 6 points. Maximum infarct size — 2 cm (MRI, DWI), without hemorrhagic transformation. DOACs initiated on the 3rd day; *b* — 66-year-old female, NIHSS upon admission — 3 points. Maximum infarct size — 4 cm (*b1* — CT, *b2* — MRI FLAIR). Hemorrhagic infarction type 1 on CT (*b1*) and MRI SWAN (*b3*) scans. DOACs initiated on the 10th day; *c* — 76-year-old female, NIHSS upon admission — 3 points. Maximum infarct size — 8 cm (*c1* — MRI DWI). No signs of hemorrhagic transformation, but lobar cerebral microbleeds on MRI SWAN scans (*c3*) and severe (Fazekas 3) white matter hyperintensities on MRI FLAIR (*c2*) are present. DOACs initiated on the 10th day; *d* — 68-year-old female, NIHSS upon admission — 15 points. Maximum infarct size on CT scan — 12 cm, without hemorrhagic transformation. DOACs initiated on the 10th day; *e* — 80-year-old female, hemiparesis upon admission to the ASU (NIHSS — 1 point). Absence of infarct on CT scan, therefore DOACs were started on the 3rd day according to Diener's rule. CT control after 1 week revealed a hemorrhagic transformation into hemorrhagic infarction type 2, which was regarded as asymptomatic. DOACs were not discontinued; *f* — 80-year-old female, NIHSS upon admission — 14 points. Intravenous thrombolysis was administered. CT-control revealed a type 2 intraparenchymal hematoma. DOACs initiation was recommended in the outpatient setting on the 40th day

соответственно). Риск ВМК также существенно ниже для апиксабана, чем для варфарина и ривароксабана (46 и 54%) и сопоставим с таковым при приеме ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, прием апиксабана сопряжен с наименьшим риском желудочно-кишечных кровотечений, что имеет значение как в остром периоде ИИ (учитывая высокую частоту стрессовых язв), так и в отдаленные сроки [14, 15].

Сроки назначения ОАК при ИИ и ТИА

Долгое время для определения оптимального срока инициации ОАК использовалось эмпирическое правило Динера, согласно которому в зависимости от выраженности неврологического дефицита (ТИА, малый, средний и тяжелый инсульт в соответствии с результатом NIHSS) препарат должен назначаться на 1, 3, 6, 12-й день соответственно. При этом перед назначением ОАК на 6-й и 12-й день необходимо повторить компьютерную томографию (КТ) головного мозга для исключения ГТ [16]. Анализ данных регистра K-ATTENTION (Korean ATrial fibrillaTion EvaluationN regisTry in Ischemic strOke patieNts; n=2321; Южная Корея) продемонстрировал, что соблюдение правила Динера ассоциировано с более низким риском рецидива любого инсульта (1,4% против 3,4%) в сравнении с несоблюдением этих рекомендаций [17]. Тем не менее существенным недостатком правила Динера является ориентация при принятии решения на выраженность неврологического дефицита, а не на размер инфаркта, что может привести к некорректной оценке риска ГТ, например при вертебро-базилярном инсульте (рис. 1).

Клинические рекомендации. Подходы к назначению ОАК в соответствии с современными международными клиническими рекомендациями представлены в табл. 1.

Следует отметить, что большинство рекомендаций основываются на мнениях экспертов, так как на данный момент ни одно из запланированных РКИ не завершено.

Наблюдательные исследования. В настоящее время опубликованы результаты нескольких многоцентровых обсервационных исследований с периодом наблюдения не менее 3 мес (табл. 2) [1, 20–24].

Наблюдательное многоцентровое исследование RAF-NOACs (Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants) проводилось в странах Европы и включало 1127 пациентов, 80% из которых получили ПОАК (примерно в равной степени — дабигатран, ривароксабан и апиксабан) в первые 15 дней заболевания (в среднем на 7–8-е сутки). Исследование показало, что у паци-

ентов с КЭИ лечение ПОАК ассоциировано с комбинированной частотой ишемических и геморрагических событий (инсульт, ТИА, клинически явная системная эмболия, клинически явное ВМК, большие экстрацеребральные кровотечения), составляющей 5,2% в течение 90 дней. ВМК развилось у 1,6% пациентов. При назначении антикоагулянта в первые 2 сут комбинированный показатель составил 12,4%, при инициации с 3-го по 14-й день — 2,1%, а при старте после 14-го дня — 9,1% [22]. С другой стороны, анализ данных регистра VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive; n=1644) показал, что назначение АВК на 2–3-й день после инсульта ассоциировано с меньшей частотой рецидивов в сравнении с назначением после 3 сут без дополнительного повышения риска клинически явных ВМК [25].

В недавно опубликованном многоцентровом наблюдательном исследовании IAC (The Initiation of Anticoagulation after Cardioembolic Stroke; n=1289; США) сравнивались эффективность и безопасность назначения ОАК в сроке 0–3 дня, 4–14 дней и >14 дней после КЭИ. Исход оценивался по рецидивам ИИ, ТИА, системной эмболии, клинически явным ВМК и большим экстракраниальным кровоизлияниям в течение 90 сут. Комбинированная конечная точка зафиксирована у 10,1% пациентов, при этом различия в частоте ее достижения между исследуемыми под-

Таблица 1. Подходы к назначению ОАК согласно современным международным клиническим рекомендациям
Table 1. Approaches to prescribing OACs according to current international clinical guidelines

Рекомендации	Сроки назначения
Руководство ESC по лечению ФП, разработанное в сотрудничестве с EACTS, 2016 г. (правило Динера) [16]	На 1–3–6–12-й день в зависимости от тяжести инсульта по Шкале NIHSS: ТИА, NIHSS <8 (малый инсульт), NIHSS 8–15 (среднетяжелый инсульт), NIHSS ≥16 (тяжелый инсульт). При среднетяжелом и тяжелом инсульте необходимо повторить КТ перед назначением ОАК
АНА/ASA 2019 [18]	Для большинства пациентов — 4–14-й день
ESO 2019 [8]	Оптимальное время неизвестно. Экспертное мнение: антиагреганты в первые 48 ч после КЭИ. Старт ОАК на 3–4-й день у пациентов с малым инсультом и инфарктом <1,5 см, на 7-й день при умеренном инфаркте, на 14-й день при большом инфаркте
ESC 2020 [7]	Оптимальные сроки неизвестны, однако не рекомендуется назначение в первые 48 ч
EHRA 2021 [19]	ТИА — в 1-й день, ТИА с острым инфарктом при нейровизуализации — на 1–3-й день, персистирующий малый неврологический дефицит — на 3-й день и позже, персистирующий умеренный неврологический дефицит — на 6–8-й день и позже (контроль КТ/МРТ), персистирующий выраженный неврологический дефицит — на 12–14-й день и позже (контроль КТ/МРТ); при ГТ — на 3–28-й день и позже (контроль КТ/МРТ)
АНА/ASA 2021 [5]	ТИА — незамедлительно, низкий риск ГТ — на 2–14-й день, высокий риск ГТ — после 14-го дня

Примечание. EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) — Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — Шкала инсульта Национального института здоровья; АНА/ААА (American Heart Association / American Stroke Association) — Американская ассоциация сердца / Американская ассоциация инсульта; ESO (European Stroke Organisation) — Европейская ассоциация инсульта; EHRA (European Heart Rhythm Association) — Европейская ассоциация сердечного ритма; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Таблица 2. Характеристика многоцентровых наблюдательных исследований, посвященных назначению ОАК после ИИ

Table 2. Characteristics of multicenter observational studies focused on the OACs initiation after IS

Исследование, год	Популяция	Средний возраст пациентов, годы	Средний результат по NIHSS	Средний размер инфаркта	Средний срок инициации, дни	Рецидив ИИ	Внутричерепные кровоизлияния
NOACISP, 2016	Швейцария, n=204 (ПОАК – 155)	79	4	—	5 для ПОАК	7,7% в год (5,1% в год для ПОАК ≤7 дней против 9,3% >7 дней)	1,3% в год
SAMURAI-NVAF, 2016	Япония, n=1192 (ПОАК – 466)	78	3	24% – мелкие, 48% – средние, 28% – большие	5 для ПОАК	10,1% в год для ПОАК	0,8% в год для ПОАК
RAF-NOAC, 2017	Европа, n=1127 (ПОАК – все)	76	8	41% – мелкие, 33% – средние, 22% – большие	8	7,8% в год	6,4% в год
Wilson D. и соавт., 2019	Великобритания, n=1355 (ПОАК – 475)	76	4	18% – большие инфаркты	11	5,7% в год	0,6% в год
IAC, 2020	США, n=1289 (ПОАК – 68%)	77	5 для интервала 0–3 дня, 10 для интервала 4–14 дней, 15 для интервала >14 дней	Очаг объемом ≥60 мл встречался у 5,9% пациентов с инициацией терапии в срок 0–3 дня, у 17,4% пациентов с инициацией в срок 4–14 дней, у 32,8% с инициацией в срок >14 дней	—	Для интервала 0–3 дня – 7,3%, для интервала 4–14 дней – 6,0%, для интервала >14 дней – 7,2%	Для интервала 0–3 дня – 1,1%, для интервала 4–14 дней – 1,7%, для интервала >14 дней – 2,9%

группами не выявлено; не различалась также частота клинически явных ВМК и повторных ишемических событий. Таким образом, исследование IAC не подтвердило, что интервал 4–14 дней обладает преимуществами при назначении ОАК после КЭИ, что подчеркивает необходимость проведения РКИ [24].

В наблюдательном исследовании S. Yoshimura и соавт. [26] (n=686; Япония) показано, что раннее назначение апиксабана (<48 ч) при ИИ вследствие окклюзии крупной артерии у пациентов с ФП так же безопасно, как и более поздняя инициация терапии. Средний результат NIHSS в исследовании составил 14 баллов, внутривенный тромболитис получили 39% пациентов, эндоваскулярное лечение – 52% пациентов, ГТ развилась у 16,3% больных. В наблюдательном исследовании A. Alrohim и соавт. [27] (n=100; Канада, Саудовская Аравия) продемонстрирована безопасность раннего назначения апиксабана (в среднем через 2 дня) при нетяжелом КЭИ (средний объем инфаркта – 4 мл).

Рандомизированные клинические исследования. В РКИ Triple AXEL [28] (Acute Stroke With Xarelto to Reduce Intracranial Hemorrhage, Recurrent Embolic Stroke, and Hospital Stay; n=195; Южная Корея) продемонстрировано, что назначение ривароксабана в первые 5 дней малого КЭИ (с средним 2 балла по NIHSS) сравнимо по эффективности и безопасности с варфарином. РКИ DATAS II [29] (The Dabigatran Following Acute Transient Ischemic Attack and Minor Stroke II trial; n=305) показало, что назначение дабигатрана в первые 72 ч малого (NIHSS ≤9; объем инфаркта ≤25 мл) некардиоэмболического инсульта

та не отличается по частоте развития клинически явных ГТ от назначения ацетилсалициловой кислоты. Таким образом, имеются достаточно убедительные доказательства безопасности назначения ПОАК в первые дни малого КЭИ или ТИА.

В апреле 2021 г. опубликованы результаты РКИ AREST [30] (Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation), в котором сравнивалась безопасность раннего назначения апиксабана и варфарина. При ТИА апиксабан назначался на 0–3-й день, при инсульте с инфарктом <1,5 см – на 3–5-й день, при инсульте со средним размером очага (≥1,5 см, за исключением полного территориального кортикального инфаркта) – на 7–9-й день; варфарин назначался через 1 нед после ТИА и через 2 нед после КЭИ. Исследование показало, что апиксабан характеризуется статистически похожей, но в целом более низкой частотой повторных инсультов и ТИА (14,6% против 19,2%; p=0,78), смерти (4,9% против 8,5%; p=0,68), фатального инсульта (2,4% против 8,5%; p=0,37), клинически явных кровоизлияний (0% против 2,1%) и первичного комбинированного исхода, включающего фатальный инсульт, рецидив инсульта и ТИА (17,1% против 25,5%; p=0,44). Таким образом, результаты РКИ AREST расширили область безопасного применения ПОАК в ранние сроки КЭИ и доказали правомерность подхода к определению времени инициации терапии в зависимости от размера инфаркта мозга.

В настоящее время проходят РКИ ELAN (NCT03148457; Швейцария), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-38; Великобритания), TIMING (NCT02961348; Шве-

ция) и START (NCT03021928; США). Таким образом, поиск оптимального срока назначения ПОАК продолжается.

Примерные сроки назначения ОАК после КЭИ/ТИА в соответствии с изложенными данными и подходом представлены на рис. 2 [31].

Назначение ОАК в некоторых сложных клинических ситуациях

Пожилый и старческий возраст. Анализ назначения ОАК пациентам (n=117) в возрасте 85 лет и старше (средний возраст — 89 лет) двух итальянских госпиталей показал, что ОАК были инициированы у 80,5% (97% — ПОАК) больных в среднем через 6 сут после ИИ. Назначение ОАК не ассоциировалось с повышением риска ГТ; это свидетельствует о том, что возраст как самостоятельный ФР не должен влиять на сроки назначения ПОАК после ИИ [32].

Реперфузионная терапия. Анализ данных исследований RAF и RAF-NOACs, в популяции которых 26% пациентов получили внутривенный тромболитис (преимущественно) и/или механическую тромбэкстракцию, продемонстрировал, что реперфузионная терапия не влияет на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, назначенной в среднем через 7 дней [33].

Геморрагическая трансформация. В процессе церебральной ишемии происходит нарушение целостности микрососудистого русла вследствие дегградации базальной мембраны и внеклеточного матрикса, что приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и ГТ ишемизированной ткани, которая, согласно классификации ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study), может быть представлена геморрагическими инфарктами 1-го и 2-го типа, а также паренхиматозным кровоизлиянием 1-го и 2-го типа. Принципиально важно выделять клинически явную ГТ, которая сопровождается неврологическим ухудшением или приводит к смерти пациента, и бессимптомную ГТ [1, 34]. ГТ является частым феноменом при ИИ, даже

в отсутствие реперфузионной терапии. Риск развития симптомной ГТ без внутривенного тромболитиса составляет 1–7% [35], а после внутривенного тромболитиса он варьирует от 2 до 7% [34]. По данным исследования WAKE-UP, частота ГТ составила 17,4% у пациентов без внутривенного тромболитиса и преимущественно была представлена геморрагическими инфарктами 1-го и 2-го типа [36].

Основным ФР ГТ является размер очага инфаркта: для инфарктов размером <2 см риск ГТ составляет 1,5%, при размере 2–5 см — 22%, ≥5 см — 58%. При этом остаточный риск ГТ снижается до 10% на 6-й день при среднем размере очага и на 15-й день при больших очагах, что обуславливает необходимость дифференцированного назначения ПОАК после ИИ [37].

Предполагается, что раннее назначение антикоагулянта может вызвать или усугубить ГТ с потенциальными негативными клиническими последствиями, что зачастую приводит к отсроченному назначению препарата [38]. Более высокая летальность вследствие ВМК в сравнении с рецидивом ИИ является еще одним сдерживающим фактором [1]. В популяции исследований RAF и RAF-NOACs частота развития ГТ составила 11%, тогда как клинически явной ГТ — 3%. Инициация ОАК без ГТ проводилась в среднем через 12 дней, при наличии ГТ — через 23 дня. Примечательно, что данная отсрочка не привела к возрастанию числа рецидивов ишемических событий [39]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что при наличии ГТ слишком раннее назначение ОАК нецелесообразно.

Низкая комплаентность пациента. Прием ПОАК, в отличие от варфарина, не требует регулярного лабораторного контроля, что, теоретически, должно способствовать повышению приверженности антикоагулянтной терапии [11]. Тем менее комплаентность терапии ПОАК варьирует в зависимости от конкретного препарата. Анализ данных 36 652 пациентов с ФП в Великобритании показал, что при-

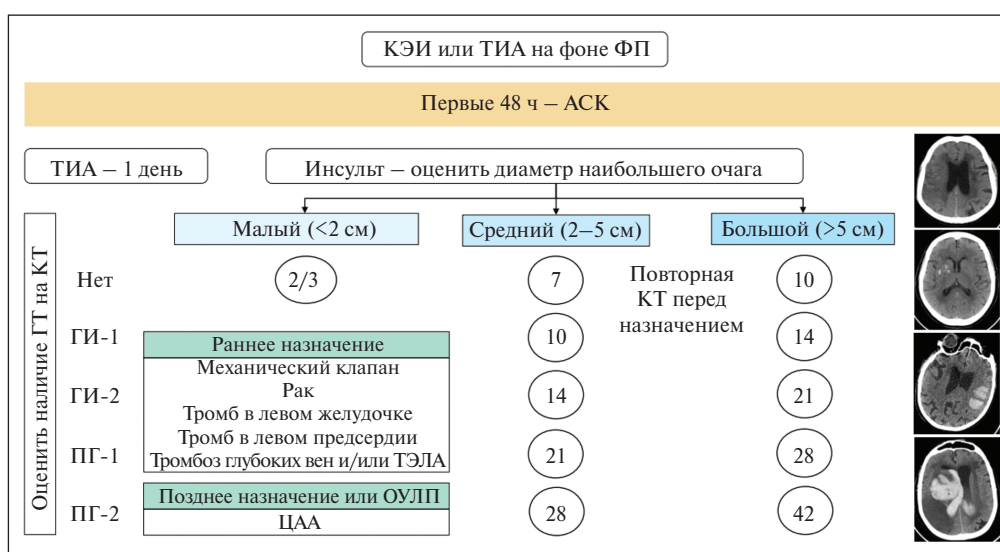


Рис. 2. Примерные сроки назначения ОАК после КЭИ/ТИА (по [31], с изменениями).

ГИ — геморрагический инфаркт; ПГ — паренхиматозная гематома; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОУЛП — окклюзия ушка левого предсердия

Fig. 2. Approximate timing of the OACs initiation after CIs/TIAs (from [31], with changes)

верженность терапии (прием препарата в соответствии с назначенной врачом схемой) и постоянство терапии (продолжение приема препарата) в течение 1 года составили 55 и 65% соответственно для всех ОАК. Среди изученных препаратов (АВК, дабигатран, ривароксабан и апиксабан) апиксабан характеризовался наиболее высокими показателями приверженности терапии и ее постоянства [40]. По результатам метаанализа данных 594 784 пациентов с ФП, доля больных с хорошей приверженностью составляет 71% для апиксабана, 70% для ривароксабана и 60% для дабигатрана [41]. В другом метаанализе показано, что кратность приема ПОАК (1 или 2 раза в день) не влияет на показатели эффективности и безопасности терапии [42].

Данные швейцарского регистра свидетельствуют, что польза от назначения ПОАК у пациентов с ФП и недавним инсультом сохраняется даже при наличии инвалидизации и зависимости от окружающих — 3–5 баллов по Модифицированной шкале Рэнкина (mRS) после выписки из стационара [43]. Тем не менее в практике выраженная дисфагия и mRS ≥ 4 баллов являются ФР неназначения препарата [32], хотя введение через назогастральный зонд не влияет на биодоступность апиксабана и ривароксабана [19].

Сочетанный атеросклероз магистральных артерий головы и шеи. Атеросклеротические бляшки имеют место у 28–64% пациентов с ФП [44]. Более того, есть данные, что пациенты с ФП более склонны к каротидному атеросклерозу, чем больные без ФП. Это может быть обусловлено локальным изменением гемодинамики вследствие аритмии [45]. Пациенты с сочетанием ФП и каротидного атеросклероза могут требовать дополнительных мер профилактики, например комбинированного назначения ОАК и антиагрегантов, строгого контроля ФР и применения хирургических методов [46].

При наличии стеноза свыше 50% невозможно достоверно определить механизм развития настоящего инсульта, если нет вовлечения разных сосудистых территорий. Если у пациента имеется потенциально клинически явный каротидный стеноз, предпочтительно выполнение каротидной эндартерэктомии, тогда как стентирование нежелательно в силу необходимости последующего приема двойной антиагрегантной терапии. Однако при невозможности выполнения открытой операции также можно рассмотреть вариант стентирования с последующим назначением комбинации клопидогрела и ПОАК в течение 1 мес, что допускается рекомендациями ESC 2021 г. [47]. После каротидной эндартерэктомии до инициации терапии ОАК пациент должен принимать ацетилсалициловую кислоту [19, 45].

Церебральная микроангиопатия (ЦМА). Под ЦМА понимают заболевание мелких перфорирующих артериол, капилляров и, возможно, венул, вызывающее спектр нейроратологических, КТ- и МРТ-изменений, а также ряд клинических синдромов [48]. С точки зрения этиологии ЦМА чрезвычайно гетерогенна и включает как широкий спектр спорадических форм, связанных с артериальной гипертензией и другими сосудистыми ФР, церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА), так и редкие генетические варианты, в первую очередь CADASIL-синдром [48–52]. ЦМА служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений, лакунарного инсульта и гипертензионного ВМК [53].

Благодаря постепенному внедрению стандартов нейровизуализации при сосудистой патологии головного мозга STRIVE (the STANDARDS for Reporting Vascular changes on neuroimaging) неврологи все чаще сталкиваются с проблемой интерпретации таких феноменов, как гиперинтенсивность белого вещества сосудистого происхождения, лакуны, расширенные периваскулярные пространства и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [54]. ЦМК на МРТ соответствуют фокусам отложения гемосидерина [55], у лиц в возрасте 50 лет и старше одно и более ЦМК встречается в 17% случаев [56]. Наличие ЦМА может влиять на безопасность антикоагулянтной профилактики после ИИ или ТИА — ЦМК повышают риск развития ВМК в 2,7–3,7 раза, тогда как умеренная и выраженная гиперинтенсивность белого вещества — в 5,7 раза [57, 58]. При этом даже при наличии ЦМК абсолютный риск ИИ значительно превышает риск ВМК (5% против 0,9%) вне зависимости от числа и локализации ЦМК, а также от вида антитромботической терапии, что обосновывает недопустимость отказа от приема ОАК в данной клинической ситуации [59].

ЦМК рассматриваются в качестве маркера тяжести цереброваскулярной болезни и сосудистой хрупкости, что отражает риск дальнейших ишемических и геморрагических церебральных событий [60]. В недавно предложенной шкале MINOC (Microbleeds International Collaborative Network) с целью прогнозирования развития внутричерепного кровоизлияния на фоне приема ОАК при вторичной профилактике КЭИ используются следующие показатели: число ЦМК, возраст, популяция, внутричерепные кровоизлияния в анамнезе, ИИ в анамнезе, а также вид ОАК (АВК или ПОАК) [61]. Таким образом, наличие ЦМК само по себе не должно влиять на решение о назначении ОАК после ИИ или ТИА [53, 60].

ВМК в анамнезе. В многоцентровом наблюдательном исследовании (n=4540; Тайвань) показано, что среди пациентов с ФП и перенесенным ВМК использование ПОАК ассоциировано с более низкой частотой развития ВМК и больших кровотечений в сравнении с назначением варфарина, тогда как частота ишемических событий не различается [62]. Последующий метаанализ подтвердил, что применение ПОАК в сравнении с АВК сопряжено со снижением риска инсульта, смерти от любой причины и ВМК у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе [63]. Известно, что ВМК вследствие ЦАА отличаются высоким риском рецидивов, но совокупный ишемический риск, включая экстрацеребральные события, может недооцениваться, поэтому наличие ВМК в анамнезе не является поводом для неназначения ОАК после ИИ или ТИА [60]. Только при наличии тяжелой ЦАА (с рецидивирующими ВМК, множественными ЦМК, диссеминированным корковым поверхностным сидерозом) возможен отказ от ОАК. Опцией выбора в таком случае является окклюзия ушка левого предсердия [5, 7].

Криптогенный инсульт. ФП — одна из потенциальных причин криптогенного эмболического инсульта (ESUS), в особенности у пациентов пожилого и старческого возраста [64]. Можно сформулировать две стратегии поиска ФП при ESUS — расширенный и таргетный кардиомониторинг. Известно, что чем длительнее мониторинг электрокардиографии (ЭКГ), тем больше вероятность обнаружения ФП [65]: частота выявления аритмии варьирует от 4,3% при

72-часовом холтеровском мониторинге до 22% при 3-недельном мониторинге [66, 67]. Пролонгированный кардиомониторинг при помощи петлевых регистраторов позволяет выявить ФП в течение 3 лет у 41% пациентов с ESUS, однако в России он малодоступен [68].

Таргетный кардиомониторинг основывается на концепции предсердной кардиопатии, согласно которой ФП может быть маркером предсердной дисфункции или «кардиопатии», которая, в свою очередь, служит прямой причиной эмболических событий [69]. К основным маркерам предсердной кардиопатии, т. е. индикаторам высокой вероятности обнаружения ФП после ИИ/ТИА, относятся: возраст старше 75 лет, диаметр левого предсердия >46 мм, число наджелудочковых экстрасистол при первом мониторинге ≥ 480 в сутки, наличие эпизода наджелудочковой тахикардии длительностью >20 сердечных циклов при первом мониторинге и концентрация NT-proBNP >400 пг/мл [70].

Пролонгированный мониторинг у пациентов с маркерами предсердной кардиопатии более эффективен: 12-месячное наблюдение позволяет выявить ФП у 33% пациентов [71]. В рутинной практике наиболее удобными биомаркерами предсердной кардиопатии представляются структурные и функциональные характеристики левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии: диаметр, индекс объема (LAVI), фракция выброса (LAEF) [72], а также сывороточная концентрация натрийуретических пептидов, особенно NT-proBNP [73–75]. Данные маркеры целесообразно использовать для отбора пациентов на пролонгированный мониторинг.

В недавнем ретроспективном исследовании показано, что назначение ОАК в подгруппе пациентов с отклонением маркеров коагуляции и гемостаза или выраженным увеличением левого предсердия (индекс объема левого предсердия ≥ 40 см³/м²) ассоциировано со снижением частоты

повторного инсульта в сравнении с антиагрегантной терапией — 3% против 14% в течение года без повышения риска внутримозговых кровоизлияний [76].

В настоящее время в исследовании ARCADIA (The Atrial Cardiac Pathology and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial) проводится оценка гипотезы, согласно которой апиксабан превосходит ацетилсалициловую кислоту в профилактике повторного инсульта у пациентов с ESUS и предсердной кардиопатией, устанавливаемой при наличии как минимум одного из следующих маркеров: терминальный индекс Р-волны в отведении V₁ на ЭКГ >5000 мВ·мс, сывороточный уровень NT-proBNP >250 пг/мл и индекс диаметра ЛП ≥ 3 см/м² по данным эхокардиографии [77].

Заключение

Антикоагулянтная терапия является эффективным и безопасным методом вторичной профилактики КЭИ, особенно при использовании ПОАК. В приоритете ранняя инициация антикоагулянтной терапии, однако сроки должны определяться индивидуально с учетом размера очага инфаркта и наличия ГТ. Антикоагулянтная терапия сохраняет высокую эффективность и безопасность в различных клинических ситуациях, с которыми может столкнуться врач-невролог сосудистого отделения, такими как пожилой возраст пациента, выполнение реперфузионной терапии, наличие ЦМА, ЦМК, геморрагического инсульта в анамнезе, а также функциональных ограничений. У пациентов с эмболическим криптогенным инсультом при наличии маркеров предсердной кардиопатии целесообразен пролонгированный ЭКГ-мониторинг с целью выявления скрытой ФП и своевременного назначения ОАК. Любой специалист, назначающий ОАК, должен укреплять приверженность пациента данному виду вторичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):117–26. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983 Sep-Oct;14(5):688–93. doi: 10.1161/01.str.14.5.688
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2175–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: findings from the RAF study. *J Neurol.* 2016 Feb;263(2):231–7. doi: 10.1007/s00415-015-7957-3
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364–e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke.* 2017 Aug;12(6):589–96. doi: 10.1177/1747493017700663. Epub 2017 Mar 15.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution
- of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019 Sep;4(3):198–223. doi: 10.1177/2396987319841187
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoA1107039

11. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):7-14. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14
[Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):7-14. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14 (In Russ.)].
12. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Apr 1;6(2):75-85. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz086
13. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2142-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017474
14. Diener HC, Hankey GJ, Easton JD, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Sep 15;22(Suppl 1):I13-I21. doi: 10.1093/eurheartj/suaa104
15. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Jan;49(1):98-106. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018395
16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295
17. Eun MY, Kim JY, Hwang YH, et al. Initiation of Guideline-Matched Oral Anticoagulant in Atrial Fibrillation-Related Stroke. *J Stroke*. 2021 Jan;23(1):113-23. doi: 10.5853/jos.2020.03440
18. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3331-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027708
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 25;euab065. doi: 10.1093/europace/euab065
20. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1856-62. doi: 10.1212/WNL.0000000000003283
21. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al; SAMURAI Study Investigators. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI – Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016 Jul;11(5):565-74. doi: 10.1177/1747493016632239
22. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 29;6(12):e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034
23. Wilson D, Ambler G, Banerjee G, et al; Clinical relevance of Microbleeds in Stroke (CROMIS-2) collaborators. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Mar;90(3):320-5. doi: 10.1136/jnnp-2018-318890
24. Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, et al. Anticoagulation Timing in Cardioembolic Stroke and Recurrent Event Risk. *Ann Neurol*. 2020 Oct;88(4):807-16. doi: 10.1002/ana.25844
25. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, et al; VISTA collaborators. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol*. 2015 Jul;22(7):1048-55. doi: 10.1111/ene.12577
26. Yoshimura S, Uchida K, Sakai N, et al. Safety of Early Administration of Apixaban on Clinical Outcomes in Patients with Acute Large Vessel Occlusion. *Transl Stroke Res*. 2021 Apr;12(2):266-74. doi: 10.1007/s12975-020-00839-4
27. Alrohani A, Buck B, Jickling G, et al. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Neurol*. 2021 May;268(5):1837-46. doi: 10.1007/s00415-020-10335-2
28. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al; Phase 2 Exploratory Clinical Study to Assess the Effects of Xarelto (Rivaroxaban) Versus Warfarin on Ischemia, Bleeding, and Hospital Stay in Acute Cerebral Infarction Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation (Triple AXEL) Study Group. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1206-15. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2161
29. Butcher KS, Ng K, Sheridan P, et al. Dabigatran Treatment of Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1190-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027569
30. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, et al; AREST Investigators. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the AREST Trial. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1164-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030042
31. Mac Grory B, Flood S, Schrag M, et al. Anticoagulation Resumption After Stroke from Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 May 20;21(8):29. doi: 10.1007/s11883-019-0790-x
32. Vannucchi V, Moroni F, Grifoni E, et al. Management of oral anticoagulation in very old patients with non valvular atrial fibrillation related acute ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jan;49(1):86-93. doi: 10.1007/s11239-019-01972-0
33. Giustozzi M, Acciarresi M, Agnelli G, et al. Safety of Anticoagulation in Patients Treated With Urgent Reperfusion for Ischemic Stroke Related to Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2347-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030143
34. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152
35. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1326-32. doi: 10.1161/01.str.30.7.1326
36. Jensen M, Schlemm E, Cheng B, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in the WAKE-UP Trial. *Front Neurol*. 2020 Aug 28;11:957. doi: 10.3389/fneur.2020.00957
37. Muscarì A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020 Jan;10(1):e01497. doi: 10.1002/brb3.1497
38. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2249-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321
39. Paciaroni M, Bandini F, Agnelli G, et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 20;7(22):e010133. doi: 10.1161/JAHA.118.010133
40. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*. 2020 Jan;106(2):119-26. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315307

41. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Mar;13(3):e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969
42. Mainbourg S, Cucherat M, Provencher S, et al; META-EMBOl group. Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021 Jan;197:24–32. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.011
43. Meysa L, Polymeris AA, Schaedel S, et al. Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Recent Stroke Who Are Dependent on the Daily Help of Others. *Stroke*. 2021 Jul 27;STROKEAHA120033862. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033862
44. Chen LY, Leening MJ, Norby FL, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness and the Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20;5(5):e002907. doi: 10.1161/JAHA.115.002907
45. Wang Z, Korantzopoulos P, Liu T. Carotid Atherosclerosis in Patients with Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Nov 29;21(12):55. doi: 10.1007/s11883-019-0808-4. Erratum in: *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Dec 10;22(1):1.
46. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology*. 2019 Apr;70(4):299–304. doi: 10.1177/0003319718791711
47. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2021 Jul 19;ehab390. doi: 10.1093/eurheartj/ehab390
48. 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(3S):4–17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
49. 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, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13–22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 (In Russ.)].
50. 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
51. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11 (In Russ.)].
52. 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 Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10–2):128–36. doi: 10.17116/jnevro201911910128 (In Russ.)].
53. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10 (In Russ.)].
54. 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
55. Petrault M, Casolla B, Ouk T, et al. Cerebral microbleeds: Beyond the microscope. *Int J Stroke*. 2019 Jul;14(5):468–75. doi: 10.1177/1747493019830594. Epub 2019 Feb 12.
56. Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2020 Jan 14;94(2):e190–e199. doi: 10.1212/WNL.00000000000008735
57. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al; CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17:539–47. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5
58. Marti-Fabregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al; HERO Study Investigators. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive longterm oral anticoagulation. *Neurology*. 2019;92:e2432–e2443. doi: 10.1212/WNL.00000000000007532
59. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al; Microbleeds International Collaborative Network. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):653–65. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30197-8
60. Casolla B, Cordonnier C. Intracerebral haemorrhage, microbleeds and antithrombotic drugs. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Jan-Feb;177(1–2):11–22. doi: 10.1016/j.neurol.2020.05.008
61. Best JG, Ambler G, Wilson D, et al; Microbleeds International Collaborative Network. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):294–303. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00024-7
62. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e206424. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.6424
63. Guo Z, Ding X, Ye Z, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with previous stroke or intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2021 Jul;44(7):917–24. doi: 10.1002/clc.23647
64. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 28;75(3):333–40. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024
65. Tsigoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, et al. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*. 2019 Sep;21(3):302–11. doi: 10.5853/jos.2019.01067

66. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3357-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884
67. Rubio Campal JM, Garcia Torres MA, Sanchez Borque P, et al. Detecting Atrial Fibrillation in Patients With an Embolic Stroke of Undetermined Source (from the DAF-ESUS registry). *Am J Cardiol*. 2020 Feb 1;125(3):409-14. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.050
68. Kitsiou A, Rogalewski A, Kalyani M, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source during 3 Years of Prolonged Monitoring with an Implantable Loop Recorder. *Thromb Haemost*. 2021 Jun;121(6):826-33. doi: 10.1055/a-1346-2899
69. Elkind MSV. Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Sep 12;20(11):103. doi: 10.1007/s11886-018-1053-0
70. Schnabel RB, Haessler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019 Nov 26;140(22):1834-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
71. Poli S, Diedler J, Härtig F, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke — a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):375-81. doi: 10.1111/ene.12843
72. Markus A, Valerie S, Mira K. Promising Biomarker Candidates for Cardioembolic Stroke Etiology. A Brief Narrative Review and Current Opinion. *Front Neurol*. 2021 Feb 25;12:624930. doi: 10.3389/fneur.2021.624930
73. Wasser K, Weber-Krüger M, Gröschel S, et al. Brain Natriuretic Peptide and Discovery of Atrial Fibrillation After Stroke: A Subanalysis of the Find-AFRANDOMISED Trial. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):395-401. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026496
74. Zhang K, Kamtchum-Tatuene J, Li M, Jickling GC. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis of covert atrial fibrillation after acute ischaemic stroke: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Stroke Vasc Neurol*. 2021 Mar;6(1):128-32. doi: 10.1136/svn-2020-000440
75. Мехряков СА, Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Собянин КВ. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):33-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41 [Mekhryakov SA, Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Sobyanin KV. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):33-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41 (In Russ.)].
76. Patel K, Mikhael E, Liu M, et al. Anticoagulation Therapy Reduces Recurrent Stroke in Embolic Stroke of Undetermined Source Patients With Elevated Coagulation Markers or Severe Left Atrial Enlargement. *Front Neurol*. 2021 Jun 7;12:695378. doi: 10.3389/fneur.2021.695378
77. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019 Feb;14(2):207-14. doi: 10.1177/1747493018799981

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2021/16.08.2021/19.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». 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.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the author, which may differ from that of Pfizer. The author are 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>

Антитромбоцитарная терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза

Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю.

2-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье показаны современные представления о роли антитромбоцитарной терапии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт либо транзиторную ишемическую атаку (ТИА). На основе данных доказательной медицины представлена аналитическая характеристика всех тромбоцитарных антиагрегантов, прошедших клинические испытания в мире. Продемонстрированы преимущества и несовершенства каждого средства как в монотерапии, так и при комбинированном использовании. Отражены новые представления о рациональности применения комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в первые 24 ч и продолжительностью не более 90 дней у больных с малым ишемическим инсультом либо ТИА. Анализируются эффективность и безопасность новых тромбоцитарных антиагрегантов. Изложены основные принципы выбора антитромбоцитарных средств у пациентов после ишемического некардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия; транзиторная ишемическая атака; некардиоэмболический инсульт; вторичная профилактика.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ, Гераскина ЛА, Максимова МЮ. Антитромбоцитарная терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):14–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-14-19

Antiplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack

Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu.

*Second Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

The review shows modern concepts on the role of antiplatelet therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients after non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). We present an analytical characteristic of all antiplatelet agents that have been studied in randomized controlled trials worldwide. We demonstrate the advantages and disadvantages of each agent in monotherapy and in combination. New ideas about the rationality of the use of combined antiplatelet therapy with clopidogrel and acetylsalicylic acid in the first 24 hours and no more than 90 days in patients with minor ischemic stroke or TIA are discussed. The efficacy and safety of new antiplatelet agents are analyzed. The basic principles of choosing antiplatelet agents in patients after ischemic noncardioembolic stroke/TIA are outlined.

Keywords: antiplatelet therapy; transient ischemic attack; noncardioembolic stroke; secondary prevention.

Contact: Andrey Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu. Antiplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):14–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-14-19

На протяжении длительного времени в клинической практике традиционно использовалось определение транзиторных ишемических атак (ТИА), ориентировавшееся на критерии времени. ТИА рассматривалась как быстро развивающиеся клинические симптомы очагового или диффузного поражения мозга либо сетчатки глаза, возникающие без очевидных внесосудистых причин и продолжающиеся менее 24 ч. В 2009 г. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association, АНА) и Американская ассоциация инсульта (American Stroke Association, АСА) опубликовали научное соглашение, в ко-

тором был существенно обновлен подход к пониманию ТИА [1]. Документ акцентирует внимание на трех аспектах: определении ТИА, риске инсульта после ТИА и оптимальной диагностике ТИА. Согласно предложению АНА/АСА, под ТИА следует понимать преходящие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящие к развитию инфаркта ишемизированного участка [2].

Такие изменения были сделаны в связи с тем, что, по сути, единственным значимым различием между ТИА

и инсультом является развитие инфаркта — необратимого поражения ткани мозга или сетчатки глаза. К настоящему времени нет убедительных доказательств, подтверждающих рациональность каких-либо критериев времени для диагностики ТИА. По данным S.C. Johnston и соавт. [3], симптоматика ТИА, продолжающаяся уже более 10 мин, является значительным фактором риска развития инсульта в ближайшие часы. Таким образом, только объективизированное подтверждение наличия или отсутствия инфарктных изменений ткани мозга или сетчатки глаза дает основания своевременно и четко разграничить ТИА и инсульт (точно так же, как дифференцируют стенокардию и инфаркт миокарда — ИМ). Это необходимо как для корректной терапии инсульта в самые ранние сроки, так и для активной профилактики инсульта в случае ТИА — обе стратегии имеют принципиальную важность и требуют быстрой и точной диагностики на основе объективных данных. Преходящее нарушение мозгового или ретинального кровообращения является практически такой же цереброваскулярной катастрофой, как инсульт, с почти настолько же неблагоприятными последствиями, отражающимися на риске развития инсульта и смерти пациента [4].

Кроме того, ТИА увеличивает риск и других сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИМ, а также смерти [5]. В связи с этим пациентам с ТИА необходимо оказывать столь же неотложную диагностическую и терапевтическую помощь, как при инсульте [6]. При своевременно принятых мерах первые часы и сутки после ТИА представляют собой период, когда ценность активной профилактики цереброваскулярной катастрофы особенно высока. Поэтому фактически ТИА требует такого же серьезного внимания, как и собственно инсульт [7].

Диагностика причин ТИА

Согласно новой стратегии АНА/ААА (2009), все пациенты с ТИА должны подвергаться нейровизуализационному обследованию в течение первых 24 ч от появления первых симптомов [1]. В соответствии с этим требованием всех лиц, перенесших ТИА не позже чем 72 ч назад, целесообразно госпитализировать в отделение для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, учитывая высокий риск развития инсульта в ближайшие часы, если риск по шкале ABCD у них составляет ≥ 3 либо если полноценное обследование пациента в амбулаторных условиях провести невозможно. Шкала ABCD (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms, Diabetes mellitus) позволяет прогнозировать краткосрочный риск инсульта у пациентов, недавно перенесших ТИА, и учитывает возраст пациента, уровень артериального давления, клинические особенности ТИА, включая продолжительность симптомов, наличие сахарного диабета [7]. Новая шкала ABCD2 считается более подробной, точной и прошла валидацию в различных исследованиях [8].

Основным поводом для госпитализации пациентов с ТИА является необходимость инструментального и лабораторного обследования, что позволяет:

- 1) подтвердить наличие или отсутствие необратимых изменений мозговой ткани (инфаркта мозга);
- 2) исключить неишемические причины заболевания;

- 3) определить механизм развития ишемии (атеротромбоз крупного сосуда, кардиогенная эмболия, патология мелких артерий) и, соответственно, избрать наиболее рациональную тактику лечения;
- 4) оценить степень риска и прогноз.

Предпочтительным методом нейровизуализации для диагностики ТИА и дифференциальной диагностики с инсультом эксперты считают магнитно-резонансную томографию (МРТ), особенно в режиме диффузионно-взвешенных изображений, который обеспечивает наиболее точную раннюю оценку ишемических повреждений головного мозга. Если МРТ недоступна, рекомендуется рентгеновская компьютерная томография [9].

Обязательным компонентом диагностики больного с ТИА является неинвазивная (преимущественно ультразвуковая) визуализация сосудов шеи и, желательно, внутричерепных сосудов. Это позволит уточнить механизм развития церебральной ишемии и в случае выявления окклюзирующего каротидного поражения выполнить хирургическое вмешательство, профилактическая эффективность которого наиболее высока в первые недели после ТИА.

Кроме того, как можно скорее должна быть выполнена электрокардиография. При подозрении на кардиогенную причину нарушения мозгового кровообращения целесообразна эхокардиография, как минимум трансторакальная, а по возможности — и трансэзофагеальная. В случае неизвестного происхождения ишемии, особенно у лиц старшего возраста, необходимо холтеровское мониторирование с целью верификации пароксизмальной фибрилляции предсердий [10].

Обязательным является также исследование крови — общий и биохимический анализ, коагулограмма, липидный профиль. Это позволит исключить состояния, которые могут имитировать ТИА (например, гипогликемия), либо диагностировать заболевание крови — причину внутрисосудистого тромбоза (например, истинная полицитемия). Кроме того, уточнение наличия и выраженности важнейших факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию, гипергликемию) необходимо для рациональной профилактики инсульта [5, 6].

Патогенетические подтипы ТИА соответствуют таковым при стратификации ведущего патогенетического механизма ишемического инсульта. Так, по данным одного из крупных исследований, лидирующими причинами ТИА явились атеросклероз крупных артерий и кардиогенная эмболия, далее по частоте выявления следовали патология мелких артерий, неуточненные и другие причины ТИА [11].

Подходы к терапии ТИА

Целью лечения пациентов с ТИА является предупреждение последующих ТИА и ишемического инсульта. Лечение состоит в коррекции патологии, вызвавшей ТИА, и контроле модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия, кардиальные нарушения и т. д.). Пациенты с выраженным ($\geq 70\%$) атеросклеротическим стенозом сонной артерии должны быть направлены к сосудистому хирургу для проведения каротидной эндартерэктомии. При фибрилляции предсердий препаратами выбора являются пря-

мые пероральные антикоагулянты. У пациентов с некардиоэмболическим инсультом препараты выбора — тромبوцитарные антиагреганты. При атеротромботических нарушениях необходимо также максимально раннее назначение статинов в субмаксимальных дозах.

Антитромбоцитарная терапия является ключевой составляющей для больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, при этом выбор препарата осуществляют с учетом этиологического разнообразия основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования [12]. С целью профилактики повторного инсульта у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт либо ТИА, был изучен широкий спектр анти-тромбоцитарных препаратов, в том числе в различных сочетаниях [13].

Неотложная монотерапия тромбоцитарными антиагрегантами после ТИА / ишемического инсульта

Ацетилсалициловая кислота (АСК). К наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, назначаемым в том числе и в первые сутки после ТИА или ишемического инсульта, относится АСК [14–17]. Прием АСК снижает риск повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозировки (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (>150 мг) увеличивают риск побочных явлений, включая внутричерепные кровотечения [18]. Однако следует помнить, что даже рациональная терапия АСК ассоциируется с нарастанием относительного риска внутримозговых кровоизлияний, однако настолько небольшим по сравнению со снижением риска повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения, что суммарная клиническая польза от приема АСК весьма существенна [16, 17].

Тикагрелор. Сравнительной оценке эффективности и безопасности назначения тикагрелора 90 мг 2 раза в день и АСК 100 мг в день в первые 24 ч от момента развития неинвалидирующего инсульта / ТИА с продолжением терапии в течение 90 дней было посвящено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SOCRATES [19, 20]. Тикагрелор не обнаружил преимуществ перед АСК в отношении риска инсульта, ИМ или смерти в течение 90 дней. Частота любых кровотечений была сопоставима. Однако в последующем субанализе у больных с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом (атеротромботический инсульт / ТИА) тикагрелор показал себя более эффективным средством, дополнительно снижающим относительный риск (ОР) повторного инсульта / ТИА, ИМ и смертельных исходов при одинаковых рисках кровотечений [20].

Ряд других препаратов, включая клопидогрел, трифлузал, цилостазол и сарпогрелат, изучались в ряде клинических исследований, посвященных вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [21–24], однако включение пациентов происходило за пределами первого месяца после ишемического инсульта / ТИА, поэтому в данной статье анализ исследований с перечисленными препаратами не представлен.

Согласно современным рекомендациям, в настоящее время ранняя монотерапия тромбоцитарными антиагрегантами у больных, перенесших ТИА / ишемический инсульт

некардиоэмболического генеза, ограничивается использованием АСК, при непереносимости которой правомерно назначение клопидогрела. Суммарная клиническая эффективность от раннего назначения тикагрелора в монотерапии окончательно не установлена [12].

Неотложная комбинированная терапия тромбоцитарными антиагрегантами после ТИА / ишемического инсульта

Попытки найти обоснование для двойной анти-тромбоцитарной терапии в профилактике повторного некардиоэмболического инсульта — по аналогии с терапией при остром коронарном синдроме — нашли воплощение в продолжении подобных исследований. Была выдвинута гипотеза, что комбинированная терапия в случае ее раннего начала и ограниченной продолжительности может быть более полезна, чем монотерапия. В одном из первых рандомизированных двойных слепых испытаний, спланированных по данному дизайну, сравнивалась начатая в первые 24 ч и длившаяся в течение 90 дней терапия комбинацией АСК и клопидогрела с монотерапией АСК у больных ТИА или малым инсультом [25]. К сожалению, исследование было прекращено досрочно из-за медленного и недостаточного набора больных, а также тенденции к более низкому ОР повторного инсульта на фоне комбинированной терапии при незначительном (на 1%) увеличении риска внутримозговых кровоизлияний. Вместе с тем обнаружение признаков возможной эффективности раннего назначения комбинированной терапии послужило основой для дальнейших исследований.

В пользу незамедлительного «агрессивного» комбинированного лечения пациентов с некардиоэмболическими ТИА свидетельствуют результаты более раннего открытого наблюдательного проспективного исследования EXPRESS [26]. Исследование стартовало в начале 2000-х годов и состояло из двух фаз. При выполнении I фазы было обследовано 307 пациентов с ТИА или малым инсультом, госпитализированных в клинику спустя 3 [2; 5] дня после развития неврологических симптомов. Всем пациентам проводилась анти-тромбоцитарная терапия. При этом в течение первого месяца она заключалась в назначении АСК (нагрузочная доза 300 мг, далее — 75 мг/сут), а также клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, далее — 75 мг/сут) при высоком риске инсульта по шкале ABCD [7]. В последующем рекомендовался прием дипиридамола медленного высвобождения (МВ) 400 мг плюс АСК 50 мг/сут. Антигипертензивная терапия была назначена 62% больных, статины — 65%. В первые 30 дней от дебюта цереброваскулярного нарушения только двум (12%) из 17 пациентов выполнена каротидная эндартерэктомия. В последующие 90 дней наблюдения регистрировались случаи повторных нарушений мозгового кровообращения, ИМ или смерти.

Далее была начата II фаза исследования, во время которой обследованы и пролечены еще 280 больных, перенесших ТИА или малый инсульт. Основное отличие II фазы заключалось в немедленной госпитализации — спустя 1 [0; 3] день ($p < 0,0001$ по сравнению с I фазой) — и более раннем назначении анти-тромбоцитарной, гиполипидемической и антигипертензивной терапии ($p < 0,0001$ по сравнению с I фазой). Препаратами выбора

оставались те же средства, однако число больных, которым проводилось антигипертензивное и гиполипидемическое лечение, было достоверно выше. Каротидная эндартерэктомия проведена 10 (67%) из 15 больных в первые 30 дней от начала церебрального нарушения, при этом в первые 6 дней вмешательство выполнено у 6 (40%) пациентов. Дальнейшее наблюдение проводилось по той же схеме. В результате сопоставительного анализа показано, что риск первого и повторного инсульта был значительно выше у пациентов в I фазе исследования и составил 10,3% против 2,1% для II фазы ($p < 0,0001$). Суммарный риск нефатального инсульта, ИМ или смерти также был значительно выше в I фазе по сравнению со II фазой (11,9% против 3,6%; $p = 0,0002$) [26].

Примечательно, что в данном исследовании препаратом выбора после 30-дневной терапии комбинацией клопидогрела и АСК явился дипиридамола МВ в сочетании с АСК, а не монотерапия АСК либо клопидогрелом. Тем не менее выбор данного средства в относительно раннем периоде после ТИА / ишемического инсульта вполне обоснован. Дипиридамола на сегодняшний день достаточно изучен во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Препарат представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. Отличия дипиридамола от АСК и клопидогрела является отсутствие повреждающего действия на слизистые оболочки. При этом антиагрегантное действие не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простагландина [27]. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому была создана лекарственная форма дипиридамола МВ с улучшенной биодоступностью для приема дважды в сутки.

Одними из наиболее крупных международных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамола в профилактике повторного некардиоэмболического инсульта явились испытания ESPS и ESPRIT, где проводились сравнения различных режимов терапии [28, 29]. Так, при сравнении с плацебо монотерапия дипиридамолом статистически значимо снижала риск повторного инсульта. При этом снижение ОР было таким же, как и в группе АСК в сравнении с плацебо. Поэтому при непереносимости АСК дипиридамола МВ 200 мг два раза в день для вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта наряду с клопидогрелом вполне может рассматриваться как равноценная замена. Комбинированное лечение дипиридамолом МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) при сравнении с плацебо сопровождалось статистически значимым снижением ОР повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК (75 мг/сут) — на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Более того, по данным метаанализа этих исследований, ОР комбинированной конечной точки, включая инсульт, ИМ и смерть от сосудистых событий, также был достоверно ниже в группах комбинированной терапии, несмотря на существующие опасения, что у «коронарных» пациентов с развитой коллатеральной сетью дипиридамола может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием [30].

Эффективность использования дипиридамола быстрого высвобождения в дозе 150–225 мг в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК также оценивалась в ряде ранних исследований, однако преимуществ по сравнению с монотерапией АСК не выявлено [31–33].

Эффекты ранней и краткосрочной (21–90 дней) двойной терапии АСК и клопидогрелом у пациентов с острым неинвалидизирующим ишемическим инсультом / ТИА, развившимися на фоне экстра- и интракраниальных стенозов, были оценены в двух крупных рандомизированных контролируемых сравнительных исследованиях — POINT [34] и CHANCE [35]. В обоих исследованиях сравнивались в отношении эффективности и безопасности комбинированная терапия и монотерапия АСК, начатая в пределах 24 ч (CHANCE) или 12 ч (POINT) после развития малого инсульта — ≤ 3 баллов по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) или ТИА с высоким риском (≥ 4 баллов по ABCD₂). Принципиальное различие исследований заключалось в продолжительности комбинированной терапии: 21 день в исследовании CHANCE и 90 дней в исследовании POINT. Наблюдение за больными в обоих исследованиях длилось 90 дней, и было продемонстрировано достоверное снижение ОР повторного инсульта / ТИА и больших сосудистых событий, без нарастания риска внутримозговых кровоизлияний. Субанализ исследования POINT выявил, что наибольшая польза комбинированной антиагрегантной терапии приходится на первые 3 нед.

По данным одного из наиболее крупных метаанализов показано, что краткосрочная — до 90 дней — комбинированная терапия клопидогрелом и АСК достоверно уменьшает риск повторного ишемического инсульта на 41% и больших сосудистых событий на 30%, без нарастания риска внутримозговых кровоизлияний. В то же время пролонгация двойной терапии снижает ОР повторного ишемического инсульта всего на 12% и больших сосудистых событий на 10% на фоне нарастания риска больших и интракраниальных кровоизлияний [36].

В заключение необходимо упомянуть исследование THALES, посвященное раннему (в первые 24 ч) применению тикагрелора 90 мг 2 раза в день плюс АСК 75–100 мг по сравнению с монотерапией АСК при некардиоэмболическом инсульте / ТИА в течение 30 дней с дальнейшим переходом на монотерапию АСК [37]. Показано, что в группе комбинированной антиагрегантной терапии частота повторного инсульта составила 5%, а в группе монотерапии — 6,3% ($p = 0,004$), что ассоциировалось со значимым нарастанием риска серьезных кровотечений (0,5% против 0,1%; $p = 0,001$). Частота интракраниальных кровотечений в группе комбинированной терапии также была выше (0,4% против 0,1%; $p = 0,01$). Кроме того, достоверно больше пациентов при двойной терапии отказывались от лечения (2,8% против 0,6%; $p = 0,001$). Вероятно, будущие исследования данной комбинации антиагрегантов при некардиоэмболических инсультах / ТИА будут посвящены более полной оценке суммарной клинической эффективности и выделению специфической группы пациентов с наибольшей пользой от лечения.

Выбор режима антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта / ТИА

На сегодняшний день предлагается следующий алгоритм терапии тромбоцитарными антиагрегантами у пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА [12]. В случае недавней ТИА необходимо оценить риск последующего ишемического инсульта по шкале ABCD2. При высоком риске (число баллов ≥ 4) необходимо экстренно (не позже 24 ч от момента появления неврологических симптомов) начать двойную антиагрегантную терапию АСК 100 мг в комбинации с клопидогрелом 75 мг длительностью не более 90 дней (оптимально 21 день), далее перейти на моноте-

рапию АСК, клопидогрелом либо дипиридамолом МВ + АСК. При низком риске (< 4 баллов) можно ограничиться длительной монотерапией тромбоцитарными антиагрегантами либо дипиридамолом МВ + АСК. В случае некардиоэмболического ишемического инсульта необходимо оценить его тяжесть по NIHSS. При количестве баллов ≤ 3 следует незамедлительно начать двойную антиагрегантную терапию длительностью до 90 дней, далее по аналогии с ТИА перейти на монотерапию либо выбрать дипиридамолом МВ + АСК. При условии, что тяжесть инсульта превышает 3 балла, рекомендована длительная терапия антиагрегантами: вначале АСК, по окончании острейшего периода (7 сут) — по выбору: АСК, клопидогрел, дипиридамолом МВ + АСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218. Epub 2009 May 7.
- Стаховская ЛВ, редактор. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 208 с. [Stakhovskaya LV, editor. *Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskimi insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 208 p. (In Russ.).]
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of transient ischemic attack. *JAMA*. 2000 Dec 13;284(22):2901-6. doi: 10.1001/jama.284.22.2901
- Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol*. 2006 Sep;60(3):301-13. doi: 10.1002/ana.20942
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
- Гераскина ЛА, Фоякин АВ. Транзиторные ишемические атаки. Современный взгляд на актуальную проблему. *Трудный пациент*. 2011;(5):28-32. [Geraskina LA, Fonyakin AV. Transient ischemic attacks. A modern view of the current problem. *Trudnyy patsiyent*. 2011;(5):28-32 (In Russ.).]
- Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005 Jul 2-8;366(9479):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66702-5
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):283-92. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60150-0
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
- Суслина ЗА, Фоякин АВ, Кузнецов АЛ. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2004;(2):13-6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Kuznetsov AL. Cardioembolic stroke: sources of embolism and ways of prevention. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2004;(2):13-6 (In Russ.).]
- Purroy F, Montaner J, Molina CA, et al. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke*. 2007 Dec;38(12):3225-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488833
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
- Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 17;8(8):CD009716. doi: 10.1002/14651858.CD009716.pub2
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa043033
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):993-1003. doi: 10.1056/NEJMoa1105335. Epub 2011 Sep 7.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994 Jan 8;308(6921):81-106.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
- He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998 Dec 9;280(22):1930-5. doi: 10.1001/jama.280.22.1930
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060. Epub 2016 May 10.
- Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:301-10. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3

22. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, et al. Triflural for preventing serious vascular events in people at high risk. *Stroke*. 2005 Jul 20;(3):CD004296. doi: 10.1002/14651858.CD004296.pub2
23. Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized double blind pilot study. *Lancet Neurol*. 2008 Jun;7(6):494-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2. Epub 2008 May 2.
24. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1827-33. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505131. Epub 2008 Apr 3.
25. Kennedy J, Ryckborst KJ, Eliasziw M, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007 Nov;6(11):961-9. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70250-8. Epub 2007 Oct 10.
26. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1432-42. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61448-2
27. Танашян ММ, Домашенко МА. Применение курантила при цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(3):8-11. [Tanashyan MM, Domashenko MA. The use of curantile for cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2005;(3):8-11 (In Russ.)].
28. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). 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
29. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):115-24. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70685-8
30. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke*. 2008;39(4):1358-63. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.496281
31. Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, et al. Prevention des recidives des accidents vasculaires cerebraux ischémiques par les anti-agregants plaquettaires: resultants d'un essai thérapeutique controle de 3 ans. *Rev Neurol*. 1982;138(5):367-85.
32. Bousser MG, Eschwege E, Haguénau M, et al. «AICLA» controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke*. Jan-Feb 1983;14(1):5-14. doi: 10.1161/01.str.14.1.5
33. American-Canadian Cooperative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia, part II: endpoint results. *Stroke*. May-Jun 1985;16(3):406-15. doi: 10.1161/01.str.16.3.406
34. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al.; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. Epub 2018 May 16.
35. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. Epub 2013 Jun 26.
36. Ge F, Lin H, Liu Y, et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack — how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2016 Jun;23(6):1051-7. doi: 10.1111/ene.12982. Epub 2016 Mar 28.
37. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al; THALES Investigators. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):207-17. doi: 10.1056/NEJMoa1916870

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2021/17.08.2021/24.09.2021

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.

Фонякин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Гераскина Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19

Азимов А.Т.¹, Рахимбаева Г.С.², Азимов Ф.З.¹

¹Отделение неврологии, JCI аккредитованный медицинский центр AKFA Medline, Ташкент, Узбекистан;

²кафедра неврологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

¹Узбекистан, 100054, Ташкент, Алмазарский район, ул. Кичик Халка йули, 5А;

²Узбекистан, 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2

В период пандемии новой коронавирусной инфекции появляется все больше свидетельств неврологических осложнений, связанных с COVID-19. На сегодняшний день несомненно, что инсульт может осложнять тяжелое течение заболевания.

Цель исследования — определение наиболее безопасного и эффективного антикоагулянта для профилактики инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Пациенты и методы. В проспективном исследовании приняли участие 520 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Использованы следующие критерии тяжелой формы COVID-19: $SpO_2 < 92\%$ при дыхании атмосферным воздухом, $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст., частота дыхания > 30 в 1 мин, повреждение легких $> 50\%$ по данным компьютерной томографии грудной клетки. В результате отбора в исследование включены 509 пациентов, разделенных на три группы по виду антикоагулянтной терапии: пациенты 1-й группы получали гепарин в дозе 24–36 тыс. МЕ, пациенты 2-й группы — эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела в день, пациенты 3-й группы — ривароксабан в дозе 20 мг/сут. Длительность приема антикоагулянта зависела от тяжести состояния пациента, динамики лабораторных показателей (D-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) и варьировала от 2 до 6 нед. Изучалась частота развития ишемических и геморрагических инсультов, а также транзиторных ишемических атак в 6-недельный период наблюдения. Также в статье представлен клинический случай тромбоза крупной артерии у молодого пациента с тяжелым течением COVID-19 при отсутствии факторов риска инсульта.

Результаты и обсуждение. Частота развития инсульта, даже на фоне активно проводимых мер профилактики, составила 2,6% (0,6% для ишемического инсульта, 1,4% для венозного инсульта и 0,6% для геморрагического инсульта). Наиболее высокой частотой развития инсульта оказалась в группе больных, которые получали гепарин, тогда как профилактика тромботических осложнений, проведенная низкомолекулярными антикоагулянтами или ривароксабаном, продемонстрировала наилучшие результаты с минимальными показателями заболеваемости и летальности при тяжелом течении COVID-19.

Заключение. Инсульт может быть осложнением COVID-19, и профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярного гепарина или ингибитора фактора X эффективна для предупреждения данного осложнения.

Ключевые слова: COVID-19; инсульт; антикоагулянты.

Контакты: Анвар Таирович Азимов; azimov.anvar@mail.ru

Для ссылки: Азимов АТ, Рахимбаева ГС, Азимов ФЗ. Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):20–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-20-25

Anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with severe COVID-19

Azimov A.T.¹, Rakhimbaeva G.S.², Azimov F.Z.¹

¹Department of neurology, JCI accredited medical center AKFA Medline, Tashkent;

²Department of neurology, Tashkent Medical Academy, Tashkent

¹5A, Kichik Khalka Iuli St., Almazar district, Tashkent 100054, Uzbekistan; ²2, Farobi St., Tashkent 100109, Uzbekistan

During the pandemic of the new coronavirus infection, there is increasing evidence of neurological complications associated with COVID-19. There is no doubt that stroke can be a major complication in patients with severe disease course.

Objective: to determine the safest and most effective anticoagulant for stroke prevention in patients with severe COVID-19.

Patients and methods. A prospective study enrolled 520 patients with severe COVID-19. We used the following criteria for severe COVID-19: $SpO_2 < 92\%$ on room air at sea level, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, respiratory rate > 30 breaths/min, lung infiltrates $> 50\%$ on computed tomography. The study included 509 patients, divided into three groups depending on the type of anticoagulant therapy: patients of the 1st group received 24–36 thousand IU of heparin, patients of the 2nd group — enoxaparin at a dose of 1 mg/kg per day, patients of the 3rd group — rivaroxaban at a dose of 20 mg/day. The duration of anticoagulant administration depended on the severity of the patient's condition, dynamics of laboratory parameters (D-dimer, fibrinogen, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, platelet count), and varied from 2 to 6 weeks. In addition, we studied the incidence of ischemic and hemorrhagic strokes and transient ischemic attacks during a 6-week follow-up period. The article also presents a clinical case of large artery thrombosis in a young patient with severe COVID-19 without stroke risk factors.

Results and discussion. Even against the background of active primary prevention, stroke incidence was 2.6% (0.6% for ischemic stroke, 1.4% for venous stroke, and 0.6% for hemorrhagic stroke). The highest stroke incidence was observed in the group of patients receiving heparin. In contrast, the prevention of thrombotic complications in patients receiving low-molecular-weight anticoagulants or rivaroxaban showed the best results with minimal morbidity and mortality in severe COVID-19.

Conclusion. Stroke can be a complication of COVID-19, and preventive anticoagulant therapy using low-molecular-weight heparin or a factor X inhibitor effectively prevents this complication.

Keywords: COVID-19; stroke; anticoagulants.

Contact: Anvar Tairovich Azimov; azimov.anvar@mail.ru

For reference: Azimov AT, Rakhimbaeva GS, Azimov FZ. Anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with severe COVID-19. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):20–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-20-25

Известно, что вирус SARS-CoV-2 может инфицировать центральную нервную систему [1–3], а COVID-19 способен вызвать протромботическое состояние [4]. С начала пандемии SARS-CoV-2 в 2019 г. появляется все больше свидетельств неврологических осложнений, связанных с COVID-19. Несмотря на то что SARS-CoV-2 преимущественно вызывает острый респираторный синдром, он может проявляться различными симптомами. Неврологические симптомы, включая головную боль, головокружение, повреждение черепных нервов (аносмия), спутанность сознания, цереброваскулярные события и энцефалопатию, могут как быть начальными проявлениями COVID-19, так и развиваться параллельно респираторным расстройствам [5]. Впервые связь нарушения мозгового кровообращения с тяжелым течением COVID-19 была изучена в ретроспективном исследовании, проведенном в Китае с участием 214 пациентов с COVID-19; было зарегистрировано четыре ишемических инсульта (ИИ) [6]. Метаанализ 18 когортных исследований с участием 67 845 пациентов выявил, что среди больных SARS-CoV-2 1,3% госпитализированы по поводу цереброваскулярных осложнений, из них 1,1% — с ИИ и 0,2% — с геморрагическим инсультом (ГИ) [7–9].

Доказано, что для пациентов с COVID-19 характерна гиперкоагуляция [4, 10–13]. С другой стороны, могут на-

блюдаться увеличение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также тромбоцитопения, что увеличивает риск геморрагических осложнений. Данное обстоятельство особенно важно у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [14]. Патопизиология ИИ при COVID-19 объясняется классической триадой Вирхова [11]: 1) вирус путем взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа повреждает эндотелий; 2) эндоцитоз вируса ведет к выбросу провоспалительных цитокинов — «цитокиновому шторму», индуцируя гиперкоагуляцию; 3) гиперфибриногенемия приводит к повышению вязкости крови. Наличие цереброваскулярных заболеваний является независимым фактором риска плохого прогноза у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Предварительные данные исследований показывают, что SARS-CoV-2 может вызывать ИИ в результате гиперкоагуляции, повреждения эндотелия и кардиогенной эмболии. В настоящее время известны случаи, когда ИИ был первым проявлением коронавирусной инфекции [7, 10, 14–17].

Цель исследования — определение наиболее безопасного и эффективного антикоагулянта для профилактики инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Пациенты и методы. В проспективном исследовании приняли участие 520 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Использованы следующие критерии тяжелой формы COVID-19: $SpO_2 < 92\%$ при дыхании атмосферным воздухом, $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст., частота дыхания > 30 в 1 мин, повреждение легких $> 50\%$ по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Все пациенты проходили лечение в соответствии с обновленными национальными рекомендациями по ведению пациентов с COVID-19 в Медицинском центре Akfa Medline с марта 2020 г. по сентябрь 2020 г. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В результате отбора в исследование включены 509 пациентов, разделенных на три группы по виду антикоагулянтной терапии: пациенты 1-й группы ($n=182$) получали гепарин в дозе 24–36 тыс. МЕ; пациенты 2-й группы ($n=169$) — эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела в день; пациенты 3-й группы ($n=158$) — ривароксабан в дозе 20 мг/сут. Длительность приема антикоагулянта зависела от

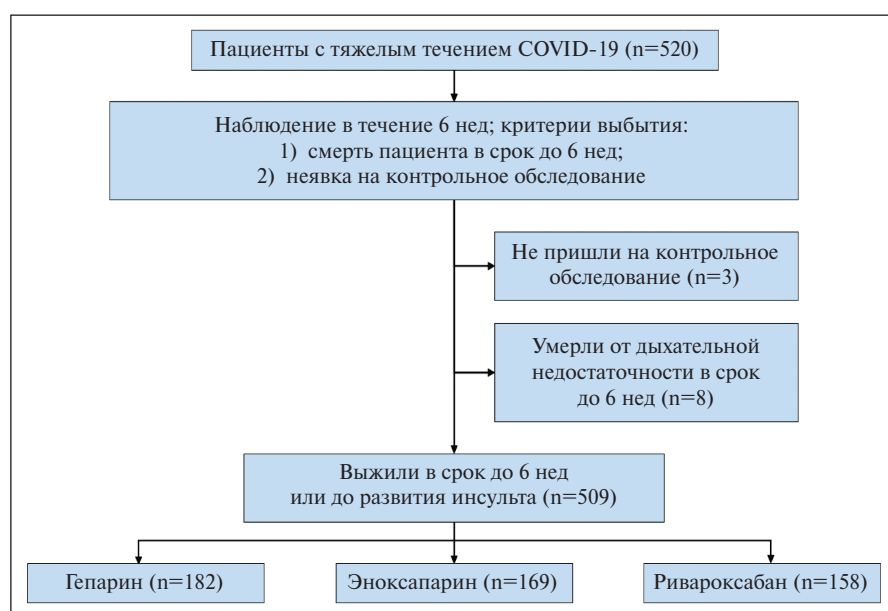


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Таблица 1. *Общая характеристика групп пациентов*
Table 1. *General characteristics of study participants*

Показатель	Группа			Критерий Манна–Уитни (p)		
	1 (n=182)	2 (n=169)	3 (n=158)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст, годы, M±SD	50,8±14,8	48,3±16,9	47,1±17,4	0,238	0,136	0,211
Пол, м/ж	97/85	90/79	82/76	0,99	0,83	0,83
Сахарный диабет, n (%)	27 (14,84)	33 (19,53)	26 (16,5)	0,45	0,80	0,63
Гипертоническая болезнь, n (%)	35 (19,23)	29 (17,16)	38 (24,05)	0,74	0,44	0,28
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (3,85)	5 (2,96)	6 (3,8)	0,89	0,99	0,90
Каротидный стеноз >50% (OCA, BCA), n (%)	16 (8,8)	14 (8,28)	19 (12,03)	0,94	0,61	0,56
Дислипидемия, n (%)	24 (13,19)	20 (11,83)	19 (12,03)	0,83	0,86	0,98
Курение, n (%)	28 (15,39)	35 (20,71)	29 (18,35)	0,39	0,64	0,71
Прием антиагрегантов (АСК или клопидогрел), n (%)	36 (19,78)	34 (20,11)	30 (18,99)	0,96	0,9	0,86
Прием статинов, n (%)	10 (5,5)	12 (7,1)	8 (5,06)	0,8	0,94	0,75

Примечание. М – среднее; SD – стандартное отклонение; OCA – общая сонная артерия; BCA – внутренняя сонная артерия, АСК – ацетилсалициловая кислота.

тяжести состояния пациента, динамики лабораторных показателей (D-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение, АЧТВ, количество тромбоцитов) и варьировала от 2 до 6 нед.

Контрольное обследование пациентов (сбор анамнеза, клинический осмотр, оценка неврологического статуса) проводились еженедельно со 2-й по 6-ю неделю. Пациентам с подозрением на инсульт выполняли КТ или МРТ головного мозга. Изучалась частота развития ИИ и ГИ, а также транзиторных ишемических атак (ТИА) в 6-недельный период наблюдения.

Результаты. Во всех группах преобладали больные молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ, COVID-19 чаще развивался у мужчин (табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости коморбидных состояний у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Лидирующими сопутствующими заболеваниями явились сахарный диабет 2-го типа и гипертоническая болезнь. Различий в представленности сопутствующих заболеваний между группами пациентов, получавших тот или иной вид антикоагулянтной терапии, не выявлено.

Частота развития инсульта, даже на фоне активно проводимых мер профилактики, составила 2,6%, в том числе 0,6% – для ИИ, 1,4% – для венозного инсульта (ВИ) и 0,6% – для ГИ (табл. 2, 3). Наиболее высокая частота развития инсульта отмечалась в группе больных, которые получали гепарин, тогда как профилактика тромботических осложнений, проведенная низкомолекулярными антикоагулянтами или ривароксабаном, показала наилучшие результаты с мини-

мальными показателями заболеваемости и летальности при тяжелом течении COVID-19.

Восемь из 13 инсультов (из них один ИИ и семь ВИ) были расценены как COVID-ассоциированные, т. е. у пациентов не было иных значимых причин и факторов риска.

Анализ летальности от cerebrovasкулярных осложнений COVID-19 показал, что четверо пациентов умерли после перенесенного ВИ в период до 2 нед от начала заболевания. Еще шесть пациентов (три с ВИ и три с ГИ) умерли после перенесенной cerebrovasкулярной катастрофы в период от 2 до 6 нед от начала лечения. В итоге из 13 пациентов с инсультом на фоне тяжелого COVID-19 в первые 6 нед умерло 10 (76,9%) больных.

Представляем клинический случай ИИ на фоне тяжелого течения COVID-19.

Пациент А., 32 лет, с 02.08.2020 г. по 02.09.2020 г. проходил лечение с диагнозом COVID-19 в Институте вирусологии. На КТ грудной клетки поражение легких составило 87%. Получал антикоагулянтную терапию эноксапарином в дозе

Таблица 2. *Частота встречаемости инсульта в исследуемых группах, n (%)*

Table 2. *Stroke frequency in studied groups, n (%)*

Тип инсульта	Группа			p*
	1 (n=182)	2 (n=169)	3 (n=158)	
Всего	10 (5,5)	2 (1,18)	1 (0,63)	0,007
ИИ на 2–6-й неделе от начала лечения	1 (0,55)	1 (0,59)	1 (0,63)	0,995
ГИ на 2–6-й неделе от начала лечения	2 (1,1)	1 (0,59)	0	0,837
ВИ	7 (3,85)	0	0	0,002

Примечание: * – критерий χ^2 Пирсона для произвольных таблиц.

1 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 30 дней. В начале сентября 2020 г. выписан с регрессом дыхательной недостаточности. Однако вечером 07.09.2020 г. у пациента развились слабость в правых конечностях и нарушение речи. 09.09.2020 г. госпитализирован в клинику AKFA Medline. В анамнезе у пациента не имелось хронических заболеваний и вредных привычек. При осмотре отмечались сенсомоторная афазия, апраксия, правосторонняя гемиплегия, правосторонняя гемипернатия и задержка мочи.

Лабораторные данные при поступлении демонстрировали повышение концентрации фибриногена до 5 г/л (в динамике — до 9,1 г/л, при выписке — 2,9 г/л); повышение СРБ до 148 мг/л (при выписке — 12 мг/л); лейкоцитоз до $17 \cdot 10^9$ /л (при выписке — $10 \cdot 10^9$ /л); повышение уровня прокальцитонина до 0,51 нг/мл; уровень D-димера при поступлении составил 1200 нг/мл.

При проведении нейро- и ангиовизуализации выявлен обширный инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 2).

Пациент получал антикоагулянтную терапию эноксапарином в дозе 1,5 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 24 дней, дексаметазон в дозе 12 мг/сут, антибактериальные препараты и АСК в дозе 100 мг/сут, а также симптоматическую терапию. Противовирусная терапия при повторной госпитализации не проводилась, так как анализ методом полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2 был отрицательным. Также в течение 24 дней проводилась медицинская реабилитация. В динамике мышечная сила в конечностях увеличилась до 2–3 баллов, функция тазовых органов восстановилась, улучшилось понимание речи, апраксия практически регрессировала.

Обсуждение. Проведенное исследование позволило оценить частоту и характер инсультов на фоне тяжелого течения COVID-19. Частота развития инсульта составила 2,6% (0,6% для ИИ, 1,4% для ВИ и 0,6% для ГИ). COVID-ассоциированный инсульт имел место у трех из пяти пациентов. У семи из 13 пациентов развился ВИ на фоне тромбоза мозговых синусов.

Среди первых 214 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Ухане, 3% перенесли инсульт [4]. В настоящем исследовании на фоне использования антикоагулянтов прямого действия в лечебных и профилактических целях этот показатель составил 2,6%. Большинство инсультов развились в старших возрастных группах и у лиц с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска. В ходе исследования наблюдались случаи летального исхода инсульта, что указывает на взаимное усугубление тяжести течения обоих заболеваний. Вирусная инвазия и воспалительная реакция при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, способствуют развитию васкулита, приводят к эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтному состоянию, а также дополнительно повышают риск тромботических событий [2, 3, 11, 18]. Эндотелиальная дисфункция в сочетании с лечением антикоагулянтами и имеющаяся сопутствующая патология могут привести к ГИ и геморрагической трансформации ИИ у пациентов с COVID-19, что необходимо учитывать при составлении алгоритма лечения пациента [18].

В нескольких исследованиях частота возникновения ИИ, связанного с COVID-19, у госпитализированных пациентов оценивалась в диапазоне от 0,4 до 2,7%, в то время как частота внутримозговых кровоизлияний колебалась от 0,2 до 0,9% [4, 6, 12, 14], что сопоставимо с нашими данными. В систематическом обзоре с участием 34 331 пациента, госпита-

Таблица 3. Характеристика инсультов у пациентов с COVID-19 (n=13)

Table 3. Stroke characteristics in patients with COVID-19 (n=13)

Характеристика	ИИ (n=3)	ГИ (n=3)	ВИ (n=7)
Возраст, годы	49,3	54	62,8
Пол, м/ж	3/0	2/1	5/2
NIHSS, баллы	11,7	34	26
Патогенетический подтип, n (%):			
окклюзия крупной артерии без атеросклероза	1 (33,33)	—	—
кардиоэмболия	0	—	—
окклюзия мелкой артерии	0	—	—
неизвестной этиологии	2 (66,67)	—	—
Клинико-инструментальные данные:			
D-димер, нг/мл	5420	782	9762
Реперфузионная терапия (внутривенный тромболитис, тромбоэкстракция)	0	—	0
Зона поражения, n (%):			
каротидный бассейн	3 (100)	Теменная доля — 1 (33,3)	Верхний сагиттальный синус — 2 (28,57)
вертебробазилярный бассейн	0	Мозжечок — 1 (33,33)	Несколько синусов — 5 (71,43)
несколько бассейнов или долей	0	Несколько долей — 1 (33,34)	Кавернозный, поперечный, сигмовидный синусы — 1 (14,29); кавернозный, поперечный синусы — 4 (57,14)
Средний размер очага / объем гематомы	7,13 см	151,92 мл	
mRS через 30 дней, баллы, n (%):			
0–2	2 (66,67)	0	0
3–5	1 (33,33)	0	0
5	0	0	0
Летальный исход, n (%)	0	3 (100)	7 (100)

Примечание. mRS — Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin scale).

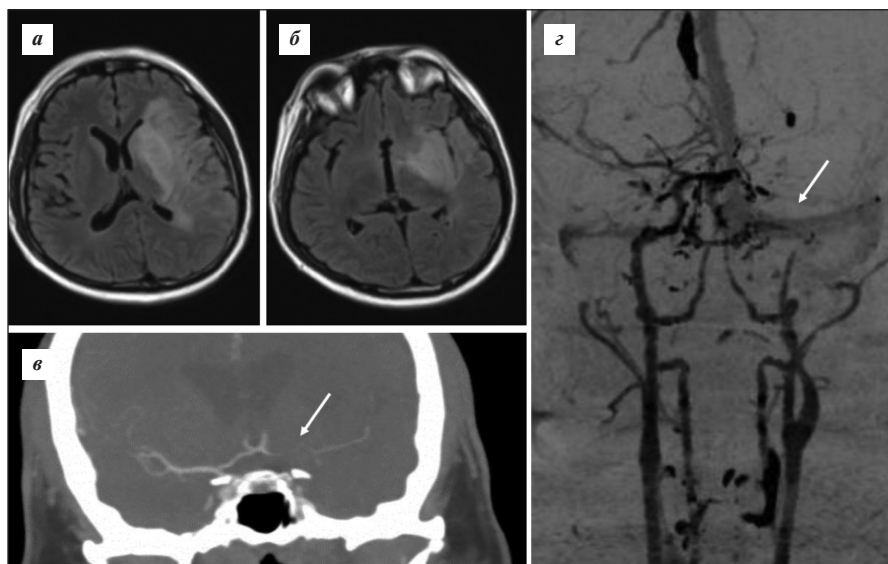


Рис. 2. Результаты нейро- и ангиовизуализации пациента А. Ишемический инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии (а, б — МРТ) на фоне окклюзии супраклиноидной части левой ВСА и М1-сегмента левой средней мозговой артерии (в — КТ с функцией ангиографии). Признаки частичного тромбоза экстракраниального, каменистого и интракраниального сегментов левой ВСА (г — КТ с функцией ангиографии)

Fig. 2. Patients' A. neuro- and angiovisualization. Left middle cerebral artery ischemic stroke (a, b — MRI) due to ICA supraclinoid segment and left middle cerebral artery M1-segment occlusion (c — CT-angiography). Signs of partial thrombosis of extracranial, petrous, and infracranial segments of left ICA (d — CT-angiography)

лизированного с инфекцией SARS-CoV-2, частота церебрального венозного тромбоза составила 0,08% (95% доверительный интервал 0,01–0,5) [13]. Преобладание тромбозов церебральных венозных синусов в нашем наблюдении, по-видимому, связано со следующими факторами: длительной иммобилизацией пациентов, септическим состоянием, отсутствием нарастания АЧТВ при терапии гепарином, аномально высоким уровнем D-димера. Стоит отметить, что у пациентов с синус-тромбозами отсутство-

вали традиционные факторы риска инсульта.

Частота инсультов была значительно выше у пациентов, получавших гепарин ($p < 0,01$). Доказано, что эноксапарин и ривароксабан безопасны и эффективны для профилактики инсульта при тяжелой форме COVID-19. У пациентов, получавших гепарин, относительный риск инсульта оказался в 4,5 раза выше, чем у пациентов, получавших эноксапарин, и в 9,2 раза выше, чем у пациентов, получающих ривароксабан. Таким образом, пациентам с тяжелым течением COVID-19 целесообразно с первых дней заболевания назначать антикоагулянты прямого действия с целью профилактики острых cerebrovascularных осложнений. Среди антикоагулянтов наиболее эффективны и безопасны низкомолекулярные гепарины и ривароксабан: их использование позволило статистически значимо более чем в 4 раза (гепарин по сравнению с эноксапарином) и более чем в 9 раз (гепарин по сравнению с ривароксабаном) снизить частоту инсультов в остром периоде COVID-19.

Заключение. Тяжелое течение COVID-19 у 2,6% пациентов осложняется развитием инсульта с более чем двукратным преобладанием венозного варианта над артериальным (ишемическим и геморрагическим). Профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярного гепарина или ингибитора фактора X эффективна для предупреждения данного осложнения, но требует настороженности в отношении церебральных геморрагических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных COVID-19 (пятая версия). Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Национальная палата инновационного здравоохранения Республики Узбекистан. 2020. Доступно по ссылке: <https://diseases.medelement.com/disease/временные-рекомендации-по-ведению-пациентов-инфицированных-covid-19-пятая-версия-кп-узбекистан-2020/16535> [Temporary recommendations for the management of patients infected with COVID-19 (fifth version). Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, National Chamber of Innovative Healthcare of the Republic of Uzbekistan. 2020. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/временные-рекомендации-по-ведению-пациентов-инфицированных-covid-19-пятая-версия-кп-узбекистан-2020/16535> (In Russ.)].
2. Андреев ВВ, Подунов АЮ, Лапин ДС и др. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(3):46–56. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56 [Andreev VV, Podunov AYU, Lapin DS, et al. Clinical and pathogenetic features of cerebral stroke in patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2020;19(3):46–56. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56 (In Russ.)].
3. Пизова НВ, Пизов НА, Скачкова ОА и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский Совет*. 2020;(8):18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25 [Pizova NV, Pizov NA, Skachkova OA, et al. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25 (In Russ.)].
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. 2020 Aug 18;95(7):e910–e920. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848. Epub 2020 May 22.

6. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-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.
7. Katsanos AH, Palaodimou L, Zand R, et al. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):380-8. doi: 10.1002/ana.25967. Epub 2020 Dec 9.
8. Abootelebi S, Aertker BM, Andalibi MS, et al. Call to Action: SARS-CoV-2 and Cerebrovascular Disorders (CASCADE). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep;29(9):104938. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104938. Epub 2020 May 8.
9. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):889-91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586. Epub 2020 Apr 30.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
11. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. *Clin Cardiol*. 2020 Dec;43(12):1362-7. doi: 10.1002/clc.23460. Epub 2020 Nov 11.
12. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020 Jul;15(5):540-54. doi: 10.1177/1747493020923234. Epub 2020 May 3.
13. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Jan 11;10.1111/ene.14727. doi: 10.1111/ene.14727. Online ahead of print.
14. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep;5(3):279-84. doi: 10.1136/svn-2020-000431. Epub 2020 Jul 2.
15. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1910-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023. Epub 2020 Apr 1.
16. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3135-53. doi: 10.1007/s00415-020-09990-2. Epub 2020 Jun 19.
17. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:115-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077. Epub 2020 Apr 28.
18. Aghayari Sheikh Neshin S, Shahjouei S, Koza E, et al. Stroke in SARS-CoV-2 Infection: A Pictorial Overview of the Pathoetiology. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Mar 29;8:649922. doi: 10.3389/fcvm.2021.649922. eCollection 2021.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2021/16.08.2021/19.08.2021

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.

Азимов А.Т. <https://orcid.org/0000-0001-7902-2939>

Рахимбаева Г.С. <https://orcid.org/0000-0002-5547-7610>

Азимов Ф.З. <https://orcid.org/0000-0003-1139-0561>

Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, отношение к своему здоровью и нарушения сна среди населения в возрасте 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.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

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

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

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

Цель исследования — установить ассоциации информированности и отношения к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с нарушениями сна в открытой популяции 25–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Проведены скринирующие исследования репрезентативных выборок населения 25–64 лет: 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 2015–2018 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%) с использованием протокола Международной программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная». При обследовании населения для изучения нарушений сна использовали опросник Дженкинса.

Результаты и обсуждение. Лица с нарушениями сна полагали, что они «не совсем здоровы» (мужчины — 65,5%, $\chi^2=57,825$, $df=8$, $p<0,001$; женщины — 69,6%, $\chi^2=96,883$, $df=4$, $p<0,001$), имели жалобы на свое здоровье (мужчины — 78,2%, $\chi^2=24,179$, $df=2$, $p<0,001$; женщины — 85,2%, $\chi^2=55,144$, $df=2$, $p<0,001$) и явно недостаточно заботились о своем здоровье (мужчины — 32,7%, $\chi^2=29,31$, $df=4$, $p<0,001$; женщины — 34,1%, $\chi^2=28,116$, $df=4$, $p<0,001$). Мужчины с нарушениями сна чаще предполагали, что с большой вероятностью могут заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет ($\chi^2=12,976$, $df=4$, $p<0,01$). Лица с нарушениями сна были уверены в том, что современная медицина может предупредить (мужчины — 10,9%, $\chi^2=19,079$, $df=2$, $p<0,001$; женщины — 13,3%, $\chi^2=21,944$, $df=2$, $p<0,01$) и успешно лечить (мужчины — 3,6%, $\chi^2=24,142$, $df=8$, $p<0,01$; женщины — 3,7%, $\chi^2=15,538$, $df=8$, $p<0,05$) лишь некоторые болезни сердца. Мужчины и женщины, испытывающие нарушения сна, чаще обращаются к врачу при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца, но не обращаются, если эта боль или неприятное ощущение слабо выражены (мужчины — 63,6%, $\chi^2=14,867$, $df=6$, $p<0,05$; женщины — 60%, $\chi^2=17,872$, $df=6$, $p<0,01$). Среди лиц, испытывающих нарушения сна, мужчины чаще считают, что врач «знает больше меня» (36,4%), а женщины (48,1%) выбирают ответ: «Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования» ($\chi^2=5,917$, $df=2$, $p<0,05$). Женщины, испытывающие проблемы со сном, чаще продолжали работу, если почувствовали себя не совсем хорошо (54,1%, $\chi^2=12,455$, $df=4$, $p<0,05$) или поднялась температура (37,8%, $\chi^2=12,937$, $df=4$, $p<0,05$).

Заключение. Лица с нарушениями сна в целом более негативно оценивают состояние своего здоровья и скептически настроены по поводу возможностей современной медицины предупреждать и лечить ССЗ, что отражается в их отношении к работе и профилактическим проверкам своего здоровья.

Ключевые слова: информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний; отношение к здоровью; нарушения сна; популяция.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, отношение к своему здоровью и нарушения сна среди населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (Международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-26-33

Awareness of cardiovascular diseases risk factors, attitude towards their health and sleep disorders among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO International «MONICA-psychosocial» program)

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

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

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

Objective: to establish associations of awareness and attitude towards cardiovascular diseases (CVDs) prevention in people with sleep disorders in an open population of Novosibirsk aged 25–64 years.

Patients and methods. We carried out screening surveys of representative samples of the 25–64 years old population: in 2013–2016 – V screening (427 men, mean age – 34 ± 0.4 years, response rate – 71%; 548 women, mean age – 35 ± 0.4 years, response rate – 72%); in 2015–2018 – VI screening (275 men, mean age – 49 ± 0.4 years, response rate – 72%; 390 women, mean age – 45 ± 0.4 years, response rate – 75%) using the protocol of the WHO international program «MONICA-psychosocial». Jenkins sleep evaluation questionnaire was used to evaluate sleep disorders in the study population.

Results and discussion. Participants with sleep disorders believed that they were «not entirely healthy» (men – 65.5%, $\chi^2=57.825$, $df=8$, $p<0.001$ and women – 69.6%, $\chi^2=96.883$, $df=4$, $p<0.001$); had health related complaints (men – 78.2%, $\chi^2=24.179$, $df=2$, $p<0.001$ and women – 85.2%, $\chi^2=55.144$, $df=2$, $p<0.001$), and clearly did not care enough about their health (men – 32.7%, $\chi^2=29.31$, $df=4$, $p<0.001$ and women – 34.1%, $\chi^2=28.116$, $df=4$, $p<0.001$). Men with sleep disorders more often assumed that they were more likely to get a serious illness within the next 5–10 years ($\chi^2=12.976$, $df=4$, $p<0.01$). Participants with sleep disorders were confident that modern medicine can prevent (men – 10.9%, $\chi^2=19.079$, $df=2$, $p<0.001$ and women – 13.3%, $\chi^2=21.944$, $df=2$, $p<0.01$) and successfully treat (men – 3.6%, $\chi^2=24.142$, $df=8$, $p<0.01$ and women – 3.7%, $\chi^2=15.538$, $df=8$, $p<0.05$) only some heart diseases. Men and women with sleep disorders are more likely to seek medical attention in case of severe pain or discomfort in the heart area, but do not seek medical advice if this pain or unpleasant sensation is mild (men – 63.6%, $\chi^2=14.867$, $df=6$, $p<0.05$ and women – 60%, $\chi^2=17.872$, $df=6$, $p<0.01$). Among the participants with sleep disorders men more often believe that the doctor «knows more than me» (36.4%), and women (48.1%) chose an answer: «I will not necessarily agree with the opinion of the doctor after a general examination, until a thorough evaluation has been carried out by specialists» ($\chi^2=5.917$, $df=2$, $p<0.05$). Women with sleep disorders were more likely to continue to work if they did not feel very well (54.1%, $\chi^2=12.455$, $df=4$, $p<0.05$) or their body temperature rose (37.8%, $\chi^2=12.937$, $df=4$, $p<0.05$).

Conclusion. People with sleep disorders generally have a more negative attitude towards their health and are skeptical about the possibilities of modern medicine to prevent and treat CVDs, which is reflected in their attitude to work and preventive check-ups.

Keywords: awareness of cardiovascular diseases risk factors; attitudes towards health; sleep disorders; population.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Awareness of cardiovascular diseases risk factors, attitudes towards their health and sleep disorders among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO International «MONICA-psychosocial» program). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-26-33

Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: их вклад составляет более 17 млн смертей от общего числа хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Из этих смертей более 7 млн связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и более 6 млн вызваны инсультом. Менее чем через 10 лет число случаев преждевременной смерти от ССЗ может возрасти на треть. Чтобы достигнуть снижения риска преждевременной смерти от неинфекционных заболеваний на 25% к 2025 г., как глобальной цели ВОЗ [1], необходимо определить модифицируемые факторы, т. е. выделить те факторы образа жизни, которые связаны с меньшей частотой возникновения ССЗ.

Одним из модифицируемых факторов риска ССЗ является качественный здоровый сон [2]. Сон представляет собой сложный набор процессов мозга, который поддерживает физиологические потребности человека [3]. Сон является частью цикла «сон – бодрствование». Этот цикл, состоящий у человека примерно из 8 ч ночного сна и 16 ч дневного бодрствования, контролируется сочетанием двух внутренних влияний: гомеостаза сна и циркадных ритмов [4]. В отличие от бодрствования, сон является периодом бездействия и восстановления умственных и физических функций. Предполагается, что сон дает время для ввода информации, полученной в период бодрствования, в память и для восстановления связей между различными частями мозга. Сон – это также время, когда другие системы организма восстанавливают свою энергию и свои ткани

[5], и он является основой для хорошего самочувствия и оптимального здоровья [6–8]. Люди, у которых достаточно качественный сон, имеют больше энергии, лучшие когнитивные функции, память, бдительность, внимательность и производительность в течение дня, обладают более здоровой иммунной системой [9]. Качественный здоровый сон является одной из основных потребностей человека и важен для его здоровья [10]. Проблема здорового качественного сна обусловлена широким спектром причин, включая медицинские и психологические состояния [11]. Факторами, влияющими на сон, являются возраст, прием лекарств, диета и факторы окружающей среды, такие как сменная работа [12]. Нарушения сна способны повлиять на качество жизни, а отсутствие лечения может привести к серьезным проблемам со здоровьем [13]. В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что нарушения сна связаны с риском заболеваемости ССЗ и смертности от них [14], тем более что большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы можно предотвратить, в том числе с помощью улучшения качества сна [15].

Учитывая вышеизложенное, а также отсутствие подобных эпидемиологических работ, проведенных в Российской Федерации, целью нашего исследования стал анализ информированности и отношения к профилактике ССЗ у лиц с нарушениями сна в открытой популяции трудоспособного населения в возрасте 25–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Скринирующие исследования репрезентативных выборок населения в возрасте 25–64 лет

были проведены в одном из районов г. Новосибирска: 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%; бюджетная тема № АААА-А17-117112850280-2); на VI скрининге в 2015–2018 гг. (The International Project on Cardiovascular Disease in Russia, IPCDR) 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 2013–2016, 2015–2018 гг. проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [16]. Самооценка состояния здоровья, отношение к методам профилактики и поведение, связанное со здоровьем, изучались с использованием шкалы программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [16] «Знание и отношение к своему здоровью». Для изучения нарушений сна использовали стандартный опросник Дженкинса. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 20 [17]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [18]. Результаты считались статически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На вопрос: «Как Вы оцениваете состояние своего здоровья?» лица с нарушениями сна чаще давали ответ «не совсем здоров» (среди мужчин – 65,5%, среди женщин – 69,6%). Напротив, респонденты, не испытывающие проблем со сном, чаще полагали, что они «здоровы»: мужчины – 47,7%, женщины – 37,6% (мужчины – $\chi^2=57,825$; $df=8$; $p < 0,001$; женщины – $\chi^2=96,883$; $df=4$; $p < 0,001$). При ответе на вопрос: «Имеете ли Вы жалобы на свое здоровье?» среди лиц с нарушением сна положительно ответили 78,2% мужчин и 85,2% женщин; среди тех, у кого не было проблем со сном, ответили «да» только 45,8% мужчин и 53,2% женщин (мужчины – $\chi^2=24,179$; $df=2$; $p < 0,001$; женщины – $\chi^2=55,144$; $df=2$; $p < 0,001$). Респондентам был задан вопрос: «Как, по-Вашему, достаточно ли Вы заботитесь о своем здоровье?», ответ «явно недостаточно» среди лиц с нарушениями сна дали 32,7% мужчин и 34,1% женщин, а без нарушений сна так считали только 13,6% мужчин и 15,85% женщин (мужчины – $\chi^2=29,31$; $df=4$; $p < 0,001$; женщины – $\chi^2=28,116$; $df=4$; $p < 0,001$; табл. 1).

Следующим вопросом было изучение отношения к профилактике ССЗ среди лиц с нарушениями сна, в открытой популяции трудоспособного населения. На вопрос: «Считаете ли Вы, что здоровый человек Вашего возраста может заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет?» мы установили различия только среди мужчин: «очень возможно» – считали 49,1% лиц с нарушениями сна, в то время как среди лиц с хорошим сном, так полагали только 29,4% мужчин ($\chi^2=12,976$; $df=4$; $p < 0,01$). Среди женщин различий не обнаружено ($\chi^2=3,623$; $df=2$; $p > 0,05$). На вопрос: «Как Вы думаете, может ли здоровый человек Вашего возраста избежать некоторых серьезных заболеваний, если заранее принял бы предупредительные меры?» различий выявлено не было, так как большинство респондентов, вне зависимости от самооценки сна, отвечали утвердительно (мужчины – $\chi^2=5,411$; $df=4$; $p > 0,05$; женщины – $\chi^2=3,623$; $df=2$; $p > 0,05$). На вопрос: «Верите ли Вы, что современная медицина может предупредить болезни сердца?» большинство мужчин и женщин ответили утвердительно;

однако ответ «нет, только некоторые» среди лиц с нарушениями сна встречался чаще, чем среди лиц с хорошим сном: среди мужчин – 10,9 и 8,5% соответственно ($\chi^2=19,079$; $df=2$; $p < 0,001$), среди женщин – 13,3 и 5,9% соответственно ($\chi^2=21,944$; $df=2$; $p < 0,01$). Далее участникам исследования был задан вопрос: «Считаете ли Вы, что в настоящее время можно успешно лечить все болезни сердца?» Ответ «нет, только несколько болезней» преобладал среди мужчин (3,6%) и женщин (3,7%) с нарушениями сна по сравнению с мужчинами (1,7%) и женщинами (1,7%) без нарушений сна (мужчины – $\chi^2=24,142$; $df=8$; $p < 0,01$; женщины – $\chi^2=15,538$; $df=8$; $p < 0,05$; табл. 2).

Было проанализировано отношение к своему здоровью, медицинской помощи в зависимости от самооценки сна. Мужчины и женщины, испытывающие нарушения сна, чаще обращаются к врачу при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца, но не обращаются, если эта боль или неприятное ощущение слабо выражены (63,6 и 60% соответственно), в сравнении с лицами, оценивающими свой сон как «хороший» (54,8 и 51,3% соответственно; мужчины – $\chi^2=14,867$; $df=6$; $p < 0,05$; женщины – $\chi^2=17,872$; $df=6$; $p < 0,01$). Среди лиц, испытывающих нарушения сна, мужчины чаще считают, что «врач знает больше меня. Если он осмотрел меня и сказал, что я болен или здоров, я ему верю» (36,4%), а женщины выбирают ответ: «Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования» (48,1%; $\chi^2=5,917$; $df=2$; $p < 0,05$). Статистически значимых различий относительно мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний, а также в ответах на вопрос: «Испытывали ли Вы приятные переживания, связанные с медицинским обслуживанием?», в зависимости от самооценки сна, в группах мужчин и женщин установлено не было (табл. 3.)

Отношение к работе, профилактическим проверкам своего здоровья в зависимости от самооценки сна представлено в табл. 4. Был задан вопрос: «Если на работе Вы почувствовали себя не совсем хорошо, что Вы делаете?». Женщины, испытывающие проблемы со сном, чаще продолжали работу (54,1%), чем женщины, оценивающие свой сон как «хороший» (41,4%; $\chi^2=12,455$; $df=4$; $p < 0,05$); достоверных различий среди мужчин выявлено не было ($\chi^2=3,484$; $df=5$; $p > 0,05$). Следующий вопрос был: «Если Вы gripпуете или температуре, что Вы предпринимаете?». Женщины, оценивающие свой сон как «плохой», чаще работали как обычно (37,8%), в сравнении с женщинами, которые оценивали свой сон как «хороший» (22,9%; $\chi^2=12,937$; $df=4$; $p < 0,05$); в группе мужчин значимых различий выявлено не было ($\chi^2=8,407$; $df=4$; $p > 0,05$). Мужчины и женщины, независимо от самооценки сна, считали, что профилактическая проверка здоровья полезна (см. табл. 4.)

Обсуждение. Данные, касающиеся самооценки здоровья, вопросов информированности и знаний о профилактике и факторах риска ССЗ, являются тесно взаимосвязанными со смертностью, заболеваемостью и другими исходами и стали в настоящее время одним из наиболее часто используемых показателей здоровья [19]. С другой стороны, нарушения сна, которые подразумевают низкое его качество, приводят к потерям в повседневной деятельности человека, влияют на производительность труда и качество жизни в целом, способствуют заболеваемости, в том числе ССЗ, что

Таблица 1. Информированность, отношение к своему здоровью и нарушения сна в открытой популяции населения в возрасте 25–64 лет (2013–2018), n (%)

Table 1. Awareness, attitude towards their health and sleep disorders among the 25–64 years old open population (2013–2018), n (%)

Вопрос и варианты ответа	Сон					
	хороший		удовлетворительный		плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1. Как Вы оцениваете состояние своего здоровья?						
Совершенно здоров	11 (3,1)	7 (1,7)	4 (1,5)	7 (1,95)	0	0
Здоровье хорошее	81 (22,9)	104 (24,6)	28 (10,5)	37 (10,3)	3 (5,45)	9 (6,7)
Здоров	169 (47,7)	159 (37,6)	112 (41,9)	104 (29,0)	15 (27,3)	23 (17,0)
Не совсем здоров	87 (24,6)	147 (34,7)	117 (43,8)	204 (56,8)	36 (65,45)	94 (69,6)
Болен	6 (1,7)	6 (1,4)	6 (2,3)	7 (1,95)	1 (1,8)	9 (6,7)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=57,825$; df=8; p<0,001 (муж.); $\chi^2=96,883$; df=4; p<0,001 (жен.)	$\chi^2=13,416$; df=4; p<0,01		$\chi^2=12,772$; df=4; p<0,05		$\chi^2=3,983$; df=4; p>0,05	
2. Имеете ли Вы жалобы на свое здоровье?						
Да	162 (45,8)	225 (53,2)	155 (58,1)	254 (70,8)	43 (78,2)	115 (85,2)
Нет	192 (54,2)	198 (46,8)	112 (41,9)	105 (29,2)	12 (21,8)	20 (14,8)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=24,179$; df=2; p<0,001 (муж.); $\chi^2=55,144$; df=2; p<0,001 (жен.)	$\chi^2=3,962$; df=1; p<0,05		$\chi^2=10,35$; df=1; p<0,001		$\chi^2=0,914$; df= 1; p>0,01	
3. Как, по-Вашему, достаточно ли Вы заботитесь о своем здоровье?						
Да	51 (14,4)	83 (19,6)	27 (10,1)	44 (12,2)	10 (18,2)	19 (14,1)
Мог бы заботиться больше	255 (72,0)	273 (64,55)	163 (61,1)	221 (61,6)	27 (49,1)	70 (51,8)
Явно недостаточно	48 (13,6)	67 (15,85)	77 (28,8)	94 (26,2)	18 (32,7)	46 (34,1)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=29,31$; df=4; p<0,001 (муж.); $\chi^2=28,116$; df=4; p<0,001 (жен.)	$\chi^2=5,309$; df=2; p>0,05		$\chi^2=1,022$; df=2; p>0,05		$\chi^2=0,511$; df=2; p>0,05	

также оказывает сильное социальное и экономическое влияние [20]. Соотношение этих двух показателей имеет значение для определения целей профилактических работ среди населения. В нашем исследовании две трети мужчин и женщин, испытывающих проблемы со сном, чаще полагали, что они «не совсем здоровы», когда оценивали состояние своего здоровья. Лица с плохой самооценкой сна имели жалобы на свое здоровье в два раза чаще, чем респонденты, считающие, что сон у них «хороший». Мужчины и женщины, оценивающие свой сон как «плохой», отмечали, что они недостаточно хорошо заботятся о своем здоровье. Мужчины, испытывающие проблемы со сном, в два раза чаще полагали, что могут заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет, в сравнении с лицами, считающими, что у них «хороший» сон. Более пессимистичный настрой среди мужчин и женщин с нарушениями сна был по поводу возможностей современной медицины предупреждать и лечить болезни сердца. Мужчины и женщины, испытываю-

щие нарушения сна, чаще обращались к врачу при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца, но не обращались, если эта боль или неприятное ощущение были слабо выражены. Среди лиц с нарушением сна мужчины чаще считали, что врач «знает больше», и доверяли его мнению, а женщины выбирали ответ «Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования». Женщины, испытывающие проблемы со сном, чаще продолжали работу, если чувствовали себя не совсем хорошо или температурили, в сравнении с женщинами, не имеющими проблем со сном.

Согласно данным мировой литературы, нарушения сна способствуют метаболическим нарушениям, воспалительным процессам, что в целом негативно влияет на здоровье [21]. Возможно, поэтому в нашей популяции мужчины и женщины с нарушениями сна в целом более негативно оценивали состояние своего здоровья и были более скеп-

Таблица 2. *Отношение к профилактике ССЗ и нарушения сна в открытой популяции населения в возрасте 25–64 лет (2013–2018), n (%)*Table 2. *Attitude towards CVDs prevention and sleep disorders among the 25–64 years old open population (2013–2018), n (%)*

Вопрос и варианты ответа	Сон					
	хороший		удовлетворительный		плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
4. Считаете ли Вы, что здоровый человек Вашего возраста может заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет?						
Очень возможно	104 (29,4)	138 (32,6)	94 (35,2)	118 (32,9)	27 (49,1)	50 (37,0)
Возможно	236 (66,7)	268 (63,4)	169 (63,3)	235 (65,4)	28 (50,9)	81 (60,0)
Невероятно	14 (4,0)	17 (3,9)	4 (1,5)	6 (1,7)	0	4 (3,0)
И т о г о ...	354 (100)	423(100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=12,976$; df=4; p<0,01 (муж.); $\chi^2=4,749$; df=4; p>0,05 (жен.)	$\chi^2=0,979$; df=2; p>0,05		$\chi^2=0,387$; df=2; p>0,05		$\chi^2=3,594$; df=2; p>0,05	
5. Как Вы думаете, может ли здоровый человек Вашего возраста избежать некоторых серьезных заболеваний, если заранее принял бы предупредительные меры?						
Да, безусловно может	238 (67,2)	275 (65,0)	158 (59,2)	228 (63,5)	35 (63,6)	77 (57,0)
Может быть, да	112 (31,7)	144 (34,0)	107 (40,1)	129 (35,9)	20 (36,4)	56 (41,5)
Невероятно	4 (1,1)	4 (1,0)	2 (0,7)	2 (0,6)	0	2 (1,5)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=5,411$; df=4; p>0,05 (муж.); $\chi^2=3,623$; df=2; p>0,05 (жен.)	$\chi^2=0,546$; df=2; p>0,05		$\chi^2=1,251$; df=2; p>0,05		$\chi^2=1,359$; df=2; p>0,05	
6. Верите ли Вы, что современная медицина может предупредить болезни сердца?						
Да, все болезни сердца	60 (16,9)	57 (13,4)	43 (16,1)	56 (15,6)	14 (25,5)	17 (12,6)
Да, большинство болезней	155 (43,8)	178 (42,1)	85 (31,8)	119 (33,1)	16 (29,1)	38 (28,2)
Это зависит от того, какая болезнь	102 (28,8)	161 (38,1)	109 (40,8)	154 (42,9)	19 (34,5)	60 (44,4)
Нет, только некоторые	30 (8,5)	25 (5,9)	28 (10,5)	30 (8,4)	6 (10,9)	18 (13,3)
Нет, ни одной	7 (2,0)	2 (0,5)	2 (0,8)	0	0	2 (1,5)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=19,079$; df=2; p<0,001 (муж.); $\chi^2=21,944$; df=2; p<0,01 (жен.)	$\chi^2=12,10$; df=4; p<0,05		$\chi^2=3,702$; df=4; p>0,05		$\chi^2=5,892$; df=4; p>0,05	
7. Считаете ли Вы, что в настоящее время можно успешно лечить все болезни сердца?						
Да, все	62 (17,5)	38 (9,0)	40 (15,0)	32 (8,9)	12 (21,8)	17 (12,6)
Да, большинство болезней сердца	200 (56,5)	232 (54,8)	126 (47,2)	186 (51,8)	24 (43,7)	55 (40,8)
Зависит от того, какая болезнь	86 (24,3)	146 (34,5)	90 (33,7)	135 (37,6)	16 (29,1)	57 (42,2)
Нет, только несколько болезней	6 (1,7)	7 (1,7)	11 (4,1)	6 (1,7)	2 (3,6)	5 (3,7)
Нет, ни одной	0	0	0	0	1 (1,8)	1 (0,7)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=24,142$; df=8; p<0,01 (муж.); $\chi^2=15,538$; df=8; p<0,05 (жен.)	$\chi^2=17,7$; df=3; p<0,001		$\chi^2=9,584$; df=3; p<0,05		$\chi^2=4,443$; df=4; p<0,05	

тично настроены в отношении возможностей современной медицины предупреждать и лечить ССЗ; что отражалось

в их отношении к работе и профилактическим проверкам своего здоровья.

Таблица 3. *Отношение к своему здоровью, медицинской помощи и нарушения сна в открытой популяции населения в возрасте 25–64 лет (2013–2018), n (%)*Table 3. *Attitude towards their health, health intervention and sleep disorders among the 25–64 years old open population (2013–2018), n (%)*

Вопрос и варианты ответа	Сон					
	хороший		удовлетворительный		плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
8. Одними из нарушений здоровья у человека среднего возраста являются болезни сердца. Существуют различные мнения о них. Какое мнение для Вас наиболее приемлемо?						
Независимо от того, чувствую ли я какие-либо боли или неприятные ощущения в области сердца или нет, я регулярно проверяюсь у врача	33 (9,3)	46 (10,9)	13 (4,9)	26 (7,3)	9 (16,4)	7 (5,2)
Я обратился к врачу при появлении любой боли или неприятного ощущения в области сердца	111 (31,4)	150 (35,4)	94 (35,2)	115 (32,0)	9 (16,4)	45 (33,3)
Я обратился к врачу при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца, но не обратился бы, если бы эта боль или неприятное ощущение были слабо выражены	194 (54,8)	217 (51,3)	146 (54,7)	195 (54,3)	35 (63,6)	81 (60,0)
Я не обратился бы к врачу даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца	16 (4,5)	10 (2,4)	14 (5,2)	23 (6,4)	2 (3,6)	2 (1,5)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=14,867$; df=6; p<0,05 (муж.); $\chi^2=17,872$; df=6; p<0,01 (жен.)	$\chi^2=4,547$; df=3; p>0,05		$\chi^2=2,2$; df=3; p>0,05		$\chi^2=10,70$; df=3; p<0,05	
9. Мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний различны. С которым мнением Вы согласны?						
Я доверяюсь своему самочувствию. Если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не болею	106 (30,0)	91 (21,5)	82 (30,7)	77 (21,5)	18 (32,7)	26 (19,3)
Врач знает больше меня. Если он осмотрел меня и сказал, что я болен или здоров, я ему верю	124 (35,0)	143 (33,8)	94 (35,2)	120 (33,4)	20 (36,4)	44 (32,6)
Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования	124 (35,0)	189 (44,7)	91 (34,1)	162 (45,1)	17 (30,9)	65 (48,1)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=0,396$; df=4; p>0,05 (муж.); $\chi^2=0,594$; df=4; p>0,05 (жен.)	$\chi^2=9,944$; df=2; p<0,01		$\chi^2=9,935$; df= 2; p<0,01		$\chi^2=5,917$; df=2; p<0,05	
10. Испытывали ли Вы приятные переживания, связанные с медицинским обслуживанием?						
Никогда	135 (38,1)	100 (23,7)	81 (30,3)	83 (23,1)	15 (27,3)	31 (23,0)
Раз или два	93 (26,3)	86 (20,3)	69 (25,8)	79 (22,0)	14 (25,5)	35 (25,9)
Несколько раз	103 (29,1)	181 (42,8)	92 (34,5)	153 (42,6)	18 (32,7)	55 (40,8)
Часто	20 (5,7)	50 (11,8)	25 (9,4)	40 (11,2)	8 (14,5)	13 (9,6)
Очень часто	3 (0,8)	6 (1,4)	0	4 (1,1)	0	1 (0,7)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=13,817$; df=8; p>0,05 (муж.); $\chi^2=2,487$; df=8; p>0,05 (жен.)	$\chi^2=34,9$; df=4; p<0,001		$\chi^2=10,046$; df=4; p<0,05		$\chi^2=2,218$; df=4; p>0,05	

Качество сна является одним из пяти факторов, которые считаются важными для оценки здорового сна, понимаемого как многомерная модель «сна — бодрствования».

адаптированная к индивидуальным, социальным и экологическим требованиям и обеспечивающая физическое и психическое благополучие [22]. Профилактическая

Таблица 4. *Отношение к работе, профилактическим проверкам своего здоровья и нарушения сна в открытой популяции населения в возрасте 25–64 лет (2013–2018), n (%)*

Table 4. *Attitude to work, preventive check-ups and and sleep disorders among the 25–64 years old open population (2013–2018), n (%)*

Вопрос и варианты ответа	Сон					
	хороший		удовлетворительный		плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
11. Если на работе Вы почувствовали себя не совсем хорошо, что Вы делаете? (пенсионеры и неработающие отвечают так, как будто бы они работают)						
Продолжаю работу	140 (39,6)	175 (41,4)	105 (39,3)	148 (41,2)	17 (30,9)	73 (54,1)
Сокращаю работу и отдыхаю	182 (51,4)	196 (46,3)	130 (48,7)	150 (41,8)	33 (60,0)	43 (31,8)
Обращаюсь к врачу	32 (9,0)	52 (12,3)	32 (12,0)	61 (17,0)	5 (9,1)	19 (14,1)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=3,484$; df=5; p>0,05 (муж.); $\chi^2=12,455$; df=4; p<0,05 (жен.)	$\chi^2=3,066$; df=2; p>0,01		$\chi^2=4,353$; df=2; p>0,05		$\chi^2=12,936$; df=2; p<0,01	
12. Если Вы gripпуете или температуре, что Вы предпринимаете?						
Работаю как обычно	116 (32,8)	97 (22,9)	89 (33,3)	95 (26,5)	10 (18,2)	51 (37,8)
Остаюсь дома и делаю все возможное, чтобы поскорее вернуться на работу	166 (46,9)	227 (53,7)	137 (51,3)	193 (53,7)	35 (63,6)	63 (46,7)
Остаюсь дома до тех пор, пока не почувствую себя лучше	72 (20,3)	99 (23,4)	41 (15,4)	71 (19,8)	10 (18,2)	21 (15,5)
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=8,407$; df=4; p>0,05 (муж.); $\chi^2=12,937$; df=4; p<0,05 (жен.)	$\chi^2=9,373$; df=2; p<0,01		$\chi^2=4,307$; df=2; p>0,05		$\chi^2=7,021$; df=2; p<0,05	
13. Как Вы считаете, полезна ли профилактическая проверка своего здоровья?						
Да, полезна	313 (88,4)	372 (88,0)	215 (80,5)	305 (85,0)	40 (72,7)	116 (85,9)
Возможно, да	41 (11,6)	50 (11,8)	47 (17,6)	50 (13,9)	12 (21,8)	18 (13,3)
Возможно, нет	0	1 (0,2)	5 (1,9)	3 (0,8)	2 (3,7)	1 (0,8)
Не полезна	0	0	0	1 (0,3)	1 (1,8)	0
И т о г о ...	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
$\chi^2=28,122$; df=6; p>0,05 (муж.); $\chi^2=3,847$; df=6; p>0,05 (жен.)	$\chi^2=0,851$; df=2; p>0,05		$\chi^2=3,729$; df=3; p>0,05		$\chi^2=7,141$; df=3; p>0,05	

проверка качества сна и выявление его нарушений полезны для раннего выявления лиц с высоким риском развития ССЗ [23]. В связи с сильным влиянием нарушений сна на здоровье населения необходимо отслеживать его закономерности и тенденции для выявления наиболее уязвимых социальных и демографических сегментов, сигнализируя о надлежащих стратегиях контроля и лечения расстройств, а также способствовать пропаганде здорового сна [20].

Заключение. Результаты проведенного исследования показали: лица с нарушениями сна чаще полагают, что они «не совсем здоровы» (65,5% мужчин и 69,6% женщин), имеют жалобы на свое здоровье (78,2% мужчин и 85,2% женщин), «явно недостаточно» заботятся о своем здоровье (32,7% мужчин и 34,1% женщин). Мужчины

с нарушениями сна чаще (49,1%) считают, что «очень возможно» могут заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет. Лица с нарушениями сна полагают, что современная медицина может предупреждать (10,9% мужчин и 13,3% женщин) и лечить (3,6% мужчин и 3,7% женщин) только некоторые болезни сердца. Лица с нарушениями сна чаще обращаются к врачу только при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца (63,6% мужчин и 60% женщин); мужчины чаще доверяют мнению врачей (36,4%), а женщины соглашаются с мнением врача только после проведенных тщательных исследований (48,1%). Среди лиц с нарушениями сна женщины чаще продолжают работу, если почувствовали себя не совсем хорошо (54,1%) или если у них была температура (37,8%).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Heart Federation. World congress of cardiology & cardiovascular health 2016. Available from: www.world-heart-federation.org/resources/world-congress-cardiology-cardiovascular-health-2016/
2. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013–2020. Available from: www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/
3. Kirszenblat L, van Swinderen B. The yin and yang of sleep and attention. *Trends Neurosci.* 2015 Dec;38(12):776–86. doi: 10.1016/j.tins.2015.10.001. Epub 2015 Nov 18.
4. Phillips B, Gelula R. Sleep-Wake Cycle: Its Physiology and Impact on Health. National Sleep Foundation, 2006.
5. Carol M, Glenn PM. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. New York: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
6. Sleep Council. The Great British bedtime report. Tech. Rep., 2013. Available from: <http://www.sleepcouncil.org.uk/wp-content/uploads/2013/02/The-Great-British-Bedtime-Report.pdf>
7. Holfeld B, Ruthig JC. A longitudinal examination of sleep quality and physical activity in older adults. *J Appl Gerontol.* 2014 Oct;33(7):791–807. doi: 10.1177/0733464812455097. Epub 2012 Aug 22.
8. Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: A joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep.* 2015 Jun 1;38(6):843–4. doi: 10.5665/sleep.4716
9. Berhanu H, Mossie A, Tadesse S, Geleta D. Prevalence and Associated Factors of Sleep Quality among Adults in Jimma Town, Southwest Ethiopia: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Sleep Disord.* 2018 Apr 22;2018:8342328. doi: 10.1155/2018/8342328. eCollection 2018.
10. Akerstedt T. Sleep – gender, age, stress, work hours. Proceedings of the WHO Technical Meeting on Sleep and Health. Bonn, Germany; 2004. P. 22–4.
11. Manmee C, Janpol K, Arsayot K, Ainwan P. Sleep Quality among Residents and Fellows in Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2017 Feb;100 Suppl 1:S205–11.
12. Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* 2011 Jul 1;34(7):845–58. doi: 10.5665/SLEEP.1112
13. Gaultney JF, Collins-McNeil J. Lack of sleep in the workplace: what the psychologist-manager should know about sleep. *Psychol Manag J.* 2009;12(2):132–48.
14. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc.* 2017 Sep 9;6(9):e005947. doi: 10.1161/JAHA.117.005947
15. Cheong AT, Khoo EM, Tong SF, Liew SM. To Check or Not to Check? A Qualitative Study on How the Public Decides on Health Checks for Cardiovascular Disease Prevention. *PLoS One.* 2020 Sep 24;15(9):e0239679. doi: 10.1371/journal.pone.0239679. eCollection 2020.
16. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
17. Наследов АД. IBM SPSS 20 Statistics и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. Практическое руководство. СПб.: Питер; 2013. [Nasledov AD. *IBM SPSS 20 Statistics i AMOS: professional'nyy statisticheskiy analiz dannykh.*
18. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016 Nov;150(5):898–9. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009
19. Falk H, Skoog I, Johansson L, et al. Self-rated health and its association with mortality in older adults in China, India and Latin America – a 10/66 Dementia Research Group study. *Age Ageing.* 2017 Nov 1;46(6):932–9. doi: 10.1093/ageing/afx126
20. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Heritability and mortality risk of insomnia-related symptoms: a genetic epidemiologic study in a population-based twin cohort. *Sleep.* 2011;34(7):957–64. doi: 10.5665/SLEEP.1136
21. Barros M, Lima M, Ceolim MF, et al. Quality of sleep, health and well-being in a population-based study. *Revista De Saude Publica.* 2019 Sep 30;53:82. doi: 10.11606/s1518-8787.2019053001067. eCollection 2019.
22. Buysse DJ. Sleep Health: Can We Define It? Does It Matter? *Sleep.* 2014 Jan 1;37(1):9–17. doi: 10.5665/sleep.3298
23. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ и др. Тренды отношения к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, информированности, отношения к своему здоровью в 1984–2016 гг. среди мужчин 25–44 лет в России/Сибири. *Профилактическая медицина.* 2020;23(2):41–6. doi: 10.17116/profmed20202302147 [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Trends in attitudes towards the prevention of cardiovascular diseases, awareness, and attitudes to one's health in 1984–2016 among men of 25 to 44 years old in Russia/Siberia. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020;23(2):47–52. doi: 10.17116/profmed20202302147 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.06.2021/16.07.2021/31.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № 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, № 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>

Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя

Ефремов И.С.^{1,2}, Асадуллин А.Р.^{1,2}, Добродеева В.С.¹, Шнайдер Н.А.¹,
Ахметова Э.А.^{1,2}, Тухватуллина Д.Р.³, Крупицкий Е.М.¹, Насырова Р.Ф.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³Centre for Global Public Health, Institute of Population Health Science, Queen Mary

University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom

¹Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3;

³Garrod Building, Turner Street, Whitechapel, London, E1 2AD

Нарушения сна, в частности бессонница (инсомния), широко распространены среди пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и ассоциированы с рядом важных клинических аспектов, повышенным суицидальным риском, тревогой и депрессией. Ряд авторов указывают на наличие ассоциаций между носительством полиморфных вариантов генов мелатонина и участников его обмена и симптомами нарушений сна. Среди опубликованных исследований мы не обнаружили работ, в которых изучалась бы роль генетического полиморфизма регуляторов циркадных ритмов в нарушениях сна у пациентов с алкогольной зависимостью.

Цель исследования — определить ассоциации носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2* с риском возникновения нарушения сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Пациенты и методы. Мы обследовали 307 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, в том числе 61 женщину (21%) и 246 (79%) мужчин (средний возраст — 41,92±7,9 года). Для оценки наличия и выраженности нарушения сна был использован индекс тяжести инсомнии. У всех испытуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл. Было проведено генотипирование по однонуклеотидным вариантам генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическая обработка проводилась с применением методов параметрического и непараметрического анализа.

Результаты и обсуждение. Носительство аллеля *G полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963), а также содержащих его генотипов ассоциировано с большим риском возникновения бессонницы, чем носительство генотипа *C/*C. Носительство аллеля *C полиморфного варианта гена *CLOCK* (rs1801260), а также генотип *C/*T ассоциированы с наличием нарушения сна. Не найдено ассоциаций полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *DRD2* (rs1800497) с риском возникновения бессонницы у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Заключение. Обнаруженные ассоциации открывают перспективы изучения роли мелатонина в патофизиологии нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью и поиске патогенетической терапии бессонницы.

Ключевые слова: нарушение сна; инсомния; бессонница; однонуклеотидные варианты генов; мелатонин; серотонин; *CLOCK*.

Контакты: Илья Сергеевич Ефремов; efremovilya102@gmail.com

Для ссылки: Ефремов ИС, Асадуллин АР, Добродеева ВС и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39

Association of polymorphic variants of genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and insomnia in alcohol dependence syndrome

Efremov I.S.^{1,2}, Asadullin A.R.^{1,2}, Dobrodeeva V.S.¹, Shnayder N.A.¹,
Akhmetova E.A.^{1,2}, Tukhvatullina D.R.³, Krupitsky E.M.¹, Nasyrova R.F.¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³Centre for Global Public Health, Institute of Population Health Science, Queen Mary University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom

^{1,3}, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia; ^{2,3}, Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Garrod Building, Turner Street, Whitechapel, London, E1 2AD

The majority of patients with alcohol dependence syndrome suffer from sleep disorders, particularly insomnia, associated with a number of critical clinical aspects, increased suicide risk, anxiety and depression. The authors of relevant publications indicate associations between polymorphic melatonin genes and melatonin metabolism and symptoms of sleep disorders. However, the literature review failed to reveal any studies on the role of genetic polymorphism of circadian rhythm regulators in sleep disorders in patients with alcohol dependence.

Objective: to determine the associations of polymorphic variants of genes *HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2* with sleep disorders risk in alcohol dependence syndrome.

Patients and methods. 307 patients with alcohol dependence syndrome were screened, including 61 women (21%) and 246 (79%) men (mean age — 41.92 ± 7.9 years). The presence and severity of sleep disorders were assessed by the Insomnia Severity Index. In addition, 10 ml of venous blood sample was obtained from all participants. Genotyping of single nucleotide variants of *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) genes was performed using real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis of the data was conducted using parametric and nonparametric methods.

Results and discussion. The carriage of the *G allele of the polymorphic variant of the *MTNR1B* (rs10830963) gene, and its genotypes are associated with a greater risk of insomnia than the carriage of *C/*C genotype. The carriage of the *C allele of the polymorphic variant of the *CLOCK* (rs1801260) gene, as well as the *C/*T genotype, are associated with the presence of sleep disorders. No associations between polymorphic variants of the *HTR2A* (rs6313), *DRD2* (rs1800497) genes and insomnia risk were detected in patients with alcohol dependence syndrome.

Conclusion. The found associations reveal prospects for future research on melatonin's role in the pathophysiology of sleep disorders in patients with alcohol dependence and pathogenetic therapy for insomnia.

Keywords: sleep disorder; insomnia; single nucleotide variants; melatonin; serotonin; *CLOCK*.

Contact: Ilya Sergeevich Efremov; efremovilya102@gmail.com

For reference: Efremov IS, Asadullin AR, Dobrodeeva VS, et al. Association of polymorphic variants of genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and insomnia in alcohol dependence syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39

Нарушения сна, в частности инсомния (бессонница), широко распространены у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и ассоциированы с рядом важных клинических аспектов зависимости от алкоголя, повышенным суицидальным риском [1, 2], тревогой [3] и депрессией [4, 5]. Одной из предпосылок развития бессонницы как у здоровых, так и у страдающих алкоголизмом может быть наличие изменений в ряде генов, задействованных в регуляции процессов сна, в частности, в генах рецепторов и ферментов, участвующих в синтезе и обмене мелатонина и его предшественников [6, 7]. Мелатонин — один из основных регуляторов циркадного ритма, его выработка в pineальных железах эпифиза зависит от световой стимуляции [8–10]. Исследователи указывают, что регулярное потребление этилового спирта влияет на обмен мелатонина, тем самым, возможно, участвуя в развитии и формировании алкогольной зависимости [11]. D.A. Conroy и соавт. [12], изучая циркадные ритмы методом запуска выработки мелатонина при сумеречном свете (dim light melatonin onset, DLMO), установили, что у пациентов с алкогольной зависимостью наблюдались более медленная скорость нарастания и меньшая максимальная амплитуда мелатонинового ритма по сравнению со здоровыми людьми. E. Kuhlwein и соавт. [13] также обнаружили у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя снижение пиковых значений секреции мелатонина по сравнению со здоровыми лицами. T. Danel и соавт. [14] выявили, что у здоровых добровольцев, в отличие от зависимых от алкоголя, при приеме аналогичных доз этанола не происходит изменения профиля секреции мелатонина, что дает возможность предположить, что либо регулярное потребление алкоголя приводит к нарушению обмена мелатонина, либо особенности обмена мелатонина располагают к инициации алкогольной зависимости.

Как указывалось выше, ряд авторов описывают наличие ассоциаций между носительством полиморфных вариантов генов мелатонина и участников его обмена и риском возникновения симптомов нарушений сна. S. Pallesen и соавт. [15], изучая натрий-зависимый транспортер серотонина, выявили, что носительство генотипа *A/*A гена *SLC6A4* (rs25531) ассоциировано с риском раз-

вития нарушений сна у психически здоровых лиц. По данным W. Myung и соавт. [16], изучавших генетические аспекты депрессивных расстройств у 241 пациента из Кореи, ген *TPH1* задействован в механизмах развития умеренной инсомнии (middle insomnia) при депрессивном эпизоде. H.J. Park и соавт. [6] установили, что носительство полиморфного варианта гена рецептора мелатонина 1B ассоциировано с риском развития нарушений сна у пациентов с шизофренией. О наличии ассоциации полиморфного варианта гена рецептора мелатонина 1B (rs10830963) с нарушением сна сообщают L. Olsson и соавт. [7]. Помимо генов, участвующих в обмене мелатонина, ряд исследователей указывают на роль носительства полиморфных вариантов генов циркадных осцилляторов (*CLOCK*, *PER* и др.) [17, 18]. Среди опубликованных исследований мы не обнаружили работ, в которых изучалась бы роль генетического полиморфизма регуляторов циркадных ритмов в механизмах нарушения сна у пациентов с алкогольной зависимостью.

Цель исследования — определить ассоциации носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с риском возникновения инсомнии при синдроме зависимости от алкоголя.

Пациенты и методы. Сбор материала проводился на базе Республиканского наркологического диспансера №2 (г. Стерлитамак) и Республиканского наркологического диспансера №1 (г. Уфа) с февраля 2019 г. по август 2020 г. Проведение генотипирования осуществлялось на базе отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург). Было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №2 от 27.02.2019, Протокол №7 от 08.07.2020) на проведение данного исследования.

При формировании группы были использованы следующие критерии включения: верифицированный диагноз F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя» с периодом наблюдения в наркологической службе не менее года; нали-

чие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст участника 18–55 лет; более 7 дней с момента госпитализации в наркологический стационар и не менее 72 ч с момента последнего приема бензодиазепинов. *Критерии не включения:* наличие синдрома отмены алкоголя на момент обследования; наличие критериев зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина; прочие причины, затрудняющие вербальный контакт; наличие коморбидной психической патологии: шизофрении, шизотипические состояния, бредовые расстройства (F20–F29), деменция (F00–F03), умственная отсталость (F70–F79); наличие тяжелой соматической патологии. *Критериями исключения* стали: отказ от участия в исследовании после его начала, выявление в процессе клинического интервьюирования критериев не включения.

Было обследовано 307 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, в том числе 246 (79%) мужчин и 61 женщина (21%). Средний возраст испытуемых составил $41,92 \pm 7,9$ года. Выборку можно считать репрезентативной для исследуемой группы населения.

Для оценки наличия и выраженности бессонницы был использован Индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [19, 20].

У всех обследуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл с помощью вакуумных систем Vacutainer для молекулярно-генетического и биохимического исследования. Образцы венозной крови для биохимического исследования были получены утром натощак после 10–12-часового голодания. Образцы венозной крови для молекулярно-генетического исследования были заморожены (-20°C) и переданы в отделение персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Протопоподготовка образцов крови для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществлялась реагентом для предварительной обработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемоли-тик» (АмплиСенс®). Экстракция ДНК проводилась набором «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®). Генотипирование по однонуклеотдным вариантам генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов производства компании «Синтол» (Москва).

Статистическая обработка проводилась с применением программных пакетов Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США),

Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 22. В качестве метода определения нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Шапиро–Уилка. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 Пирсона. При сравнении количественных переменных в двух независимых группах использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни, а при сравнении количественных переменных в нескольких независимых группах – критерий Краскела–Уоллиса, для изучения ассоциаций между количественными переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки взаимосвязи феноменов применялся линейный регрессионный анализ. Выбор непараметрических методов был обусловлен отличным от нормального распределением части количественных переменных в выборке.

С целью исследования согласованности генотипов с законом Харди–Вайнберга была набрана популяционная группа пациентов с аналогичными критериями включения, но выбывших в дальнейшем из исследования в связи с выявлением критериев исключения. Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга оценивали при помощи точного теста Фишера с использованием портала Мюнхенского института генетики человека (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwal.pl>), а также критерия χ^2 Пирсона с применением пакета Microsoft Excel.

Для поиска ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) и бессонницы у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с применением частотного анализа был использован критерий χ^2 Пирсона.

В исследуемой выборке лиц с синдромом зависимости от алкоголя 223 испытуемых высказывали жалобы на нарушение сна: 94% указывали на наличие проблем с засыпанием, 86% – на прерывистый сон, 74% – на слишком раннее пробуждение. Критериям наличия бессонницы соответствовали 136 (44%) пациентов: наличие жалоб на нарушения сна, ≥ 10 баллов по результатам использования ISI. Порог отсечения в 10 баллов был предложен одним из авторов оригинальной методики, С.М. Morin, и является наиболее чувствительным для выявления бессонницы [19].

Результаты. Структура инсомнических нарушений по результатам ISI представлена в табл. 1. Другие результаты представлены в табл. 2 и 3.

Соответствие закону распределения Харди–Вайнберга позволяет сделать вывод о генетической репрезентативности выборки (см. табл. 2).

Таблица 1. Структура инсомнических нарушений по ISI
Table 1. Structure of insomnia disorders according to the ISI

Нарушение	Выраженность нарушения, n (%)					Всего
	нет	легкая	умеренная	тяжелая	очень тяжелая	
Проблема с засыпанием	9 (7)	19 (14)	50 (37)	42 (31)	16 (12)	136
Проблема прерывистого сна	17 (13)	16 (12)	61 (45)	35 (26)	7 (5)	136
Проблема слишком раннего пробуждения	33 (24)	30 (22)	42 (31)	17 (13)	14 (10)	136

Таблица 2. Результаты анализа согласованности генотипов с законом Харди–Вайнберга
Table 2. Results of consistency analysis of genotypes with the Hardy-Weinberg law

Ген (ОНВ)	Генотипы			F	χ^2	f _{a1}	p (Pearson)	p (Llr)	p (Exact)
<i>HTR2A</i> (rs6313)	*C/*C 143	*C/*T 174	*T/*T 47	-0,03	0,27	0,63±0,018	0,6	0,599	0,653
<i>MTNRIA</i> (rs34532313)	*C/*C 181	*C/*T 146	*T/*T 37	0,05	1,3	0,70±0,017	0,350	0,353	0,384
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	*C/*C 148	*C/*G 158	*G/*G 58	0,08	2,066	0,62±0,019	0,151	0,152	0,148
<i>CLOCK</i> (rs1801260)	*T/*T 172	*C/*T 160	*C/*C 32	-0,03	0,366	0,69±0,017	0,545	0,543	0,623
<i>DRD2</i> (rs1800497)	*C/*C 173	*C/*T 149	*T/*T 42	0,06	1,69	0,68±0,018	0,256	0,259	0,278

Примечание. F – коэффициент инбридинга; f_{a1} – частота аллеля 1 ± стандартное отклонение; p (Pearson) – χ^2 согласия Пирсона (степень свободы = 1); p (Llr) – логарифмическое отношение правдоподобия χ^2 (степень свободы = 1); p (Exact) – точный тест.

Обсуждение. Анализ ассоциации полиморфных локусов rs1801260 гена *CLOCK* показал, что частота генотипа *T/*T гена *CLOCK* (rs1801260) значимо ниже в группе пациентов с бессонницей (37%), чем у носителей других генотипов ($\chi^2=4,888$; $p=0,027$). У носителей генотипа *C/*T не исключается большая частота встречаемости нарушений сна, чем у носителей других генотипов ($p=0,051$; $\chi^2=3,813$). При сравнении частоты встречаемости аллелей у пациентов с нарушениями сна и без них с применением U-критерия Манна–Уитни было обнару-

жено, что у пациентов с бессонницей достоверно чаще встречается аллель *C, чем у пациентов без нарушений сна. Таким образом, можно предположить, что аллель *C, а также генотип *C/*T ассоциированы с наличием нарушения сна. Отсутствие статистической значимости при анализе генотипа *C/*C может быть обусловлено его сравнительно низкой встречаемостью в исследуемой выборке ($n=18$; 6%).

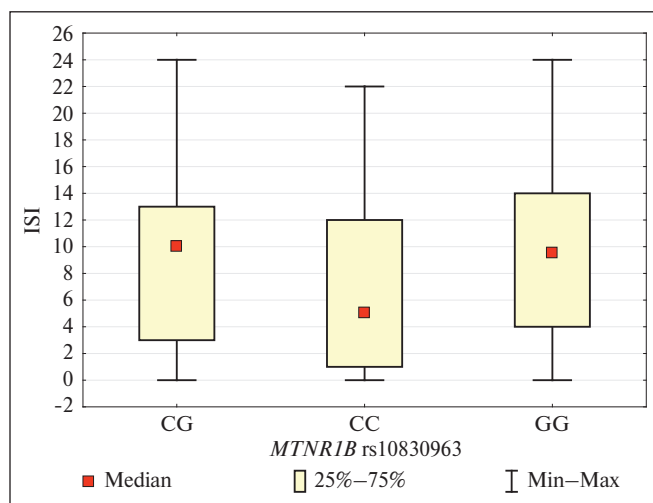
При анализе полиморфных вариантов генов рецепторов мелатонина у пациентов с инсомнией и без нее также был выявлен ряд значимых ассоциаций. Было обнаружено, что частота встречаемости генотипа *C/*T гена *MTNRIA* (rs34532313), вероятно, выше в группе пациентов с бессонницей, чем у носителей других генотипов ($p=0,055$). Установлено, что частота встречаемости генотипов *C/*C и *C/*G полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963) значимо ниже в группе пациентов с бессонницей. При сравнении частоты встречаемости аллелей с применением U-критерия Манна–Уитни у пациентов с бессонницей и без нее было обнаружено, что у пациентов с бессонницей аллель *G встречается значимо чаще, чем у пациентов без нарушений сна ($p=0,015$). При сравнении выраженности инсомнии у пациентов с различными генотипами с применением критерия Краскела–Уоллиса было получено статистически значимое отличие. У носителей генотипа *C/*C выраженность инсомнии ниже, чем у носителей других генотипов (см. рисунок). Носительство генотипа *C/*C гена *MTNRIA* (rs34532313) взаимосвязано с наименьшей выраженностью проб-

Таблица 3. Частотный анализ полиморфных вариантов генов и наличие нарушения сна

Table 3. Frequency analysis of polymorphic gene variants and the presence of sleep disorder

Ген	Генотипы			χ^2 ; p-value
<i>HTR2A</i> (rs6313)	*C/*C 47% (51/108) $\chi^2=0,865$ $p=0,352$	*C/*T 42% (72/169) $\chi^2=0,167$ $p=0,683$	*T/*T 37% (11/30) $\chi^2=0,659$ $p=0,417$	$\chi^2=1,866$ $p=0,601$
<i>MTNRIA</i> (rs34532313)	*C/*C 41% (68/165) $\chi^2=0,861$ $p=0,354$	*C/*T 50% (56/110) $\chi^2=3,674$ $p=0,055^{**}$	*T/*T 31% (10/32) $\chi^2=2,233$ $p=0,135$	$\chi^2=5,398$ $p=0,145$
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	*C/*C 35% (52/148) $\chi^2=8,42$ $p=0,004^*$	*C/*G 52% (53/101) $\chi^2=4,768$ $p=0,029^*$	*G/*G 50% (29/58) $\chi^2=1,173$ $p=0,279$	$\chi^2=9,160$ $p=0,027^*$
<i>CLOCK</i> (rs1801260)	*C/*C 50% (9/18) $\chi^2=0,314$ $p=0,575$	*C/*T 50% (70/141) $\chi^2=3,813$ $p=0,051^{**}$	*T/*T 37% (55/148) $\chi^2=4,888$ $p=0,027^*$	$\chi^2=5,531$ $p=0,137$
<i>DRD2</i> (rs1800497)	*C/*C 41% (71/172) $\chi^2=0,028$ $p=0,867$	*C/*T 50% (31/62) $\chi^2=2,285$ $p=0,131$	*T/*T 31% (13/42) $\chi^2=2,340$ $p=0,126$	$\chi^2=6,243$ $p=0,1$

Примечание. * – $p<0,05$; ** – тенденция, $p<0,09$.



Выраженность нарушения сна у носителей различных генотипов полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963)
The severity of sleep disturbances in carriers of different genotypes of the polymorphic variant of the *MTNR1B* gene (rs10830963)

лем с засыпанием в структуре инсомнических нарушений по сравнению с носительством других генотипов с наибольшей выраженностью у носителей генотипа Т*/Т*, что дает возможность предположить ассоциацию между аллелем Т* и проблемами с засыпанием ($p=0,0361$). Таким образом, было показано, что аллель *G, а также гено-

типы *C/*G и *G/*G ассоциированы с большим риском возникновения бессонницы, чем генотип *C/*C. При использовании метода ранговой корреляции Спирмена было выявлено, что количество аллелей *C в генотипе связано обратной корреляционной связью с выраженностью проблем с засыпанием ($R=-0,13$; $p=0,018$), проблемы слишком раннего пробуждения ($R=-0,19$; $p=0,0007$), проблемы прерывистого сна ($R=-0,12$; $p=0,03$), индексом тяжести диссомнии ($R=-0,17$; $p=0,002$). При применении простого регрессионного анализа, где зависимой переменной выступило значение индекса тяжести инсомнии, а предиктором — носительство генотипа *C/*C, удалось построить модель, объясняющую 2,85% дисперсии ($b^*=-0,168$; $p=0,0029$).

Заключение. Мы обнаружили ряд значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов и нарушений сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Носительство аллеля *G полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963), а также содержащих его генотипов ассоциированы с большим риском возникновения диссомнии, чем носительство генотипа *C/*C. Аллель *C полиморфного варианта гена *CLOCK* (rs1801260), а также генотип *C/*T ассоциированы с высоким риском возникновения нарушения сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Обнаруженные ассоциации открывают перспективы дальнейшего изучения роли мелатонина в патофизиологии нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью и поиске патогенетической терапии бессонницы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chakravorty S, Grandner MA, Mavandadi S, et al. Suicidal ideation in veterans misusing alcohol: relationships with insomnia symptoms and sleep duration. *Addict Behav.* 2014 Feb;39(2):399-405. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.09.022. Epub 2013 Oct 12.
- Klimkiewicz A, Bohnert AS, Jakubczyk A, et al. The association between insomnia and suicidal thoughts in adults treated for alcohol dependence in Poland. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Apr 1;122(1-2):160-3. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.09.021. Epub 2011 Oct 11.
- Blumenthal H, Taylor DJ, Cloutier RM, et al. The links between social anxiety disorder, insomnia symptoms, and alcohol use disorders: findings from a large sample of adolescents in the United States. *Behav Ther.* 2019 Jan;50(1):50-9. doi: 10.1016/j.beth.2018.03.010. Epub 2018 Mar 26.
- Zhabenko O, Krentzman AR, Robinson EA, Brower KJ. A longitudinal study of drinking and depression as predictors of insomnia in alcohol-dependent individuals. *Subst Use Misuse.* 2013 May;48(7):495-505. doi: 10.3109/10826084.2013.781182. Epub 2013 Apr 8.
- Brower KJ, Perron BE. Prevalence and correlates of withdrawal-related insomnia among adults with alcohol dependence: results from a national survey. *Am J Addict.* May-Jun 2010;19(3):238-44. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00035.x
- Park HJ, Park JK, Kim SK, et al. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients. *J Mol Neurosci.* 2011 Oct;45(2):304-8. doi: 10.1007/s12031-011-9522-6. Epub 2011 Apr 28.
- Olsson L, Pettersen E, Ahlborn A, et al. No effect by the common gene variant rs10830963 of the melatonin receptor 1B on the association between sleep disturbances and type 2 diabetes: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1375-8. doi: 10.1007/s00125-011-2106-8. Epub 2011 Mar 5.
- Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol.* 2015 Jun;49(4):377-87. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.06.010. Epub 2014 Nov 7.
- Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol.* 2015 Jun;49(4):299-310. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.019. Epub 2014 Nov 11.
- Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Apr;43(5):937-52. doi: 10.1038/npp.2017.294. Epub 2017 Dec 5.
- Ефремов ИС, Асадуллин АР, Насырова РФ и др. Алкоголь и нарушения сна. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2020;(3):27-34. doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-27-34 [Yefremov IS, Asadullin AR, Nasyrova RF, et al. Alcohol and sleep disturbances. *Obozreniye psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2020;(3):27-34. doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-27-34 (In Russ.)].
- Conroy DA, Hairston IS, Arnedt JT, et al. Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls. *Chronobiol Int.* 2012 Feb;29(1):35-42. doi: 10.3109/07420528.2011.636852
- Kühlwein E, Hauger RL, Irwin MR. Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry.* 2003 Dec 15;54(12):1437-43. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00005-2
- Danel T, Cottencin O, Tisserand L, Touitou Y. Inversion of melatonin circadian rhythm in chronic alcoholic patients during withdrawal: preliminary study on seven patients. *Alcohol Alcohol.* Jan-Feb 2009;44(1):42-5. doi: 10.1093/alcalc/agn091. Epub 2008 Nov 22.

15. Pallesen S, Jacobsen DP, Nielsen MB, Gjerstad J. The 5-HTTLPR rs25531 LALA-genotype increases the risk of insomnia symptoms among shift workers. *Sleep Med.* 2019 Aug;60:224-9. doi: 10.1016/j.sleep.2019.04.009. Epub 2019 Apr 25.
16. Myung W, Song J, Lim SW, et al. Genetic association study of individual symptoms in depression. *Psychiatry Res.* 2012 Aug 15;198(3):400-6. doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.037. Epub 2012 Mar 17.
17. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 Aug 15;121B(1):35-8. doi: 10.1002/ajmg.b.20053
18. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TI, et al. 3111T/C Clock gene polymorphism in women with insomnia. *Bull Exper Biol Med.* 2017 Aug;163(4):461-4. doi: 10.1007/s10517-017-3828-5. Epub 2017 Aug 29.
19. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011 May 1;34(5):601-8. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
20. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001 Jul;2(4):297-307. doi: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.05.2021/15.06.2021/26.08.2021

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.

Ефремов И.С. <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>

Асадуллин А.Р. <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Добродеева В.С. <https://orcid.org/0000-0002-1367-1669>

Шнайдер Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Ахметова Э.А. <https://orcid.org/0000-0003-4053-6232>

Тухватулина Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-4938-7635>

Крупницкий Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Насырова Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Влияние психических расстройств на исход COVID-19

Петрова Н.Н.¹, Пашковский В.Э.^{1,2}, Сивашова М.С.^{1,3}, Гвоздецкий А.Н.⁴, Прокопович Г.А.⁴

¹Кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7-9; ²Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ³Россия, 192148, Санкт-Петербург, пр. Елизарова, 32; ⁴Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Цель исследования — провести анализ клинико-динамических показателей больных COVID-19 с психическими расстройствами и выявить на его основе предикторы неблагоприятного исхода, связанные с психическим состоянием.

Пациенты и методы. Исследование было выполнено на базе многопрофильного стационара и носило проспективный характер. Тяжесть коронавирусной инфекции определялась согласно временным методическим рекомендациям. Сбор данных осуществлялся при помощи карты пациента, состоящей из 109 переменных. Предикторы неблагоприятного исхода определялись с помощью прогностических моделей (логит-регрессия, модель Кокса). В исследование было включено 97 пациентов: 41 мужчина (42,3%) мужчин и 56 (57,7%) женщин, средний возраст составил $62,3 \pm 15,3$ года. Умерли 26 больных, 71 больной выздоровел.

Результаты и обсуждение. Установлено, что смерть наступала в среднем на 11,5-й день, психическое состояние этих больных было тяжелым, с преобладанием случаев делирия. С возрастом вероятность нелетального исхода снижается [коэффициент опасности (КО) 1,03; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,06; $p=0,037$]. С увеличением возраста на каждый год жизни риск летального исхода увеличивался в 1,03 раза ($p=0,037$). Улучшение психического состояния пациентов в процессе психотропной терапии ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции в 11,11 раза (КО 0,09; 95% ДИ 0,01–0,76; $p=0,027$). Делирий является предиктором низкой выживаемости пациентов, особенно при затяжных госпитализациях (КО 4,55; 95% ДИ 1,66–12,48; $p=0,003$). Наибольший вклад в неблагоприятный исход вносит тяжесть коронавирусной инфекции: риск смерти увеличивается в 33,17 раза (КО 33,17; 95% ДИ 4,01–274,65; $p<0,001$). Тяжесть актуального психического расстройства оказывала большее влияние, по сравнению с возрастом, на риск смерти, повышая его в 4,55 раза ($p=0,003$).

Заключение. Выявлены статистически значимые различия между группами умерших и выживших пациентов с COVID-19 в отношении переменных, относящихся к определенным психическим расстройствам, их выраженности и динамике, тяжести коронавирусной инфекции. Значимое влияние на прогноз COVID-19 оказывал возраст пациентов. Полученные результаты отражают особую прогностическую значимость делирия в структуре психических расстройств, развивающихся на фоне коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; психические расстройства; делирий; многопрофильный стационар.

Контакты: Владимир Эдуардович Пашковский; pashvladimir@yandex.ru

Для ссылки: Петрова НН, Пашковский ВЭ, Сивашова МС и др. Влияние психических расстройств на исход COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47

Impact of mental disorders on COVID-19 outcomes

Petrova N.N.¹, Pashkovskiy V.E.^{1,2}, Sivashova M.S.^{1,3}, Gvozdetzky A.N.⁴, Prokopovich G.A.⁴

¹Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; ²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³St. Petersburg Veterans' Hospital, Saint Petersburg;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹7/9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia;

³32, Elizarova Pr., Saint Petersburg 192148, Russia; ⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Objective: to analyze clinical and follow-up indicators in patients with mental disorders and COVID-19 and to identify on their basis predictors of poor outcomes associated with mental state.

Patients and methods. We conducted a prospective study in a multidisciplinary hospital. The severity of coronavirus infection was determined according to the temporary guidelines. Data collection was carried out using a patient chart consisting of 109 variables. Predictors of poor outcomes were determined using predictive models (logit regression, Cox model). The study included 97 patients: 41 men (42.3%) and 56 (57.7%) women, mean age — 62.3 ± 15.3 years. 26 patients died; 71 patients recovered.

Results and discussion. The death occurred on 11.5 day. The mental state of these patients was severe, with a predominance of delirium cases. With increasing age, the probability of non-lethal outcome decreases [hazard ratio (HR) 1.03; 95% confidence interval (CI) 1.00–1.06; $p=0.037$]. The risk of death increased by 1.03 ($p=0.037$) for each year of life. An improvement in the mental state of patients during psy-

chotropic therapy is associated with an 11.11-fold decrease in the risk of poor outcome of coronavirus infection (HR 0.09; 95% CI 0.01–0.76; $p=0.027$). Delirium is a predictor of low patient survival, especially in prolonged hospitalizations (HR 4.55; 95% CI 1.66–12.48; $p=0.003$). The severity of coronavirus infection makes the greatest contribution to the poor outcome: the risk of death increases by 33.17 times (CR 33.17; 95% CI 4.01–274.65; $p<0.001$). The severity of the mental disorder had a greater impact on the risk of death compared with age, increasing it by 4.55 times ($p=0.003$).

Conclusion. We found significant differences between the groups of deceased and surviving patients with COVID-19 concerning the variables related to certain mental disorders, their severity and dynamics, and the severity of coronavirus infection. In addition, the age of the patients had a significant impact on the prognosis of COVID-19. The results reflect the special prognostic significance of delirium in the structure of mental disorders developing in patients with coronavirus infection.

Keywords: novel coronavirus infection; mental disorders; delirium; multidisciplinary hospital.

Contact: Vladimir Eduardovich Pashkovskiy; pashvladimir@yandex.ru

For reference: Petrova NN, Pashkovskiy VE, Sivashova MS, et al. Impact of mental disorders on COVID-19 outcome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47

Пандемия COVID-19 представляет собой серьезный вызов для системы здравоохранения, требует ее адаптации к новым условиям и проблемам [1]. Коронавирусная инфекция ассоциирована со значительным психологическим дистрессом [2]. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 высока вероятность не только развития психических расстройств, но и ухудшения психического состояния пациентов с исходно имеющимися психическими заболеваниями, что отмечается в 20,9% случаев [3].

Исследование, проведенное на 153 пациентах с COVID-19 в возрасте от 23 до 94 лет, продемонстрировало, что у 31% обследованных имелись психические расстройства, причем 49% пациентов с психическими расстройствами были моложе 60 лет и 51% — старше 60 лет. В структуре психических расстройств 43% составили впервые возникшие психозы, 26% — нейрокогнитивный (дементоподобный) синдром, 17% — аффективное расстройство [4]. На каждом этапе болезненного процесса удельный вес отдельных психических расстройств различен. Если в остром периоде доминировали спутанность сознания, депрессия, тревога, ухудшение памяти, бессонница, стероидно-индуцированная мания [5], то в период реконвалесценции была выявлена высокая распространенность посттравматического стрессового расстройства, депрессии, тревоги, бессонницы и обсессивно-компульсивной симптоматики [6]. Известно, что основной причиной смерти при новой коронавирусной инфекции является тяжелый острый респираторный синдром как следствие обострившейся воспалительной реакции, сопровождающейся неконтролируемым окислительным стрессом, а также воспалительной реакцией на уровне легких [7]. Оказалось, что и сопутствующие заболевания вносят свой вклад в неблагоприятный исход. Так, по крайней мере одна сопутствующая патология присутствовала у 73,8% больных, а 26,7% имели по крайней мере три сопутствующих заболевания. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (51,2%), хронические заболевания сердца (23,3%), сахарный диабет (21,8%), хронические заболевания легких, исключая астму (17,9%), и ожирение (13,8%). Только 0,7% пациентов были инфицированы ВИЧ [8].

Как инфекция, вызванная SARS-CoV-2, так и иммунный ответ организма, а также длительная искусственная вентиляция легких или нарушение эффективности дыхания после заражения COVID-19 — это факторы, которые могут

способствовать возникновению делирия во время пребывания в отделении интенсивной терапии. Предполагают, что существует взаимосвязь между персистирующим вялотекущим воспалительным процессом и психопатологическими симптомами у лиц, перенесших COVID-19, с учетом того, что дисбаланс цитокинов (особенно интерлейкинов 1 β , 6, 10, интерферона γ , фактора некроза опухоли α) относится к числу факторов, ассоциируемых с развитием психических расстройств [9].

Вопросы влияния психических расстройств на смертность при COVID-19 изучены не полностью. В одних работах психические расстройства не рассматриваются как предикторы госпитальной смертности у пожилых пациентов с COVID-19 [10]. В других исследованиях подчеркивается, что доказательств связи между психическим заболеванием и клиническими исходами COVID-19 недостаточно [11].

Цель исследования — анализ клинико-динамических характеристик больных COVID-19 с психическими расстройствами для определения предикторов неблагоприятного исхода заболевания, связанных с психическим состоянием пациентов.

Пациенты и методы. Исследование выполнено на базе Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн. В конце мая 2020 г. госпиталь был перепрофилирован в инфекционный стационар для оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Критериями включения в исследование были: 1) возраст 18 лет и старше; 2) клинические признаки COVID-19, 3) психическое расстройство, соответствующее диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). **Критерий исключения** — отсутствие лабораторного подтверждения COVID-19 методом полимеразной цепной реакции.

В исследование было включено 97 пациентов, в том числе 41 мужчина (42,3%) и 56 (57,7%) женщин, средний возраст которых составил $62,3 \pm 15,3$ года.

На момент обследования пациенты имели психические расстройства, относящиеся к следующим категориям МКБ-10: F05.8 «Делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами» — 30,9%, F02.8 «Деменция» — 14,4%, F2 «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» — 27,8%, F3 «Расстройства настроения» — 2,1%, F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» — 24,8%.

В выборке присутствовали как пациенты, психические расстройства у которых были диагностированы ранее (психиатрические пациенты с диагнозами из рубрик F2 и F3), так и пациенты, психические расстройства которых развились на фоне коронавирусной инфекции (делирий, нейрокогнитивные расстройства, невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства). Эти данные учитывались в процессе статистической обработки.

Тяжесть новой коронавирусной инфекции определялась согласно временным методическим рекомендациям [12].

Исследование носило проспективный характер. За период наблюдения скончались 26 (26,8%) пациентов (1-я группа), выбыл из стационара в связи с выздоровлением 71 пациент (73,2%; 2-я группа).

Сбор данных осуществлялся при помощи карты пациента, состоящей из 109 переменных. Категориальные переменные описывались абсолютными значениями и долями от целого — n (%). Количественные переменные описывались средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), минимальным и максимальным значениями (min; max). Дискретные переменные и упорядоченные данные описывались медианой (Me) и квартилями [25-й; 75-й перцентили]. Межгрупповое сравнение количественных данных осуществлялось при помощи двустороннего двухвыборочного критерия Манна–Уитни (U-статистика). Различия между бинарными переменными изучались с помощью критерия χ^2 . Зависимость исхода от исследуемых переменных моделировалась бинарной логистической регрессией [13] и регрессией пропорциональных рисков Кокса [14, 15].

Результат логистической регрессии представлен в виде отношения шансов (ОШ), результат регрессии Кокса — коэффициентом опасности (КО). Для коэффициентов рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ). Процесс моделирования состоял из двух этапов. На первом этапе все интересующие предикторы включались в модель. Далее производилась минимизация информационного критерия Акаике (AIC) пошаговым методом [16]. Для всех моделей рассчитывался коэффициент детерминации R^2 для характеристики качества модели [17]. Графическое представление данных основывалось на библиотеке ggeffects [18]. Коррекция уровня значимости при множественном тестировании гипотез осуществлялась при помощи поправки Беньямини–Хохберга. Результаты считались статистически значимыми при вероятности ошибки первого рода (p) $< 0,05$.

Результаты. Не выявлено гендерных различий между пациентами 1-й и 2-й групп. В то же время возраст больных был значимо выше в 1-й группе ($68,3 \pm 17,1$ года против $60,0 \pm 14,0$ года; $p = 0,014$). Он варьировал в 1-й группе от 36 до 92 лет, а во 2-й — от 20 до 85 лет. Средняя длительность госпитализации у пациентов с благоприятным исходом (2-я группа) составила 21,0 [12,0; 28,0] дня, тогда как при неблагоприятном исходе — 11,5 [6,0; 16,5] дня, разница была статистически значимой ($p = 0,002$). Социально-демографические переменные различались только по уровню занятости: в 1-й группе пенсионеров было значимо больше (65,4% против 32,9%; $p = 0,005$). Достоверных межгрупповых различий в отношении уровня образования, семейного положения, инвалидности не выявлено.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в группе умерших (1-я группа) значимо превалировала доля случаев делирия (F05.8), в то время как в группе выживших (2-я группа) достоверно большим было количество больных с реакциями на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F4). Случаев тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции было больше в 1-й, а среднетяжелого — во 2-й группе сравнения. По шкале общего клинического

Таблица 1.

Клинико-анамнестические характеристики исследуемых групп, n (%)

Table 1.

General characteristics of study participants, n (%)

Показатель	1-я группа ($n=26$)	2-я группа ($n=71$)	P
Пол:			0,536
мужской	13 (50,0)	28 (39,4)	
женский	13 (50,0)	43 (60,6)	
Психические расстройства (шифр по МКБ-10):			
F05.8 «Делирий, не вызванный алкоголем или другими ПАВ»	16 (61,6)	14 (19,7)	$< 0,001^*$
F02.8 «Деменция при других уточненных заболеваниях»	3 (11,5)	11 (15,5)	0,869
F2 «Шизофрения»	5 (19,2)	22 (31,0)	0,374
F4 «Невротические, связанные со стрессом расстройства»	2 (7,7)	22 (31,0)	0,037*
F3 «Аффективные расстройства»	—	2 (2,8)	0,954
Тяжесть психического расстройства при первичном осмотре, динамика психического состояния:			
значительно выраженные психические нарушения	15 (57,7)	57 (80,3)	0,046*
тяжелое психическое состояние	10 (38,5)	11 (15,5)	0,031*
крайне тяжелое психическое состояние	1 (3,8)	—	0,599
умеренно выраженные психические нарушения	—	3 (4,2)	0,687
Тяжесть психического расстройства при первичном осмотре:			
существенное улучшение	—	15 (21,1)	0,026*
незначительное улучшение	3 (11,5)	9 (12,7)	0,843
без перемен	22 (84,6)	10 (14,1)	$< 0,001^*$
существенное ухудшение	1 (3,9)	—	0,599
значительное улучшение	—	37 (52,1)	$< 0,001^*$
Тяжесть коронавирусной инфекции:			
бессимптомное течение	1 (3,8)	—	0,599
тяжелое течение	8 (30,8)	8 (11,3)	0,047*
крайне тяжелое течение	17 (65,4)	—	$< 0,001^*$
легкое течение	—	8 (11,3)	0,171
среднетяжелое течение	—	55 (77,4)	$< 0,001^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различие статистически значимо. ПАВ — психоактивные вещества.

Таблица 2. *Сопутствующая соматическая патология у больных коронавирусной инфекцией, n (%)*Table 2. *Comorbid diseases in patients with COVID-19, n (%)*

Заболевания	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=71)	p
Заболевания глаза и его придатков	—	1 (1,4)	0,599
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	—	1 (1,4)	0,599
Заболевания мочеполовой системы	17 (65,4)	37 (52,1)	0,350
Заболевания нервной системы	20 (76,9)	34 (47,9)	0,020*
Заболевания пищеварительной системы	21 (80,8)	39 (54,9)	0,037*
Заболевания сердечно-сосудистой системы	25 (96,2)	51 (71,8)	0,021*
Заболевания уха и сосцевидного отростка	1 (3,8)	2 (2,8)	0,687
Злоупотребление ПАВ	—	2 (2,8)	0,954
Опухоли	6 (23,1)	3 (4,2)	0,015*
Экзогенные (травмы, ожоги)	1 (3,8)	6 (8,5)	0,738
Эндокринные, метаболические заболевания, расстройства питания	12 (46,2)	22 (31,0)	0,252

впечатления при первичном осмотре тяжелое психическое состояние чаще наблюдалось в 1-й группе, а значительно выраженные психические нарушения — во 2-й группе. Динамические характеристики заболевания значительно различались в обследованных группах: течение коронавирусной инфекции без перемен статистически значимо превалировало в 1-й, в то время как значительное улучшение — во 2-й группе.

Следует отметить, что в табл. 2 были включены только те соматические заболевания, которые не были непосредственно связаны с COVID-19. В 1-й группе выявлено достоверное преобладание заболеваний нервной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем, а также онкологических заболеваний.

Наряду со сравнением групп строились модели прогнозов исхода заболевания. На первом этапе была построена логистическая модель, ко-

Таблица 3. *Логистическая модель прогноза исходов*Table 3. *Outcome prediction logistic model*

Параметр	Базовая модель 1.1			Редуцированная модель 1.2		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Intercept	0,06	0,00–160 000,00	0,688	0,02	0,00–0,27	0,025
Женский пол	1,17	0,05–33,77	0,920			
Возраст	0,94	0,83–1,03	0,232			
Опухоли	7,69	0,16–1232,76	0,353			
Эндокринные, метаболические заболевания, расстройства питания	5,71	0,27–530,21	0,314			
Заболевания нервной системы	1,88	0,04–110,48	0,728			
Заболевания сердечно-сосудистой системы	7,22	0,02–19 115,10	0,571			
Заболевания дыхательной системы	0,77	0,00–3408,61	0,961			
Заболевания мочеполовой системы	0,49	0,01–20,08	0,703			
Прочие заболевания	0,37	0,00–22 843,62	0,843			
Экзогенные	0,19	0,00–1387,00	0,788			
Тяжесть психического расстройства при первичном исследовании	2,18	0,06–123,67	0,661			
Незначительное улучшение психического состояния	5,58	0,06–1317,57	0,464	3,77	0,10–159,86	0,449
Существенное улучшение психического состояния	0,01	0,00–1,73	0,141	0,04	0,00–0,95	0,075
Тяжелое течение коронавирусной инфекции	583,12	30,26–160 000,00	0,001	328,02	32,70–12 100,18	<0,001
AIC		50,46			33,17	
R ² Tjur		0,87			0,86	

Примечание. Intercept — константа модели; AIC — информационный критерий Акаике; R²Tjur — псевдокоэффициент детерминации.

торая включала в себя следующие факторы: пол, возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть психического состояния при первичном исследовании, динамика психических расстройств, тяжесть коронавирусной инфекции (табл. 3).

В ходе процедуры оптимизации наименьший AIC модели был достигнут при сочетании следующих переменных: тяжесть коронавирусной инфекции ($p < 0,001$), динамика психического состояния — не менее существенного улучшения ($p = 0,075$).

Следующая модель (табл. 4) оценивала риск летального исхода с учетом длительности наблюдения за пациентом. В логистической модели динамика психического состояния не была исключена, несмотря на формальное несоответствие традиционному уровню значимости, поэтому данный параметр был оставлен в модели. Поскольку динамика психического состояния потенциально связана с исходным психическим расстройством и анамнестическими данными, то оценка исходного психического состояния и экзогенные влияния (употребление ПАВ и черепно-мозговая травма) были включены в модель. Пол и возраст, несмотря на их исключение из логистической модели, также были включены в качестве ковариат. Результаты прогностического анализа наглядно представлены на рисунке.

На графиках продемонстрировано, что с возрастом вероятность нелетального исхода снижается (КО 1,03; 95% ДИ 1,00–1,06; $p = 0,037$). Кроме того, в период после 40 дней госпитализации у лиц старше 80 лет прогноз резко ухудшается. Показано, что только при существенном улучшении психического состояния на фоне проводимой психотропной терапии прогноз благоприятен (КО 0,09; 95% ДИ 0,01–0,76; $p = 0,027$). Результаты исследования отражают, что тяжелое психическое состояние — делирий — является предиктором низкой выживаемости пациентов, особенно при затяжных госпитализациях (КО 4,55; 95% ДИ 1,66–12,48; $p = 0,003$). Установлено, что наибольшим вкладом в неблагоприятный исход обладает такой пара-

метр, как тяжесть коронавирусной инфекции (КО 33,17; 95% ДИ 4,01–274,65; $p < 0,001$). В этом случае вероятность смерти пациента повышается на всем протяжении госпитализации.

Тяжесть актуального психического расстройства оказывала большее влияние, по сравнению с возрастом, на риск смерти, повышая его в 4,55 раза ($p = 0,003$). Улучшение психического состояния пациентов в процессе психотропной терапии было ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции в 11,11 раза ($p = 0,027$). Наиболее значимым предиктором летального исхода явилась тяжесть течения инфекционного заболевания: риск смерти увеличивался в 33,17 раза ($p < 0,001$).

Обсуждение. В нашем исследовании средняя длительность госпитализации в группе умерших пациентов с коронавирусной инфекцией была меньше, чем в группе выживших, и примерно соответствовала данным Y. Chen и соавт. [19], согласно которым продолжительность периода от первых симптомов заболевания до смерти составила в среднем 13 дней.

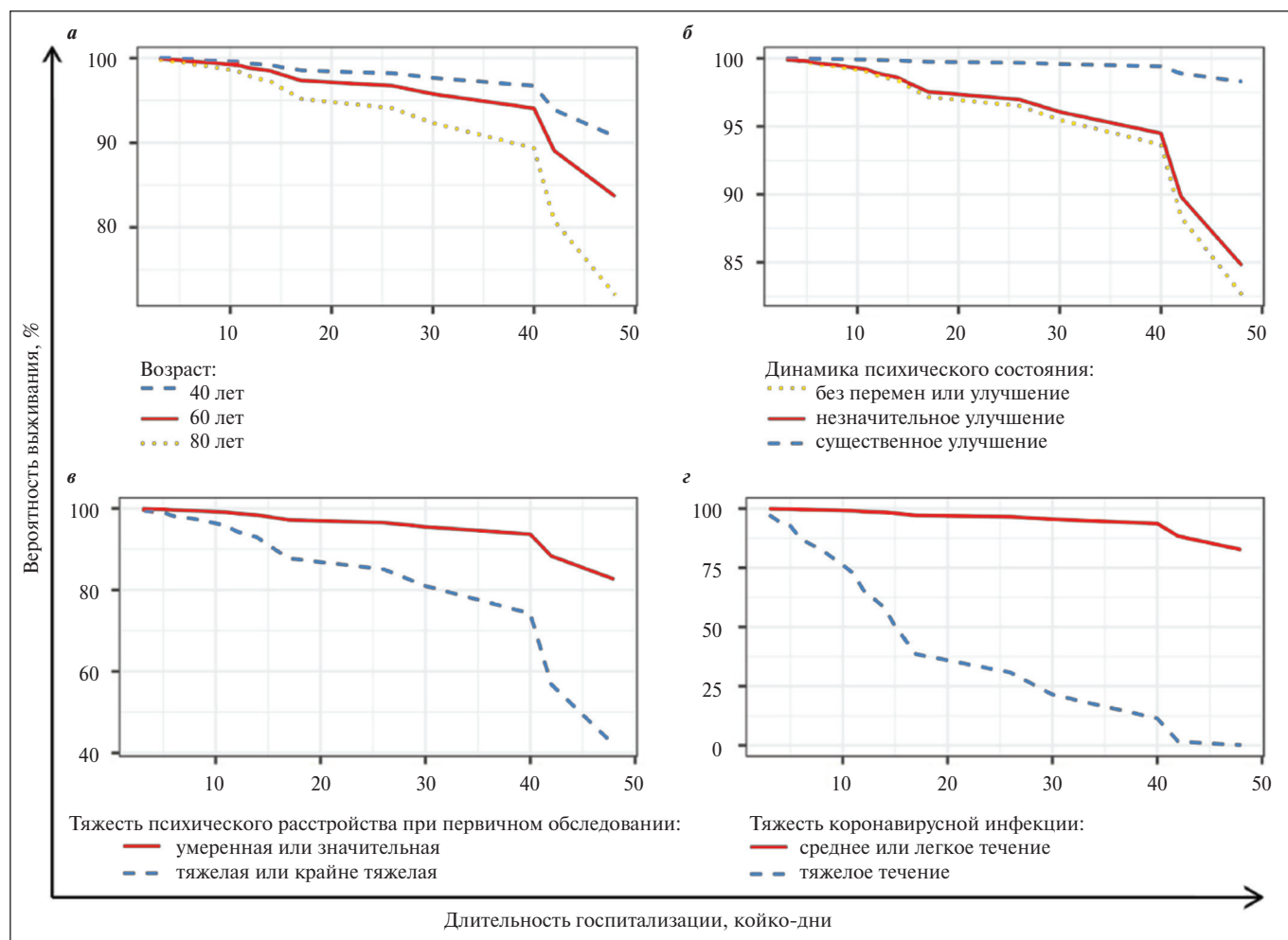
По данным разных авторов, психические расстройства часто наблюдаются у больных коронавирусной инфекцией. Исследование, проведенное на 125 пациентах в возрасте от 23 до 94 лет с COVID-19, продемонстрировало, что у 31% из них имелись психические расстройства. В структуре психических расстройств 43% составили впервые возникшие психозы, 26% — нейрокогнитивный синдром, 17% — аффективное расстройство [4]. По нашим данным, у госпитализированных пациентов с COVID-19 психические расстройства наблюдались с несколько меньшей частотой: психоз развился примерно в 31%, нейрокогнитивные нарушения — в 14%, аффективные расстройства — в 25% случаев.

В целом структура выявленных на фоне COVID-19 психических расстройств соответствует описанной в лите-

Таблица 4. Модель пропорциональных рисков Кокса прогноза исходов
Table 4. Cox proportional hazards model for predicting outcomes

Параметр	Базовая модель 1.1			Редуцированная модель 1.2		
	КО	95% ДИ	p	КО	95% ДИ	p
Женский пол	0,84	0,31–2,26	0,731			
Возраст	1,03	1,00–1,06	0,073	1,03	1,00–1,06	0,037
Экзогении	0,63	0,07–5,74	0,679			
Тяжелое или крайне тяжелое психическое состояние при первичном осмотре	4,34	1,44–13,03	0,009	4,55	1,66–12,48	0,003
Незначительное улучшение психического состояния	0,99	0,18–5,54	0,993	0,87	0,17–4,37	0,861
Существенное улучшение психического состояния	0,10	0,01–0,97	0,047	0,09	0,01–0,76	0,027
Тяжелое течение коронавирусной инфекции	32,87	4,00–270,18	0,001	33,17	4,01–274,65	0,001
Concordance (std. er.)		0,93 (0,02)			0,93 (0,02)	
AIC		137,05			133,35	
R ² Nagelkerke		0,64			0,64	

Примечание. Concordance (std. Er) — коэффициент конкордации (стандартная ошибка); R²Nagelkerke — псевдокоэффициент детерминации.



Кривые выживаемости пациентов в соответствии с редуцированной моделью пропорциональных рисков Кокса 2.2
 Patient survival curves according to the reduced Cox proportional hazards model 2.2

ратуре: различные психозы, нейропсихиатрические и аффективные расстройства. Органические изменения (системное воспаление, а также нейровоспалительные изменения, связанные с массивным увеличением провоспалительных молекул мозга, реактивностью нейроглии, изменением нейрхимии и патологическим ремоделированием нейронных сетей) в сочетании со стрессом окружающей среды, вызванным госпитализацией, в том числе в палату интенсивной терапии, способствуют развитию психических расстройств [20].

Имеются результаты исследований делирия во время прошлых эпидемий коронавируса. Возникновение делирия считается независимым предиктором более высокой смертности, более высоких затрат на лечение, более длительного лечения в отделении интенсивной терапии и госпитализации больных коронавирусом [21, 22]. Появление симптомов делирия у пациентов, получавших лечение от COVID-19, может быть результатом изоляции пациента, а также прямого повреждения мозга патогеном и генерализованной воспалительной реакции [23, 24].

Считают, что делирию, возникающему у больных в отделении интенсивной терапии в условиях пандемии COVID-19, следует уделять особое внимание. Делирий, об-

наружение которого занимает менее 2 мин, часто недооценивается во время ежедневной рутинной помощи в отделении интенсивной терапии, но он может быть продромальным симптомом инфекции или гипоксии, связанной с тяжелой дыхательной недостаточностью. Ранняя идентификация пациентов с делирием имеет решающее значение для больных COVID-19, поскольку возникновение делирия может быть ранним симптомом ухудшения дыхательной недостаточности или инфекционного распространения в ЦНС, опосредованного потенциальными нейроинвазивными механизмами коронавируса [25].

С делирием связывают развитие у пациентов любого возраста так называемого синдрома последствий интенсивной терапии (post-intensive care syndrome, PICS). Последний включает когнитивные нарушения, психические расстройства (депрессия, тревога, посттравматический стрессовый синдром, соматогенная астения). Считают, что специалисты отделения интенсивной терапии (например, врачи, медсестры, физиотерапевты, фармакологи) должны использовать ресурсы для предупреждения делирия у пациентов путем снижения модифицируемых факторов риска (социально-эпидемиологических, психологических, ятрогенных) [26].

Имеются указания, что наличие делирия связано с повышенным риском смертности у госпитализированных пожилых пациентов с COVID-19. При этом на связь между делирием и смертностью не оказывают значительного влияния возраст, пол, гипертензия, диабет и деменция [27, 28]. В настоящее время в руководствах по диагностике обычно не упоминается делирий, наличие которого может затруднять выявление COVID-19, что особенно актуально для населения домов престарелых, где высок риск быстрого распространения инфекции. Отмечено, что для пожилых больных COVID-19 предпочтительны немедикаментозные подходы к лечению делирия [29].

Метаанализ, посвященный взаимосвязи SARS-CoV-2 и делирия, выявил 229 исследований, описывающих распространенность, патофизиологию и/или лечение делирия у взрослых с COVID-19. Отмечено, что делирием страдают свыше 50% всех пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии. Предполагается, что этиология делирия при COVID-19 многофакторна, с некоторыми доказательствами прямого воздействия на головной мозг. Профилактика остается краеугольным камнем ведения этих пациентов, однако на сегодняшний день нет доказательств, позволяющих предложить конкретные фармакологические стратегии [30].

Полученные нами результаты подтверждают прогностическое значение делирия, развившегося на фоне коронавирусной инфекции, при этом на связь делирия и смертности опосредующее влияние оказывает длительность госпитализации.

В зарубежной литературе обсуждаются потенциальные факторы риска плохого исхода коронавирусной инфекции, обусловленные старшим возрастом [31]. Наши данные частично совпадают с выводами G. Grasselli и соавт. [32],

которые связывают вероятность летального исхода не только с возрастом, но и с принадлежностью пациентов к мужскому полу. Возраст, по нашим данным, является независимым фактором риска летального исхода при COVID-19: согласно прогностическим моделям, с увеличением возраста на каждый год жизни риск летального исхода увеличивался в 1,03 раза.

Имеется мнение, что прогноз при COVID-19 хуже у больных с коморбидными, в том числе психическими, заболеваниями [33]. Результаты нашего исследования не подтвердили усугубление прогноза коронавирусной инфекции при наличии хронического психического заболевания шизофренического или аффективного спектра, их связи с повышением риска смерти больных не выявлено.

При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 высока вероятность не только развития психических расстройств, но и ухудшения психического состояния пациентов с исходно имеющимися психическими заболеваниями, что отмечено в 20,9% случаев [3]. В нашем исследовании не наблюдалось обострения хронических психических заболеваний на фоне коронавирусной инфекции, потребовавшей госпитализации, при сохранении поддерживающей психотропной терапии.

Заключение. Проведенный сравнительный анализ данных умерших и выживших пациентов с COVID-19 выявил статистически значимые различия между переменными, относящимися к определенным психическим расстройствам, их выраженности и динамики, тяжести коронавирусной инфекции. Значимое влияние на прогноз COVID-19 оказывал возраст пациентов. Полученные результаты отражают особую прогностическую значимость делирия в структуре психических расстройств, развивающихся на фоне коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Улумбекова ГЭ, Худова ИЮ. Технологии организации медицинской помощи во время и после эпидемии COVID-19. *Вестник ВШОУЗ*. 2020;6(4):4-22. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14001 [Ulumbekova GE, Khudova IYu. The technologies of Health Care Management During COVID-19. *Byulletin' VShOUZ*. 2020;6(4):4-22. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14001 (In Russ.)].
2. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001. Epub 2020 Aug 8.
3. Zhou J, Liu L, Xue P, et al. Mental Health Response to the COVID-19 Outbreak in China. *Am J Psychiatry*. 2020;177(7):574-5. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030304
4. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):e64. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30320-5. Epub 2020 Jul 14.
5. 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.
6. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
7. Martin Gimenez VM, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117808. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808. Epub 2020 May 15.
8. Berenguer J, Ryan P, Rodriguez-Bano J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1525-36. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4.
9. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, et al. Higher Baseline Proinflammatory Cytokines Mark Poor Antidepressant Response in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):986-93. doi: 10.4088/JCP.16m11310
10. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Nov;21(11):1546-1554.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.014. Epub 2020 Sep 15.
11. Lee SW, Yang JM, Moon SY, et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Dec;7(12):1025-31. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30421-1. Epub 2020 Sep 17.

12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 (08.02.2021). Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_376205/ [*Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)»*. Versiya 10 (08.02.2021)] [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 10 (02/08/2021)]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_376205/ (In Russ.).]
13. Fischetti T, Mayor E, Forte RM. R: predictive analysis: master the art of predictive modeling: Birmingham, UK: Packt Publishing; 2017. Available from: <http://proquest.safaribooksonline.com/?fpi=9781788290371>
14. Moore DF. Applied Survival Analysis Using R. Springer International Publishing Switzerland; 2016. doi: 10.1007/978-3-319-31245-3
15. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.2-10, 2021. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
16. Portet S. A primer on model selection using the Akaike Information Criterion. *Infect Dis Model*. 2020 Jan 7;5:111-28. doi: 10.1016/j.idm.2019.12.010. eCollection 2020.
17. Nakagawa S, Johnson PCD, Schielzeth H. The coefficient of determination R² and intra-class correlation coefficient from generalized linear mixed-effects models revisited and expanded. *J R Soc Interface*. 2017 Sep;14(134):20170213. doi: 10.1098/rsif.2017.0213. Epub 2017 Sep 13.
18. Lüdtke D. ggeffects: Tidy Data Frames of Marginal Effects from Regression Models. *J Open Source Softw*. 2018;3(26):772. doi: 10.21105/joss.00772
19. Chen Y, Li T, Ye Y, et al. Impact of Fundamental Diseases on Patients With COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;14(6):776-81. doi: 10.1017/dmp.2020.139
20. Steardo L, Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry*. 2020 Jul 30;10(1):261. doi: 10.1038/s41398-020-00949-5
21. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753
22. Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtz CH, et al. The cost of ICU delirium and coma in the intensive care unit patient. *Med Care*. 2018 Oct;56(10):890-7. doi: 10.1097/MLR.0000000000000975
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
24. Jacomy H, Talbot PJ. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. *Virology*. 2003 Oct 10;315(1):20-33. doi: 10.1016/s0042-6822(03)00323-4
25. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(2):132-8. doi: 10.5114/ait.2020.95164
26. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x
27. Pranata R, Huang I, Lim MA, et al. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Mar 5;95:104388. doi: 10.1016/j.archger.2021.104388. Epub ahead of print.
28. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, et al. Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Nov;68(11):2440-6. doi: 10.1111/jgs.16803. Epub 2020 Sep 5.
29. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing*. 2020 Jul 1;49(4):497-8. doi: 10.1093/ageing/afaa094
30. Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosomat Res*. 2021 Feb;141:110350. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110350. Epub 2020 Dec 25.
31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038.
32. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-55. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539
33. Yahya AS, Khawaja S, Chukwuma J. The use of «novel pharmacology» in the treatment of COVID-19 and potential psychiatric risks. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 May 21;22(3):20com02638. doi: 10.4088/PCC.20com02638

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.04.2021/23.05.2021/30.07.2021

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.

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

Пашковский В.Э. <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>

Сивашова М.С. <https://orcid.org/0000-0003-0822-2524>

Гвоздецкий А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>

Прокопович Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>

Эффективность раннего применения инъекций абоботулотоксина (препарата Диспорт®) у пациентов со спастическим парезом верхней конечности после черепно-мозговой травмы в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS)

Хатькова С.Е.^{1,2}, Дягилева В.П.², Крылова Л.В.³, Похабов Д.В.^{4,5}, Арутюнян А.Г.⁶

¹Кафедра восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва;

²отделение медицинской реабилитации взрослых с нарушениями функций центральной и периферической нервной системы ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр “Лечебно-реабилитационный центр”» Минздрава России, Москва; ³отделение медицинской реабилитации пациентов с поражением центральной нервной системы ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Набережные Челны; ⁴кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО

«Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск; ⁵центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск;

⁶отделение медицинской реабилитации КГБУЗ «Красноярская муниципальная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск

¹Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ²Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе,

³Россия, 423802, Набережные Челны, набережная Габдуллы Тукая, 39; ⁴Россия, 660022,

Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁵Россия, 660037,

Красноярск, ул. Коломенская, 26; ⁶Россия, 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17

В статье освещены результаты первого российского проспективного наблюдательного исследования, целью которого была оценка клинических результатов раннего применения инъекций абоботулинического токсина типа А (Або-БТА, препарата Диспорт®) у пациентов со спастичностью верхней конечности (ВК), являющейся частым инвалидизирующим последствием черепно-мозговых травм (ЧМТ). В настоящее время ботулинотерапия является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов со спастичностью, обладает высоким уровнем убедительности доказательств (IA), внесена в клинические рекомендации, национальные руководства многих стран. В статье проанализированы результаты исследований, проведенных в мире в последние годы, которые подтверждают эффективность инъекций Або-БТА в лечении спастичности, развивающейся в ранние сроки после очагового поражения мозга. Приведены данные собственных наблюдений, позволивших авторам сделать вывод о том, что применение инъекций Або-БТА в комплексной реабилитации пациентов со спастичностью ВК в раннем восстановительном периоде ЧМТ демонстрирует его хорошую переносимость и высокий профиль безопасности, способствует повышению эффективности лечения за счет снижения мышечного тонуса и спастичности, увеличения объема движений в суставах. Инъекции Або-БТА можно рассматривать как необходимое дополнение к стандартным программам ранней реабилитации. Однако необходимо проведение дальнейших более масштабных исследований для более точного определения сроков начала ботулинотерапии, доз Або-БТА, наиболее эффективных комбинаций реабилитационных методов при составлении индивидуальных программ медицинской реабилитации.

Ключевые слова: абоботулотоксин типа А; Диспорт®; спастичность; мышечный тонус; верхняя конечность.

Контакты: Светлана Евгеньевна Хатькова; hse15@mail.ru

Для ссылки: Хатькова СЕ, Дягилева ВП, Крылова ЛВ и др. Эффективность раннего применения инъекций абоботулотоксина (препарата Диспорт®) у пациентов со спастическим парезом верхней конечности после черепно-мозговой травмы в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-48-55

Effectiveness of early abobotulinum toxin (Dysport®) injections in patients with upper limb spastic paresis after traumatic brain injury in real clinical practice: results of a multicenter observational non-interventional prospective study (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS)

Khatkova S.E.^{1,2}, Diagileva V.P.², Krylova L.V.³, Pokhabov D.V.^{4,5}, Arutunian A.G.⁶

¹Department of Restorative Medicine, Physical Therapy and Sports Medicine, Balneology and Physiotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow; ²Department of Medical Rehabilitation of Adults with Central and Peripheral Nervous System Dysfunctions, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department of Medical Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Veterans' Hospital, Naberezhnye Chelny; ⁴Department of Nervous System Diseases, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ⁵Center of innovative neurology, extrapyramidal diseases and botulinum therapy, Federal Siberian Research Clinical Center, FMBA of Russia, Krasnoyarsk;

⁶Medical rehabilitation department, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Municipal Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk
¹91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; ²3, Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia, ³39, Gabdully Tukaia Embankment, Naberezhnye Chelny 423802, Russia; ⁴1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Krasnoyarsk region, Russia; ⁵26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia; ⁶17, Kurchatova St., Krasnoyarsk 660062, Russia

The article reveals results of the first russian prospective observational study, aimed at evaluating of the clinical results early using injections of abobotulinumtoxinA (Abo-BTA, Dysport®) in patients with upper limb spasticity (ULS), which is one of disabling consequence traumatic's brain injuries (TBI). Currently, botulinum therapy is an integral part of the complex treatment of patients with chronic spasticity, has a high level of evidence (level IA), is included in clinical recommendations, national guidelines in a lot of countries around the world countries. The article analyzes results of studies conducted in the world in recent years, which confirm the effectiveness of Abo-BTA injections in the treatment of spasticity, which developing in early period after acute brain injury. Presented data of their own observations are allowed to authors conclude, that using of Abo-BTA injections in the complex rehabilitation of patients with ULS in the early recovery period of TBI demonstrates its good tolerability and a high safety profile, contributes to improving the effectiveness of treatment by reducing muscle tone and spasticity, increasing the volume of movements in joints. Therefore, Abo-BTA injections can be considered as a necessary addition to standard early rehabilitation programs. However, it is necessary to conduct further large-scale studies to more accurately determine the timing of the start of botulinum therapy, the doses of Abo-BTA, the most effective combinations of rehabilitation methods in the creating of individual programs.

Keywords: abobotulinum toxin type A; Dysport®; spasticity; muscle tone; upper extremity.

Contact: Svetlana Evgenyevna Khatkova; hse15@mail.ru

For reference: Khatkova SE, Diagileva VP, Krylova LV, et al. Effectiveness of early abobotulinum toxin (Dysport®) injections in patients with upper limb spastic paresis after traumatic brain injury in real clinical practice: results of a multicenter observational non-interventional prospective study (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-48-55

Ежегодно в России регистрируется более полумиллиона черепно-мозговых травм (ЧМТ), из них 10–25% травм средней и тяжелой степени тяжести [1, 2]. Двигательные нарушения после ЧМТ возникают примерно у 80% пациентов [3]. У пациентов с тяжелой ЧМТ спастичность в верхней конечности (ВК) начинает развиваться уже в раннем периоде после травмы (в 70–75% случаев) [4], вызывая боль, функциональные нарушения, мешая проведению реабилитации и снижая качество жизни пострадавших [5–7]. Это указывает на необходимость раннего ее лечения с целью предотвращения долгосрочных последствий.

Реабилитация пациентов со спастическим парезом ВК после ЧМТ – это сложный и многозадачный процесс, направленный на повышение трудоспособности и улучшение качества жизни и состоящий из своевременной диагностики спастичности и применения современных высокоэффективных методов лечения, обладающих хорошей доказательной базой [8–11]. В настоящее время ботулинотерапия рассматривается как лечение первой линии в коррекции спастичности ВК после очагового поражения ЦНС (класс I, уровень доказательности А). Наибольшей доказательной базой в отношении снижения спастичности обладает один из препаратов ботулотоксина типа А – абоботулинический токсин типа А (Або-БТА)¹ [1, 12–17].

Хотя применение данного препарата эффективно в лечении спастичности ВК вследствие ЧМТ, однако большинство исследований показало его эффективность у пациентов со спастичностью при ЧМТ давностью более 12 нед. Своевременное лечение спастичности ВК в ранние сроки после ЧМТ может предупредить или значимо снизить инвалидизацию пациентов и экономическое бремя на систему здравоохранения за счет сокращения прямых и косвенных расходов на лечение последствий спастичности, в связи с этим необходимо изучение эффективности и безопасности применения Або-БТА.

Цель исследования – оценка уровня эффективности применения Або-БТА (препарата Диспорт®) в отношении снижения мышечного тонуса ВК при проведении инъекций в раннем периоде после ЧМТ.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали три российских медицинских реабилитационных центра: «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва), Госпиталь для ветеранов войн (Набережные Челны), Красноярская муниципальная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича (Красноярск). Набор пациентов проводился в 2018 и 2019 гг. В исследование было включено 47 пациентов в возрасте старше 18 лет со спастичностью ВК, развившейся в срок до 12 нед после ЧМТ.

¹Международное непатентованное, или группировочное, наименование препарата Диспорт®: ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс и абоботулотоксин А – в США.

Критерии включения, невключения и исключения из исследования. В исследование были включены пациенты старше 18 лет со спастичностью ВК ≥ 2 баллов по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS) в стабильном состоянии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты не включались в исследование, если принимали участие в любом другом интервенционном клиническом исследовании в течение 12 нед до визита включения, если пациент уже был включен в это исследование, но впоследствии выбыл из него, а также беременные или кормящие грудью пациентки. В связи с неинтервенционным наблюдательным характером исследование могло быть остановлено по соображениям безопасности, при отсутствии связи с пациентом или в случае отзыва участником своего согласия по личным причинам.

По дизайну исследование было проспективным наблюдательным, состояло из трех визитов: визит включения (ВВ) и два визита последующего наблюдения (ВПН) – ВПН₁ и ВПН₂, через 4 ± 1 нед (28 ± 7 дней) и через 3–6 мес (± 14 дней) соответственно.

Во время ВВ пациентам выполнялась инъекция Або-БТА в дозе, необходимой для пациента и рассчитанной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, но не более 1000 ЕД. Проводилась оценка социально-демографических и клинических характеристик пациентов. График процедур и этапов исследования представлен в табл. 1.

Доза соответствовала рекомендованной в инструкции по применению Або-БТА (препарата Диспорт®) для введения в мышцы ВК дозам (табл. 2). Восстановление препарата Диспорт®, содержащего во флаконе 500 ЕД, проводилось 2,5 мл физиологического раствора для инъекций, что составляло 200 ед/мл. Расчет дозы и определение числа точек для инъекций проводились индивидуально для каждого пациента. Во время инъекций использовался навигационный контроль: ультразвуковой – у 61,36% пациентов (95% ДИ 45,51–75,25%), электростимуляционный – у 25% (95% ДИ 13,7–40,65%), электромиографический – у 18,18% (95% ДИ 8,71–33,24%).

Таблица 1. График процедур и этапов исследования
Table 1. Study design

Оценка	ВВ	ВПН ₁ (28 ± 7 дней после инъекции)	ВПН ₂ (3–6 мес ± 14 дней после инъекции)
Письменное информированное согласие	X		
Физикальное обследование	X	X	X
Оценка соответствия критериям включения	X		
Демография и анамнез ¹	X		
MAS	X	X	X
Оценка спастичности по MTS	X	X	X
Оценка ОАД по результатам гониометрии	X	X	X
Инъекция Або-БТА ²	X		
Удовлетворенность пациента лечением		X	X
Регистрация нежелательных явлений	X	X	X
Возможно проведение съемки фото/видеоматериалов, если исследователь проводит данные действия в реальной практике	X	X	X
Статус визита ³	X	X	X

Примечания. ¹Включая возраст, пол пациентов, диагноз неврологического нарушения, приведшего к спастичности ВК, продолжительность (время начала спастичности после повреждения). ²Фиксировались следующие данные: точки инъекций, таргетные мышцы для проведения инъекций, дозы. ³Включая ожидаемый интервал времени до следующего визита. MTS – Модифицированная шкала Тардье (Modified Tardieu Scale); ОАД – объем активных движений.

Таблица 2. Рекомендованные дозы Або-БТА для мышц ВК
Table 2. Recommended Abo-BTA doses for UE muscles

Мышцы	Рекомендованная доза Або-БТА, ЕД
Лучевой сгибатель пальцев (<i>m. flexor carpi radialis</i>)	100–200
Локтевой сгибатель запястья (<i>m. flexor carpi ulnaris</i>)	100–200
Глубокий сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum profundus</i>)	100–200
Поверхностный сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum superficialis</i>)	100–200
Длинный сгибатель большого пальца (<i>m. flexor pollicis longus</i>)	100–200
Мышца, приводящая большой палец кисти (<i>m. adductor pollicis</i>)	25–50
Плечевая мышца (<i>m. brachialis</i>)	200–400
Плечелучевая мышца (<i>m. brachioradialis</i>)	100–200
Двуглавая мышца плеча (<i>m. biceps brachii</i>)	200–400
Круглый пронатор (<i>m. pronator teres</i>)	100–200
Трехглавая мышца плеча (<i>m. triceps brachii</i>)	150–300
Большая грудная мышца (<i>m. pectoralis major</i>)	150–300
Подлопаточная мышца (<i>m. subscapularis</i>)	150–300
Широчайшая мышца спины (<i>m. latissimus dorsi</i>)	150–300

Статистический анализ. В исследовании использован язык программирования статистических расчетов R версии 3.6.1. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$ с точностью до сотых в случае, если его величина была выше 0,05, и с точностью до тысячных при $p < 0,05$. Описание количественных показателей выполнялось с использованием количества наблюдений (n), среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, медианы (Me), межквартильного размаха [25-го; 75-го перцентилей], минимального (min) и максимального (max) значений. Описание качественных признаков было представлено в виде абсолютного числа наблюдений, долей в процентах и 95% ДИ. Предполагалось приведение двусторонних 95% ДИ (если не было указано иное).

Первичная конечная точка была проанализирована с помощью одностороннего Z-теста с поправкой на непрерывность, с уровнем односторонней ошибки I рода (α), равной 2,2%, и мощностью 83%, и описана в виде частоты (доли) ответа на терапию и нижней границы одностороннего 95% ДИ для абсолютной разницы доли ответа на терапию в исследовании и известной по историческим данным доли 60%. Перед анализом этой точки данные оценок по MAS объединялись по всем суставам.

Для количественных показателей выбор критериев для сравнений в динамике основывался на результатах проверки нормальности распределения пациентов с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для качественных показателей выбор критерия зависел от размерности таблицы сопряженности. Динамика мышечного тонуса по MAS определялась с помощью критерия Стюарта–Максвелла. Перед анализом данные оценок по MAS объединялись по всем суставам.

Изменение спастичности по MTS между визитами определялось для каждого сустава с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (в случае нормального распределения пациентов по величинам показателей) или с помощью критерия Фридмана (в случае распределения, отличного от нормального).

Сравнение величин углов активных движений, полученных с помощью гониометрии, между визитами исследования проводилось для каждого сустава с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (в случае нормального распределения пациентов по величинам показателей) или с помощью критерия Фридмана (в случае распределения, отличного от нормального).

Критерий Стюарта–Максвелла использовался для качественной оценки уровня удовлетворенности пациентов лечением. Уровень удовлетворенности лечением как количественный показатель оценивался с помощью t-критерия для связанных выборок (в случае нормального распределения пациентов по величинам показателей) или критерия Вилкоксона (в случае распределения, отличного от нормального).

Сравнение частот сопутствующего лечения между визитами проводилось с помощью критерия Мадански. Критерий Кохрена или критерий Мадански использовался в зависимости от размерности таблицы сопряженности для сравнения частот степеней нарушений со стороны пораженной верхней конечности, других и общих нарушений.

Результаты. Из 47 включенных пациентов 44 завершили исследование. Трое пациентов были исключены из ис-

следования, так как были включены ошибочно и не соответствовали критерию включения по давности ЧМТ. Проводился анализ результатов 44 пациентов (79,55% мужчин и 20,45% женщин; средний возраст — $37,7 \pm 12,79$ года), завершивших исследование. Средняя давность ЧМТ составляла $8,11 \pm 1,82$ нед (95% ДИ 7,57–8,65 нед), средняя давность развития спастичности — $4,73 \pm 2,19$ нед (95% ДИ 4,08–5,38 нед).

Тяжелая ЧМТ наблюдалась у 40 (90,91%) пациентов: ушиб головного мозга ($n=32$); гематомы различной локализации: субдуральные и экстрадуральные (в 25 и 9,1% случаев соответственно от общего числа пациентов); тяжелая форма травматического повреждения головного мозга — диффузное аксональное повреждение ($n=11$), субарахноидальное кровоизлияние ($n=13$). Спастический гемипарез отмечен у 28 (63,64%) пациентов, чаще левосторонний — у 16 (57,14%); монопарез выявлен у 8 (18,18%) больных (у 87,5% из них — левосторонний), тетрапарез — у 8 (18,18%) пациентов. Сопутствующие заболевания (нарушения ритма сердца: аритмия, фибрилляция предсердий, атеросклероз коронарных артерий и ишемия миокарда) наблюдались лишь у 6 субъектов, т. е. в 13,6% (95% ДИ 5,67–28,05%) случаев.

Средняя суммарная доза препарата Диспорт®, вводимого в мышцы ВК, составила $990,34 \pm 95,12$ ед. (95% ДИ 962,23–1018,45 ед.), а средняя общая доза (включая инъекции по другим показаниям, в том числе в мышцы нижней конечности) — $1333,33 \pm 288,68$ ед. (95% ДИ 1248,03–1418,63 ед.). Анализ инъекций показал, что они проводились в мышцу как в одну, так и в несколько точек — 97,73% (95% ДИ 86,49–99,88%) и 95,45% (95% ДИ 83,3–99,21%) соответственно. Преобладали инъекции в следующие мышцы: лучевой сгибатель запястья — у 97,73% пациентов (95% ДИ 86,49–99,88%), двуглавую мышцу плеча — у 95,45% (95% ДИ 83,3–99,21%) и поверхностный сгибатель пальцев — у 93,18% участников (95% ДИ 80,29–98,22%). У 18,18% пациентов (95% ДИ 8,71–33,24%) проведена инъекция в широчайшую мышцу спины, у 13,64% (95% ДИ 5,67–28,05%) — в плечелучевую мышцу, у одного пациента, т. е. у 2,27% (95% ДИ 0,12–13,51%), — в мышцу квадратный пронатор; в другие мышцы предплечья и мышцы кисти паретичной ВК инъекции не проводились. Мышцы плечевого пояса выбирали в качестве целевых редко: большая круглая мышца — у трех пациентов (6,82%; 95% ДИ 1,78–19,71%), малая круглая мышца — у двух (4,55%; 95% ДИ 0,79–16,7%), надостная и подостная мышцы — еще у двух пациентов (по 2,27% соответственно; 95% ДИ 0,12–13,51%).

Оценка мышечного тонуса по MAS. В конце исследования, на ВПН₂, выявлено статистически значимое уменьшение числа пациентов со значительным повышением мышечного тонуса в плечевом суставе после инъекции Або-БТА: с оценкой 3 балла по MAS — от 65,91% (95% ДИ 50–79,07%) до 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58%); с оценкой 4 балла — от 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) до 0% (95% ДИ 0–10%; $p < 0,001$). Отмечено увеличение числа пациентов с незначительным и умеренным повышением мышечного тонуса на ВПН₂: 1 и 1+ балла по MAS — от 0% (95% ДИ 0–10%) до 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58) и от 0% (95% ДИ 0–10%) до 20,45% (95% ДИ 10,33–35,75%) соответственно, 2 балла по MAS — от 25% (95% ДИ 13,7–40,65%) до 54,55% (95% ДИ 39–69,31%).

В локтевом суставе также зарегистрировано значимое снижение тонуса. Так, число пациентов с мышечным тонусом 3 балла по MAS снизилось с 65,91% (95% ДИ 50–79,07%) до 13,64% (95% ДИ 5,67–28,05%) на ВПН₁ и до 2,27% (95% ДИ 0,12–13,51%) в конце исследования, на ВПН₂. У пациентов с мышечным тонусом 4 балла по MAS отмечалось снижение с 65,91% (95% ДИ 50–79,07%) до 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) к ВПН₁; на ВПН₂ таких пациентов не было – 0% (95% ДИ 0–10%; $p < 0,001$). Нормализовался мышечный тонус (0 баллов по MAS) у 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) пациентов, незначительно повышенным (1 и 1+ балла по MAS) остался у 31,82% (95% ДИ 19,07–47,71%) и 50% (95% ДИ 35,83–64,17%) пациентов соответственно ($p < 0,001$), а умеренно повышенным – 2 балла по MAS – у 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58%).

Динамика изменений мышечного тонуса в лучезапястном суставе также была позитивной. Произошло статистически значимое снижение числа пациентов со значительным повышением мышечного тонуса: 3 балла по MAS – с 70,45% (95% ДИ 54,61–82,75%) до 29,55% (95% ДИ 17,25–45,39%) на ВПН₁ и до 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) на ВПН₂, отсутствовали пациенты с 4 баллами по MAS – к ВПН₁ и ВПН₂ 0% (95% ДИ 0–10%) по сравнению с 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58%) при исходной оценке ($p < 0,001$). При этом доли пациентов с незначительным (1 и 1+ балла по MAS) и умеренным (2 балла по MAS) повышением мышечного тонуса возросли: с 0% (95% ДИ 0–10%) до 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%), с 0% (95% ДИ 0–10%) до 11,36% (95% ДИ 4,26–25,35%) и с 18,18% (95% ДИ 8,71–33,24%) до 72,73% (95% ДИ 56,96–84,54%) соответственно.

При оценке динамики мышечного тонуса по MAS в пальцах кисти в конце исследования также было зарегистрировано достоверное увеличение числа пациентов с легким и умеренным повышением мышечного тонуса по MAS – 1, 1+ и 2 балла: с 0% (95% ДИ 0–10%) до 4,55% (95% ДИ 0,79–16,7%), с 0% (95% ДИ 0–10%) до 18,18% (95% ДИ 8,71–33,24%) и с 27,27% (95% ДИ 15,46–43,04%) до 70,45% (95% ДИ 54,61–82,75%) соответственно. Количество же пациентов с оценкой по MAS 3 балла снизилось с 59,09% (95% ДИ 43,31–73,3%) до 2,27% (95% ДИ 0,12–13,51%) на ВПН₂, с 4 баллами – с 11,36% (95% ДИ 4,26–25,35%) до 0% (95% ДИ 0–10%; $p < 0,001$).

Оценка спастичности по MTS. Оценка спастичности по MTS проводилась в два этапа: оценивались наличие и степень мышечного укорочения, присутствие в мышце стретч-чувствительности (гиперактивности) путем выявления феномена «catch» (определение угла возникновения сопротивления при разной скорости совершаемого пассивного движения и расчет угла спастичности); также определялась степень спастичности (выраженность клонуса). В рамках данного исследования использовался только первый оценочный этап MTS.

В плечевом суставе было показано статистически значимое уменьшение угла спастичности (в градусах) в конце исследования от 85° [70°; 93,75°] до 60° [47,5°; 70°] ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация зарегистрирована в локтевом и лучезапястном суставах: в локтевом суставе медиана угла спастичности изменилась с 80° [70°; 87,5°] на ВВ до 50° [40°; 60°] к концу исследования; в лучезапястном суставе – с 80° [70°; 90°] до 60° [55°; 70°] ($p < 0,001$; рис. 1).

В пальцах кисти не было отмечено статистически значимых различий между значениями угла спастичности, но оценка показателей мышечного сопротивления в пальцах кисти при пассивном растяжении на максимально медленной и максимально быстрой скорости (Xv1 и Xv3) выявила значимое увеличение углов растяжения: Xv1 – с 210° [200°; 230°] при исходном измерении до 260° [250°; 265°] в динамике на ВПН₂; Xv3 – с 90° [90°; 100°] до 130° [120°; 155°] соответственно ($p < 0,001$).

Оценка объема активных движений ВК с помощью гониометрии. Среднее значение объема движений в плечевом суставе увеличилось с 68,26° [61,32°; 75,2°] на ВВ до 94,53° [86,3°; 102,76°] на ВПН₁, а к ВПН₂ – до 115,12° [107,04°; 123,2°] ($p < 0,001$). Аналогичные результаты показало сравнение объема активных движений в локтевом, лучезапястном суставах и суставах пальцев кисти. Так, в локтевом суставе медиана и межквартильный размах исследуемого показателя увеличились с 100° [90°; 112,5°] на ВПН₁ до 170° [150°; 172,5°] к ВПН₂, в лучезапястном суставе – с 90° [80°; 90°] до 130° [120°; 142,5°], в суставах пальцев кисти – с 90°

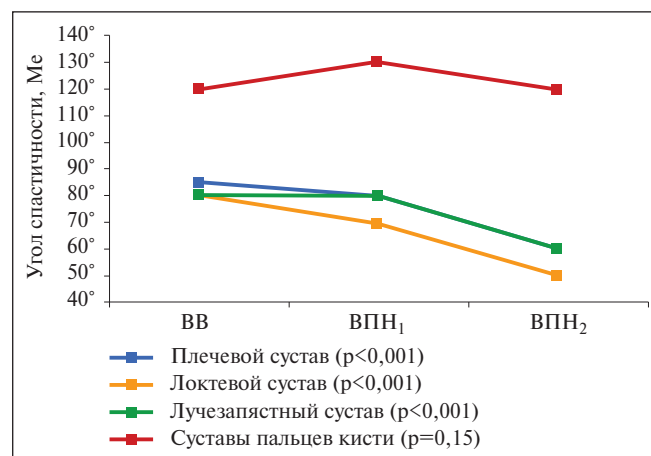


Рис. 1. Оценка динамики спастичности по MTS

Fig. 1. Assessment of the spasticity changes according to MTS

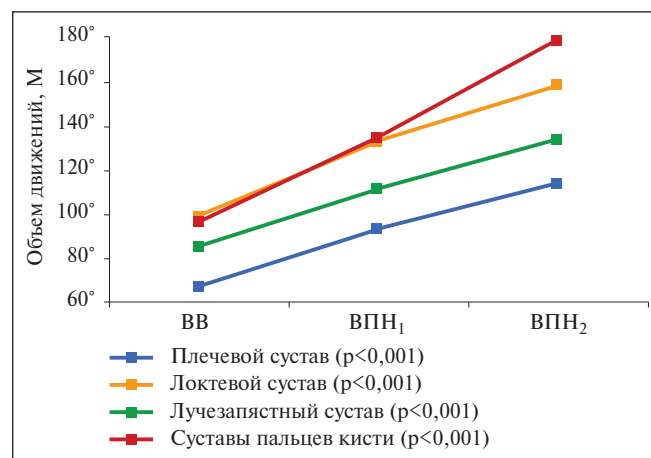


Рис. 2. Оценка объема активных движений ВК с помощью гониометрии

Fig. 2. Assessment of the volume of active movements in the UE using goniometry

Таблица 3. *Сопутствующее лечение спастичности ВК*
Table 3. *Concomitant treatment for UE spasticity*

Лечение	Число пациентов (n=44)	
	n	%, М (95% ДИ)
Наложение шины	10	22,73 (11,99–38,22)
Использование ортопедических приспособлений	17	38,64 (24,75–54,49)
Лечебная физкультура	41	93,18 (80,29–98,22)
Пассивное растяжение	14	31,82 (19,07–47,71)
Функциональная электростимуляция	4	9,09 (2,95–22,58)
Позиционирование	29	65,91 (50–79,07)
Антиспастические препараты	16	36,36 (22,83–52,26)

Примечание. Пациент мог использовать несколько методов, поэтому сумма частот видов лечения может превышать число пациентов в исследуемой популяции.

[75°; 115°] до 185° [145°; 210°]. Во всех суставах увеличение ОАД было статистически значимым (во всех случаях $p < 0,001$; рис. 2).

Сопутствующее лечение спастичности ВК. Во время исследования пациенты могли продолжать занятия лечебной физкультурой, проводить позиционирование и применять другие методы реабилитации (табл. 3).

Оценка уровня удовлетворенности лечением. Число пациентов с высокой оценкой удовлетворенности лечением к концу исследования значимо увеличилось по сравнению с исходным значением: с 47,73% (95% ДИ 32,73–63,12%) до 88,64% (95% ДИ 74,65–95,74%; $p < 0,001$; рис. 3)

Оценка нарушений в ВК, которые могли повлиять на функциональный исход. У 100% пациентов зарегистрированы изменение мышечной силы и нарушение контроля движений (95% ДИ 90–100%). Выявлено значительное нарушение движений в проксимальном (поднятие/вытягивание руки)

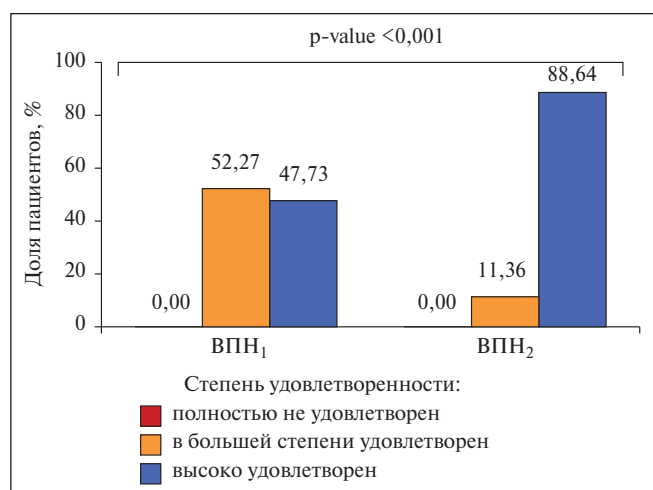


Рис. 3. Оценка уровня удовлетворенности лечением, качественный показатель

Fig. 3. Assessment of the level of treatment satisfaction, a qualitative indicator

и в дистальном отделе (пальцах и кисти) ВК у 79,55% (95% ДИ 64,25–89,67%) и 70,45% (95% ДИ 54,61–82,75%) пациентов соответственно. Полное отсутствие движений в проксимальном отделе ВК было отмечено у 4,55% пациентов (95% ДИ 0,79–16,7%), в дистальном – у 11,36% пациентов (95% ДИ 4,26–25,35%).

Значительная степень нарушения чувствительности была зафиксирована у 29,55% участников (95% ДИ 17,25–45,39%), легкая – у 27,27% (95% ДИ 15,46–43,04%), нормальная чувствительность – у 25% участников (95% ДИ 13,7–40,65%).

Оценка взаимосвязи степени спастичности по MAS с другими клиническими показателями. Между нарушением чувствительности ВК и степенью спастичности по MAS в локтевом

суставе выявлена корреляционная связь средней силы, доля дисперсии степени спастичности составила 15,79%. При увеличении степени нарушения чувствительности возрастало и значение степени спастичности по MAS в локтевом суставе; при уменьшении выраженности нарушений чувствительности снижался и уровень спастичности в суставе. Более тяжелые степени нарушения чувствительности (значительная гипестезия и анестезия) и чувствительность, не поддающаяся оценке, ассоциировались со значительным повышением мышечного тонуса в локтевом суставе.

По результатам анализа корреляций степени спастичности по MAS в локтевом суставе с прочими параметрами, влияющими на эффективность лечения, было найдено шесть статистически значимых корреляций на ВВ (с чувствительностью пораженной ВК, нарушением ориентации, памяти, внимания, инициативы, целенаправленной деятельности) и одна на ВПН₂ (с нарушением общения).

Безопасность и нежелательные явления. Было зарегистрировано 19 нежелательных явлений у 13 (29,5%) пациентов (у одного и того же пациента могло развиваться несколько нежелательных явлений). Все они относились к реакциям, указанным в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (т. е. к категории ожидаемых), не требовали специфического лечения и проходили самостоятельно.

Обсуждение. Представлены результаты первого российского проспективного наблюдательного исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности применения инъекций Або-БТА (препарата Диспорт®) у пациентов со спастичностью ВК. В проведенном исследовании изучалась эффективность лечения спастичности как самого распространенного и инвалидизирующего последствия ЧМТ. Авторы предшествующих исследований показали, что в клинической картине спастического пареза именно спастичность, а не парез является наиболее инвалидизирующим фактором – причиной потери функции конечности, возникновения контрактур, боли, ограничения жизнедеятельности, затруднений в проведении реабилитации [18, 19].

В настоящее время ботулинотерапия рассматривается как лечение первой линии в коррекции спастичности ВК после очагового поражения ЦНС (*класс I, уровень доказательности A*). Один из применяющихся с этой целью препаратов — Диспорт® — обладает самой внушительной доказательной базой, широким спектром показаний в отношении снижения спастичности и внесен в клинические рекомендации 2021 г. по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых. Так, несколько крупных международных рандомизированных мультицентровых исследований последних лет продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и высокий уровень эффективности инъекций Або-БТА у пациентов со спастическим парезом ВК после очагового поражения ЦНС [1, 12, 20–23]. Однако все эти исследования были проведены на популяции пациентов с хронической спастичностью (>6 мес после очагового поражения мозга). Наблюдений за пациентами с ранним формированием спастичности, особенно после ЧМТ, мало. Те немногие исследования, которые были проведены до настоящего времени, показывают эффективность ботулинотерапии в ранние сроки после очагового поражения мозга [17, 24, 25]. Однако ни масштаб исследований, ни степень доказательности полученных результатов не позволяют сделать однозначные выводы об эффективных дозах БТА; влиянии раннего введения БТА на дальнейшее восстановление моторной функции ВК; наилучших комбинациях БТА с другими реабилитационными методиками.

Проведенное исследование демонстрирует, что через 3–6 мес после выполнения инъекций Або-БТА в мышцы ВК у пациентов со спастичностью, статистически значимо снижается не только мышечный тонус по MAS, но и угол спастичности по MTS, а также увеличивается объем актив-

ных движений в суставах ВК. В проведенном исследовании наблюдалась хорошая переносимость инъекций Або-БТА, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [1, 12, 20–23].

В соответствии с современными междисциплинарными принципами реабилитации пациентов со спастичностью [21, 26, 27], в проведенном исследовании пациенты получали не только ботулинотерапию, но и другие нелекарственные методы лечения — лечебную гимнастику, наложение шины, антиспастические препараты, ортопедические приспособления, пассивное растяжение, функциональную электростимуляцию, позиционирование.

На основании данных проведенного исследования и результатов предшествующих исследований инъекции Або-БТА могут быть рекомендованы для лечения спастичности ВК начиная с раннего восстановительного периода после ЧМТ.

Заключение. Анализ результатов этого исследования в нашей стране публикуется впервые. Проанализированы клинические результаты применения инъекций Або-БТА (препарата Диспорт®), показаны его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности в популяции российских пациентов. Отмечена эффективность препарата в отношении не только снижения мышечного тонуса, спастичности, увеличения объема активных движений, но и уменьшения уровня инвалидизации и боли, высокой удовлетворенности лечением пациентов после инъекции. И хотя данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов, в совокупности с результатами предшествующих исследований можно вполне обоснованно рекомендовать инъекции Або-БТА для практического здравоохранения с целью лечения спастичности ВК начиная с раннего восстановительного периода после ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marque P, Gracies J-M, Brashear A, et al. Duration of effect of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adult patients with upper limb spasticity (ULS) post stroke or traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017;60(Suppl):e24–e25. doi: 10.1016/j.rehab.2017.07.167
2. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Feb;67(2):206–7. doi: 10.1093/ptj/67.2.206
3. Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, et al. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil*. 2005 Mar;19(2):117–25. doi: 10.1191/0269215505cr827oa
4. Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016 Dec 15;371:6–14. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.005. Epub 2016 Oct 11.
5. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1818–26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18.
6. Bhakta BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *J Rehabil Med*. 2008 Jan;40(1):36–41. doi: 10.2340/16501977-0120
7. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, et al; BoTULS Investigators. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011 May;42(5):1371–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582197. Epub 2011 Mar 17.
8. Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin*. 2010 Aug;26(8):1983–92. doi: 10.1185/03007995.2010.497103
9. Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia*. 2007 Oct;62(4):319–22.
10. Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Sep-Oct;32(5):259–65. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181b13308
11. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):217–21. doi: 10.1136/jnnp.69.2.217. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jun;70(6):821.
12. Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, et al; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):245–54. doi: 10.1002/mus.25721. Epub 2017 Aug 13.

13. Cousins E, Ward A, Roffe C, et al. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clin Rehabil.* 2010 Jun;24(6):501-13. doi: 10.1177/0269215509358945. Epub 2010 May 18.
14. Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A on improving ease of care in the upper and lower limbs: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehabil.* 2015 Aug;29(8):731-40. doi: 10.1177/0269215514555036. Epub 2014 Oct 28.
15. Ozcair S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res.* 2007 Jun;5(2):132-8. doi: 10.3121/cmr.2007.716
16. Turner-Stokes L, Ashford S, Bhakta B, et al. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin: National Guidelines, Royal College of Physicians. London; 2009. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>
17. Lindsay C, Simpson J, Ispoglou S, et al. The early use of botulinum toxin in post-stroke spasticity: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014 Jan 8;15:12. doi: 10.1186/1745-6215-15-12
18. Hesse S, Mach H, Fröhlich S, et al. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012 Mar;26(3):237-45. doi: 10.1177/0269215511421355. Epub 2011 Oct 4.
19. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med.* 2009 Jan;41(1):13-25. doi: 10.2340/16501977-0303
20. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med.* 2009 Jun;41(7):536-44. doi: 10.2340/16501977-0366
21. Muller F, Cugy E, Ducerf C, et al. Safety and self-reported efficacy of botulinum toxin for adult spasticity in current clinical practice: a prospective observational study. *Clin Rehabil.* 2012 Feb;26(2):174-9. doi: 10.1177/0269215511412799. Epub 2011 Sep 21.
22. Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clin Ther.* 2010 Dec;32(14):2282-303. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.005
23. Gracies J-M, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.
24. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National Guidelines, Royal College of Physicians, London, 2009. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/spasticity-in-adults-managementbotulinum-toxin.pdf> (accessed 18.02.2015).
25. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016 Jun;47(6):e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098. Epub 2016 May 4.
26. Хатькова СЕ, редактор. Клинические рекомендации: Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности. Москва: МЕДпрессинформ; 2017. 95 с. [Khat'kova SE, editor. *Klinicheskiye rekomendatsii: Ochagovoye povrezhdeniye golovnogo mozga u vzroslykh: sindrom spastichnosti* [Clinical practice guideline: Focal brain injury in adults: spastic syndrome]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 95 p. (In Russ.)].
27. Хатькова СЕ, Костенко ЕВ, Акулов МА и др. Современные аспекты патофизиологии нарушений ходьбы у пациентов после инсульта и особенности их реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(12-2):43-50. doi: 10.17116/jnevro201911912143 [Khatkova SE, Kostenko EV, Akulov MA, et al. Modern aspects of the pathophysiology of walking disorders and their rehabilitation in post-stroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(12-2):43-50. doi: 10.17116/jnevro201911912143 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.06.2021/9.08.2021/15.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Ипсен» 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 «Ipsen». 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.

Хатькова С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Дягилева В.П. <http://orcid.org/0000-0002-7424-7167>

Похабов Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>

Арутюнян А.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9335-5692>

Вопросы диагностики периферической амилоидной невропатии

Зиновьева О.Е.¹, Сафиулина Э.И.¹, Щеглова Н.С.², Сурнина З.В.³, Носовский А.М.⁴

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва;

⁴ГНЦ Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ⁴Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А

Симптомы поражения периферической нервной системы (ПНС) относятся к частым клиническим проявлениям системного амилоидоза. Периферическая амилоидная невропатия характеризуется прогрессирующим течением, приводя к инвалидизации пациентов, однако существующие на сегодняшний день возможности патогенетической терапии делают особенно актуальным вопрос ранней диагностики амилоидной невропатии.

Цель исследования — оценить информативность лазерной конфокальной микроскопии (ЛКМ) роговицы в диагностике невропатии тонких волокон периферических нервов у пациентов с системным амилоидозом.

Пациенты и методы. В исследование вошли девять пациентов (трое мужчин и шесть женщин) с морфологически подтвержденным первичным амилоидозом (AL-амилоидоз) и 12 пациентов (трое мужчин и девять женщин) с наследственным транстретиновым амилоидозом (TTR-амилоидоз), верифицированным генетическим и морфологическим методами. Средний возраст пациентов с AL-амилоидозом на момент осмотра составил $60,6 \pm 10,7$ года, с наследственным TTR-амилоидозом — $57,1 \pm 13,1$ года. Средняя продолжительность клинических проявлений заболевания по данным анамнеза при AL-амилоидозе — $2,7 \pm 1,4$ года; при TTR-амилоидозе — $5,5 \pm 3,6$ года. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое обследование с оценкой тяжести невропатии по Шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS); 21 пациенту с системным амилоидозом и всем добровольцам контрольной группы проведена ЛКМ нервных волокон роговицы (НВР). Для оценки выраженности поражения нервов роговицы рассчитывались коэффициенты анизотропии ($K_{\Delta I}$) и симметричности направленности НВР (K_{sym}).

Результаты и обсуждение. При клиническом неврологическом обследовании у пациентов с AL-амилоидозом выявлены полиневропатический синдром (45%), туннельный синдром (22%), их сочетание (22%) и автономная дисфункция в виде ортостатической гипотензии и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 56%). Для пациентов с TTR-амилоидозом характерны сочетание туннельной невропатии и сенсорно-моторной полиневропатии (50%), дистальная симметричная полиневропатия (42%). К частым проявлениям поражения ПНС при системном амилоидозе относятся автономная невропатия (при AL-амилоидозе в 56%, при TTR-амилоидозе — в 92% случаев) в виде ортостатической гипотензии, нарушения моторики ЖКТ, гипогидроза, дизурии. Значение шкалы NIS, характеризующей тяжесть соматической невропатии, было значимо выше в группе пациентов с TTR-амилоидозом по сравнению с группой AL-амилоидоза ($p < 0,02$). У всех обследованных пациентов с системным амилоидозом при ЛКМ роговицы отмечались нарушения хода и структуры НВР. Среднее значение коэффициента анизотропии для пациентов с системным амилоидозом было ниже, чем в группе контроля. Значимых различий в группах AL- и TTR-амилоидоза получено не было. В группе пациентов с TTR-амилоидозом была выявлена обратная корреляционная связь средней силы между значениями коэффициента анизотропии и шкалы NIS ($r = -0,6$; $p = 0,04$).

Заключение. Для пациентов с системным амилоидозом характерен клинический полиморфизм поражения периферической соматической и автономной нервной системы. ЛКМ роговицы информативна в диагностике невропатии тонких волокон периферических нервов при системном амилоидозе, однако не позволяет установить нозологическую принадлежность невропатии.

Ключевые слова: системный амилоидоз; периферическая невропатия; невропатия тонких волокон; нервные волокна роговицы; лазерная конфокальная микроскопия.

Контакты: Эльвира Ирековна Сафиулина; surovast@yandex.ru

Для ссылки: Зиновьева ОЕ, Сафиулина ЭИ, Щеглова НС и др. Лазерная конфокальная микроскопия роговицы как метод диагностики невропатии тонких волокон у пациентов с системным амилоидозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):56–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-56-61

Evaluation of peripheral amyloid neuropathy

Zinovyeva O.E.¹, Safiulina E.I.¹, Shcheglova N.S.², Surnina Z.V.³, Nosovskiy A.M.⁴

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine and ²A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, University Clinacal Hospital №3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Research Institute of Eye Diseases, Moscow;

⁴Russian Federation State Research Center — Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³11 A, B, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;

⁴76A, Khoroshevskoe Shosse, Moscow 123007, Russia

Symptoms of peripheral nervous system (PNS) damage are common clinical manifestations of systemic amyloidosis. Peripheral amyloid neuropathy is characterized by a progressive course, leading to the disability of patients; however, the current possibilities of pathogenetic therapy make the early diagnosis of amyloid neuropathy particularly urgent.

Objective: to evaluate the informative value of laser confocal microscopy (LCM) of the cornea in diagnosing small fiber neuropathy of peripheral nerves in patients with systemic amyloidosis.

Patients and methods. The study included nine patients (three men and six women) with morphologically confirmed primary amyloidosis (AL-amyloidosis) and 12 patients (three men and nine women) with hereditary transthyretin amyloidosis (TTR-amyloidosis) verified by genetic and morphological methods. At baseline, the mean age of patients with AL-amyloidosis was 60.6 ± 10.7 years, with hereditary TTR-amyloidosis — 57.1 ± 13.1 years. According to the history of the disease in AL-amyloidosis, the mean duration of clinical symptoms was 2.7 ± 1.4 years, with TTR-amyloidosis — 5.5 ± 3.6 years. 20 age- and sex-adjusted healthy volunteers were included in the control group. All patients underwent a clinical neurological examination with an assessment of the severity of neuropathy according to the Neuropathy Impairment Score (NIS); 21 patients with systemic amyloidosis and all volunteers of the control group underwent LCM of the corneal nerve fibers (CNF). The coefficients of anisotropy ($K_{\Delta I}$) and orientation symmetry (K_{sym}) of the CNF were calculated to assess the severity of damage to the corneal nerves.

Results and discussion. Clinical neurological examination in patients with AL-amyloidosis revealed polyneuropathic syndrome (45%), tunnel syndrome (22%), their combination (22%), and autonomic dysfunction in the form of orthostatic hypotension and impaired motility of the gastrointestinal tract (GI tract; 56%). Symptoms in patients with TTR-amyloidosis were characterized by a combination of tunnel neuropathy and sensory-motor polyneuropathy (50%), distal symmetric polyneuropathy (42%). Frequent symptoms of PNS damage in systemic amyloidosis include autonomic neuropathy (56% — in AL-amyloidosis, 92% — in TTR-amyloidosis) presenting with orthostatic hypotension, impaired gastrointestinal motility, hypohidrosis, and dysuria. The mean NIS score, which characterizes the severity of somatic neuropathy, was significantly higher in patients with TTR-amyloidosis than AL-amyloidosis ($p < 0.02$). LCM of the cornea showed disturbances in the course and structure of the corneal nerve fibers in all examined patients with systemic amyloidosis. The mean anisotropy coefficient values were lower in patients with systemic amyloidosis than in the control group. There were no significant differences in the AL- and TTR-amyloidosis groups. An inverse correlation of average strength between the values of the anisotropy coefficient and NIS was revealed ($r = -0.6$; $p = 0.04$) in the group of patients with TTR-amyloidosis.

Conclusion. Clinical polymorphism of peripheral somatic and autonomic nervous systems lesions is typical for patients with systemic amyloidosis. LCM of the cornea is informative in the diagnosis of small fibers neuropathy of peripheral nerves in systemic amyloidosis; however, it cannot establish the nosology of neuropathy.

Keywords: systemic amyloidosis; peripheral neuropathy; small fiber neuropathy; corneal nerve fibers; laser confocal microscopy.

Contact: Elvira Irekonna Safiulina; surovast@yandex.ru

For reference: Zinovyeva OE, Safiulina EI, Shcheglova NS, et al. Evaluation of peripheral amyloid neuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):56–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-56-61

Системный амилоидоз — группа заболеваний, объединенных единым патогенетическим механизмом, основу которого составляет диффузное отложение в межклеточном пространстве патологического фибриллярного белка (амилоида), что приводит к поражению различных органов и систем. Среди системных форм амилоидоза наиболее часто в практике врача встречается первичный амилоидоз (AL-амилоидоз), а среди наследственных — транстиретиновый амилоидоз (TTR-амилоидоз). В настоящее время, в связи с совершенствованием диагностических методов и растущей осведомленностью врачей, заболевания данной группы диагностируются чаще, в том числе на ранних стадиях, когда доступная на сегодняшний день патогенетическая терапия наиболее эффективна [1].

К характерным клиническим признакам системного амилоидоза относится поражение периферической нервной системы (ПНС), которое проявляется дистальной симметричной полиневропатией, двусторонней туннельной невропатией, автономной дисфункцией в виде ортостатической гипотензии, диареи, чередующейся с констипацией, дизурии, нарушения потоотделения. В целом периферическая невропатия в случаях системного амилоидоза характеризуется первично аксональным поражением нервов и неуклонно прогрессирующим течением [2–5].

Как правило, первыми в патологический процесс при системном амилоидозе вовлекаются тонкие немиелинизированные (автономные) и слабо миелинизированные волокна периферических нервов, проводящие болевую и температурную чувствительность. Для оценки состояния тонких

нервных волокон в неврологической практике применяются такие методы, как количественное сенсорное тестирование, вызванный кожный симпатический потенциал, исследование вариабельности сердечного ритма, судоскан, биопсия кожи с оценкой состояния интраэпидермальных волокон и др. [5–8]. В настоящее время используется новый неинвазивный метод — лазерная конфокальная микроскопия (ЛКМ) роговицы, позволяющая оценить состояние нервов роговицы [9–11]. Роговица представляет собой структуру, получающую обильную иннервацию от цилиарных нервов, отходящих от глазной ветви тройничного нерва. При входе в строму роговицы нервы радиально расходятся с дальнейшим перфорированием боуменовой мембраны и образованием сплетений под базальным эпителиальным слоем. В состав нервов роговицы входят как чувствительные, так и симпатические волокна. Описано изменение нервных волокон роговицы (НВР) при различных патологических состояниях в виде уменьшения их количества, появления патологической извитости и разнонаправленности (нарушение правильного хода) [12]. Доказана связь между изменениями НВР и состоянием тонких волокон периферических нервов.

Цель исследования — оценить информативность ЛКМ роговицы в диагностике невропатии тонких волокон периферических нервов, в том числе на ранних стадиях поражения, у пациентов с системным амилоидозом.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института глазных болезней, Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Та-

реева Сеченовского Университета. В основную группу включены девять пациентов с морфологически доказанным первичным AL-амилоидозом (трое мужчин и шесть женщин; средний возраст — $60,6 \pm 10,7$ года) и 12 пациентов (трое мужчин и девять женщин; средний возраст — $57,1 \pm 13,1$ года) с подтвержденным генетически и морфологически наследственным TTR-амилоидозом. Средняя длительность заболевания с момента появления жалоб при AL-амилоидозе составляла $2,7 \pm 1,4$ года, при TTR-амилоидозе — $5,5 \pm 3,6$ года.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) возраст старше 18 лет; 2) наличие информированного согласия на исследование; 3) подтвержденный диагноз AL- или TTR-амилоидоза.

Всем пациентам с системным амилоидозом проводили клиническое неврологическое обследование, а также анализ жалоб и анамнеза заболевания. Тяжесть невропатических нарушений определялась с помощью Шкалы невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS), включающей оценку симптомов поражения черепных нервов, мышечной силы, поверхностной и глубокой чувствительности, сухожильных рефлексов верхних и нижних конечностей. С целью оценки состояния тонких волокон нервов проведена ЛКМ роговицы с морфометрическим анализом структуры и хода НВР.

Пациентам с системным амилоидозом ($n=21$) и добровольцам контрольной группы ($n=20$) ЛКМ роговицы проводилась с использованием диагностической системы HRT III (Heidelberg Engineering, Германия) и последующей обработкой результатов с помощью авторской программы Liner 1.2. Для оценки выраженности невропатии проведен анализ извитости НВР, характеризующейся коэффициентами анизотропии (K_{AL}) и симметричности направленности НВР (K_{sym}). В исследование не включали пациентов с перенесенными оперативными вмешательствами на переднем отрезке глаза, а также больных с активным воспалительным процессом органа зрения. В дальнейшем показатели групп пациентов с AL- и TTR-амилоидозом сравнивались между собой, а также с соответствующими показателями контрольной группы.

Из анамнеза известно, что семи пациентам из девяти (67%) с AL-амилоидозом на момент исследования проводилось курсовая химиотерапия (алкеран, дексаметазон с бортезомибом или талидомид); трем пациентам из 12 (25%) с TTR-амилоидозом — лечение стабилизатором белка транстиретина тафамидисом. Среди амилоидогенных мутаций гена транстиретина у пяти пациентов (42%) была выявлена наиболее распространенная в мире мутация — Val30Met, у двух пациентов — Ala45Thr, еще у двух пациентов — Glu74Gln, в остальных случаях — другие мутации (Phe53Leu, Glu112Lys, Thr40Asn, Arg5His).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и статистического пакета Excel 2016 (Microsoft, США). Описательная статистика включала вычисление среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), 95% доверительного интервала; непараметрические методы статистики: U-тест Манна–Уитни для сравнения количественных показателей и вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r_s) для корреляционного анализа.

Результаты. Основными жалобами в группе пациентов с AL-амилоидозом были болезненные судороги икроножных мышц, ощущение онемения кистей и стоп, нарушение

моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): констипация, диарея. В группе TTR-амилоидоза большая часть больных предъявляли жалобы на общую слабость, ощущение жжения и снижение чувствительности в руках и ногах, эпизоды дурноты, потери сознания на фоне резкого снижения артериального давления, чередование диареи и запоров, нарушение мочеиспускания, потоотделения, немотивированное снижение массы тела.

По данным клинического неврологического обследования полиневропатический синдром в виде сенсорной полиневропатии с поражением волокон поверхностной и глубокой чувствительности у пациентов с AL-амилоидозом был выявлен в четырех случаях (45%); туннельная невропатия в виде двустороннего синдрома карпального канала и/или синдрома кубитального канала — в двух случаях (22%); их сочетание — в двух случаях (22%). У одного пациента (11%) данной группы клинических признаков поражения ПНС выявлено не было. Автономная дисфункция в виде ортостатической гипотензии и нарушения моторики ЖКТ отмечалась в пяти случаях из девяти (56%).

В группе больных с TTR-амилоидозом преобладала сенсорно-моторная полиневропатия, проявляющаяся чувствительными и двигательными нарушениями в виде слабости разгибателей стоп, снижения или отсутствия сухожильных рефлексов, гипотрофии мышц конечностей. У пяти пациентов (42%) отмечалась дистальная симметричная полиневропатия, в шести случаях (50%) — сочетание полиневропатии и туннельной невропатии в виде двустороннего карпального и кубитального туннельных синдромов, у пяти из них выявлялся также двусторонний синдром фибулярного канала; у одного пациента (8%) симптомы поражения ПНС отсутствовали (рис. 1). Автономная дисфункция выявлена у 11 (92%) пациентов в виде ортостатической гипотензии ($n=7$), нарушения моторики ЖКТ ($n=9$), гипогидроза ($n=5$) и дизурии ($n=6$; рис. 2).

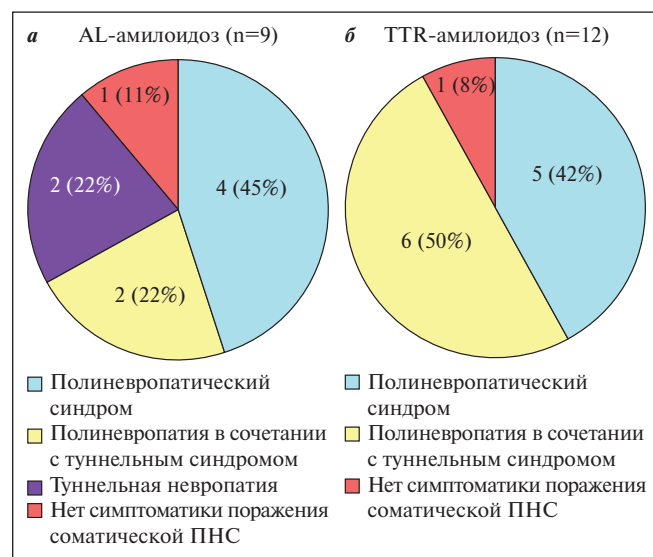


Рис. 1. Клинические проявления соматической периферической невропатии при первичном AL-амилоидозе (а) и наследственном TTR-амилоидозе (б)

Fig. 1. Symptoms of somatic peripheral neuropathy in primary AL-amyloidosis (a) and hereditary TTR-amyloidosis (b)

В группе пациентов с TTR-амилоидозом проявления невропатии по шкале NIS были достоверно более выраженными по сравнению с группой пациентов с AL-амилоидозом (табл. 1).

Выраженность клинических проявлений невропатии по шкале NIS не зависела от длительности заболевания в группе TTR-амилоидоза ($r_s=0,13$; $p=0,68$) и AL-амилоидоза ($r_s=-0,02$; $p=0,97$). Так, высокие показатели по шкале NIS могли выявляться уже в дебюте заболевания. Обращала на себя внимание значительная вариабельность значений по шкале NIS в группе TTR-амилоидоза, что говорит о полиморфизме клинической картины, которая во многом зависит от вида мутации гена, кодирующего синтез белка транстиретина.

Пациентам с системным амилоидозом и в группе контроля проводилась ЛКМ роговицы, позволяющая дать качественную оценку состояния НВР. В норме НВР однонаправлены, вытянуты, структура их не нарушена (рис. 3, а). При наличии системного амилоидоза отмечаются выраженное нарушение хода и структуры НВР в виде увеличения извитости нервов, уменьшение их количества. Форма НВР становится «чёткообразной», а также появляются множественные ответвления от основных нервных стволов (рис. 3, б). В данном исследовании результаты ЛКМ роговицы указывали на нарушение хода и структуры НВР у всех пациентов с системным амилоидозом, независимо от его типа и наличия клинической картины поражения ПНС. У пациентов с отсутствием клинической картины поражения ПНС указанные изменения были выражены минимально и проявлялись в основном наличием ответвлений от основных нервных стволов.

Для количественной оценки поражения НВР использовалась авторская программа Linc 1.2 с расчетом $K_{\Delta L}$ и сим-

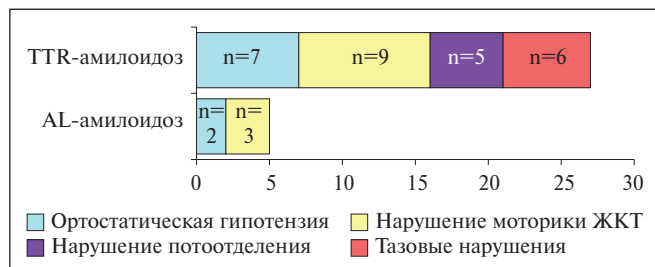


Рис. 2. Клинические проявления автономной невропатии при первичном AL-амилоидозе и наследственном TTR-амилоидозе

Fig. 2. Symptoms of autonomic neuropathy in primary AL-amyloidosis and hereditary TTR-amyloidosis

Таблица 1. Характеристика тяжести невропатии по шкале NIS в исследуемых группах

Table 1. NIS neuropathy severity scores in study groups

Группа	Число пациентов	Средняя длительность заболевания, годы	Оценка тяжести по шкале NIS, баллы
Пациенты с AL-амилоидозом	9	2,7±1,4	6,9±5,5
Пациенты с TTR-амилоидозом	12	5,5±3,6	53,7±45,8*

Примечание. * — $p<0,02$.

метричности. Среднее значение $K_{\Delta L}$ у пациентов с системным амилоидозом было ниже по сравнению с группой контроля. Самые низкие значения $K_{\Delta L}$ были в группе пациентов с TTR-амилоидозом (табл. 2). Однако достоверных различий между $K_{\Delta L}$ в группах пациентов с системным амилоидозом и контроля, а также в группах пациентов с AL- и TTR-амилоидозом получено не было. $K_{\Delta L}$ не зависел от продолжительности заболевания в группе AL-амилоидоза ($r=-0,1$; $p=0,78$), TTR-амилоидоза ($r=-0,3$; $p=0,34$). При этом была выявлена значимая связь между $K_{\Delta L}$ и тяжестью невропатических нарушений по шкале NIS в группе TTR-амилоидоза — поражение НВР было более выраженным при высоких значениях по шкале NIS ($r=-0,6$; $p=0,04$; рис. 4).

Средние значения K_{sym} у пациентов с амилоидозом и в группе контроля были сопоставимыми. K_{sym} не зависел от продолжительности заболевания, возраста пациентов и тяжести невропатических нарушений по шкале NIS.

Обсуждение. Для пациентов с системным амилоидозом характерен клинический полиморфизм поражения ПНС. Наиболее выраженные признаки поражения соматической и автономной ПНС отмечались в группе больных с TTR-амилоидозом. У большинства пациентов выявлена сенсорно-моторная полиневропатия в сочетании с двусторонней туннельной невропатией (50%), а также автономной дисфункцией (ортостатическая гипотензия, нарушение моторики ЖКТ, дизурия; 92%). К частым проявлениям пери-

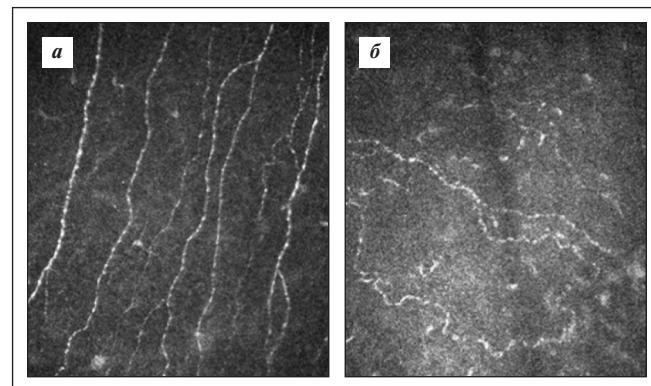


Рис. 3. Снимок НВР, полученный при помощи ЛКМ роговицы у здорового человека (а) и у пациента с TTR-амилоидозом (б)

Fig. 3. LCM of CNF in a healthy control (a) and in patient with TTR-amyloidosis (b)

Таблица 2. Результаты ЛКМ НВР у пациентов в группе с системным амилоидозом и в группе контроля

Table 2. Results of LCM of CNF in patients with systemic amyloidosis and controls

Группа	ЛКМ	
	$K_{\Delta L}$	K_{sym}
Группа пациентов с AL-амилоидозом (n=9)	2,78±0,76	0,92±0,04
Группа пациентов с TTR-амилоидозом (n=12)	2,64±0,74	0,93±0,04
Группа контроля (n=20)	3,19±1,06	0,89±0,08

ферической невропатии в группе пациентов с AL-амилоидозом относится дистальная симметричная сенсорная полиневропатия (45%). Среди туннельных невропатий преобладал двусторонний карпальный туннельный синдром. Автономная дисфункция в группе AL-амилоидоза отмечалась реже, чем у пациентов с TTR-амилоидозом, и проявлялась в основном ортостатической гипотензией и нарушением моторики ЖКТ. Полученные результаты соответствуют данным других авторов, согласно которым к наиболее частым проявлениям поражения ПНС при системном амилоидозе относятся автономная невропатия, дистальная симметричная полиневропатия, а среди туннельных невропатий — двусторонний синдром карпального канала [3, 4, 8].

Установлено достоверное различие тяжести невропатии по шкале NIS в случаях AL- и TTR-амилоидоза. Обращала на себя внимание высокая вариабельность значений шкалы NIS в группе с TTR-амилоидозом при отсутствии достоверной взаимосвязи между длительностью заболевания и тяжестью периферической невропатии, что говорит о полиморфизме клинических проявлений, обусловленном мутацией гена транстиретина, определяющей особенности течения заболевания. Использованная шкала NIS более чувствительна при оценке тяжести дистальной симметричной соматической полиневропатии. Низкие показатели тяжести невропатии в группе с AL-амилоидозом объяснялись не только отсутствием у части пациентов клинических проявлений полиневропатии, но и наличием других клинических форм поражения ПНС — туннельной и автономной невропатии, которые не анализируются шкалой NIS.

Таким образом, во всех случаях дистальной симметричной полиневропатии имело место поражение как толстых хорошо миелинизированных (двигательных и проводящих глубокую чувствительность), так и тонких слабо миелинизированных (проводящих болевую и температурную чувствительность), а также немиелинизированных волокон автономной ПНС. Среди туннельных синдромов в обеих группах наиболее часто встречалось двустороннее поражение срединного нерва в области запястья — карпальный туннельный синдром. У пациентов с TTR-амилоидозом наряду

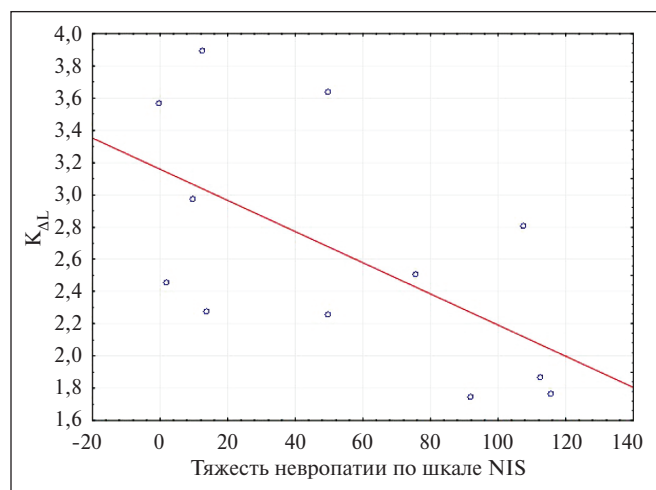


Рис. 4. Корреляция между значениями K_{AL} и тяжести невропатии по шкале NIS при TTR-амилоидозе

Fig. 4. Correlation between the anisotropy coefficient (K_{AL}) and NIS neuropathy severity in TTR-amyloidosis

с туннельной невропатией срединного нерва отмечалась компрессия локтевого нерва в области кубитального канала и малоберцового нерва в области фибулярного канала.

В настоящее время в клинической практике для оценки состояния тонких волокон периферических нервов все шире используется ЛКМ роговицы [9–11, 13–15]. К преимуществам метода относятся неинвазивность, а также детальная визуализация НВР, что обеспечивает большую чувствительность в диагностике невропатии тонких нервных волокон по сравнению с исследованием интраэпидермальных волокон в биоптатах кожного лоскута [13].

В данном исследовании у всех пациентов с системным амилоидозом были выявлены качественные изменения НВР в виде их патологической извитости и разнонаправленности. Для количественной оценки степени поражения НВР, в отличие от других исследований, использовался морфометрический анализ с расчетом коэффициентов анизотропии и симметричности направленности (K_{AL} и K_{sym} соответственно), позволяющий минимизировать погрешности, возникающие в процессе выбора точки получения конфокального изображения в пределах роговицы [11, 13, 16]. K_{AL} в числовом виде описывает наличие общего направления нервов на конфокальном снимке. При патологии усиливается извитость НВР, что приводит к уменьшению значения K_{AL} , а K_{sym} , наоборот, увеличивается [11]. По результатам проведенной ЛКМ роговицы, значение K_{AL} у пациентов с системным амилоидозом было меньше по сравнению с группой контроля, однако достоверных различий между группой контроля и пациентами с системным амилоидозом не выявлено, что, возможно, связано с индивидуальными и возрастными особенностями иннервации роговицы, а также полиморфизмом клинической картины поражения периферической нервной системы [11, 13, 17, 18]. В то же время в группе с TTR-амилоидозом наблюдалось снижение K_{AL} с увеличением тяжести периферической невропатии по шкале NIS, свидетельствующее о наличии связи поражения НВР и тонких волокон периферических нервов. В литературе отсутствуют данные по ЛКМ роговицы у пациентов с первичным AL-амилоидозом. В настоящей работе обнаружены качественные изменения НВР у пациентов данной группы. Встречаются отдельные наблюдения пациентов с TTR-амилоидозом, в ходе которых выявлено изменение структуры и функции НВР, коррелирующее с состоянием тонких волокон периферических нервов [10].

Отсутствие у ряда больных с системным амилоидозом выраженных нарушений в структуре НВР может быть обусловлено компенсаторными механизмами регенерации, так как известно, что НВР — активно регенерирующая структура [17, 19, 20].

Заключение. Для пациентов с системным амилоидозом характерен клинический полиморфизм поражения соматической и автономной ПНС. Метод ЛКМ роговицы информативен при качественной оценке состояния тонких волокон периферических нервов при системном амилоидозе, однако не позволяет установить нозологическую принадлежность невропатии.

Учитывая небольшую выборку пациентов и выраженный клинический полиморфизм проявлений со стороны ПНС, необходимы дальнейшие исследования для определения взаимосвязи состояния нервов роговицы и тонких волокон нервов конечностей при различных клинических формах периферической амилоидной невропатии.

1. Лысенко-Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;(1):13-24.
- [Lysenko-Kozlovskaya LV, Rameev VV, Moiseev SV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;(1):13-24 (In Russ.)].
2. Виноградова ОМ. Первичный и генетический варианты амилоидоза. Москва: Медицина; 1980. 224 с. [Vinogradova OM. *Pervichnyj i geneticheskij varianty amiloidoza* [Primary and genetic variants of amyloidosis]. Moscow: Medicina; 1980. 224 p. (In Russ.)].
3. Glenner GG, Murphy MA. Amyloidosis. *J Neurol Sci*. 1989 Dec;94(1-3):1-28. doi: 10.1016/0022-510x(89)90214-1
4. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med*. Nov-Dec 2012;79(6):733-48. doi: 10.1002/msj.21352.
5. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289
6. Chao C-C, Huang C-M, Chiang H-H, et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: pathology and functional correlates. *Ann Neurol*. 2015 Aug;78(2):272-83. doi: 10.1002/ana.24438. Epub 2015 Jul 1.
7. Masuda T, Ueda M, Misumi Y, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2019;26(suppl 1):79-80. doi: 10.1080/13506129.2019.1583198
8. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*. 2019 Oct;39(5):578-88. doi: 10.1055/s-0039-1688994. Epub 2019 Oct 22.
9. Tavakoli M, Malik RA. Corneal Confocal Microscopy: A Novel Non-invasive Technique to Quantify Small Fibre Pathology in Peripheral Neuropathies. *J Vis Exp*. 2011 Jan 3;(47):2194. doi: 10.3791/2194
10. Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, et al. Investigation O. Potential Role of *In Vivo* Confocal Microscopy for Imaging Corneal Nerves in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Sep 1;134(9):983-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1889
11. Новиков ИА, Махотин СС, Сурнина ЗВ. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника*. 2015;(3):23-5. [Novikov IA, Mahotin SS, Surnina ZV. Calculation of anisotropy coefficients and directional symmetry of corneal nerves based on automated recognition of digital confocal images. *Medicinskaya tekhnika*. 2015;(3):23-5 (In Russ.)].
12. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588-98. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
13. Сурнина ЗВ. Состояние нервных волокон роговицы при сахарном диабете по данным световой и лазерной конфокальной микроскопии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2015. [Surnina ZV. *Sostoyanie nervnykh volokon rogovicy pri saharnom diabete po dannym svetovoj i lazernoj konfokal'noj mikroskopii: Avtoref. diss. ... cand. med. nauk* [The state of the corneal nerve fibers in diabetes mellitus according to light and laser confocal microscopy: Autoref. diss. ... candidate of medical sciences]. Moscow; 2015 (In Russ.)].
14. Zhao C, Lu S, Truffert A, et al. Corneal Nerves Alterations in Various Types of Systemic Polyneuropathy, Identified by *In Vivo* Confocal Microscopy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 May;225(5):413-7. doi: 10.1055/s-2008-1027259
15. Wang EF, Misra SL, Patel DV. *In Vivo* Confocal Microscopy of the Human Cornea in the Assessment of Peripheral Neuropathy and Systemic Diseases. *BioMed Res Int*. 2015;2015:951081. doi: 10.1155/2015/951081. Epub 2015 Dec 7.
16. Аветисов СЭ, Новиков ИА, Махотин СС и др. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(4):5-14. [Avetisov SE, Novikov IA, Mahotin SS, et al. A new principle of morphometric study of corneal nerve fibers based on confocal biomicroscopy in diabetes mellitus. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(4):5-14 (In Russ.)].
17. Румянцева ОА, Спивак ИА. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2004;(4):158. [Rumyantseva OA, Spivak IA. Changes in the morphological structure of the human cornea with age. *RMZh «Klinicheskaya oftalmologiya»*. 2004;(4):158 (In Russ.)].
18. Tervo T, Holopainen J, Belmonte C. Confocal Microscopy of Corneal Nerves — a Limited but Still Useful Technique to Evaluate Peripheral Neuropathies. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Sep 1;134(9):990-1. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2178
19. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo T. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exper Eye Res*. 2003 May;76(5):521-42. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2
20. Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol*. 2019 Mar;97(2):137-45. doi: 10.1111/aos.13844. Epub 2018 Sep 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.07.2021/10.08.2021/13.08.2021

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.

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Сафиулина Э.И. <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

Щеглова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-5611-4950>

Сурнина З.В. <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Носовский А.М. <https://orcid.org/0000-0002-2657-2723>

Инсомния при хронической неспецифической люмбалгии

Ламкова И.А., Парфенов В.А.

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

Пациенты с хронической неспецифической люмбалгией (ХНЛ) часто имеют нарушения сна с преобладанием инсомнии, что негативно влияет на уровень боли, психическое состояние, дневное функционирование и общее качество жизни. Вопросы распространенности инсомнии среди пациентов с ХНЛ и эффективности ее терапии требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — выяснение распространенности инсомнии и эффективности ее коррекции при ХНЛ.

Пациенты и методы. В исследовании принял участие 71 пациент с ХНЛ в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст — $55,09 \pm 13,0$ года). В группе стандартной терапии ($n=34$; средний возраст — 51 ± 14 лет) проводилась однократная образовательная сессия на тему гигиены сна, а в группе расширенной терапии ($n=37$; средний возраст — 59 ± 12 лет) — образовательную программу, посвященную сну, которая представляла собой очный индивидуальный курс из 4–5 сессий в течение 2 нед и телефонный опрос через 3 мес. Нарушения сна оценивались с использованием Индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) и Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), для оценки боли использовали цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ), физической активности — опросник IPAQ-SF, качества жизни — опросник SF-12. Анкетирование проводилось трижды (в начале госпитализации, через 7–10 и 80–90 дней).

Результаты и обсуждение. В обеих группах пациентов с ХНЛ на фоне лечения наблюдалось улучшение качества сна по PSQI через 1 нед и через 3 мес по сравнению с первичными данными ($p < 0,05$). Но только в группе с расширенной терапией наблюдалось статистически значимое улучшение качества сна между 7-м и 90-м днем ($p = 0,025$). При рассмотрении тяжести инсомнии по ISI в обеих группах наблюдалось улучшение сна в период стационарного лечения ($p < 0,05$), но только в группе расширенной терапии — статистически значимое улучшение сна в период между 7-м и 90-м днем ($p = 0,048$). В обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности боли в спине по ЦРШ через 1 нед и через 3 мес по сравнению с первичными данными ($p < 0,0001$). Статистически значимое повышение физической активности ($p < 0,001$), физического и ментального компонентов качества жизни ($p < 0,05$) отмечено во все периоды наблюдения только в группе с расширенной терапией.

Заключение. У большинства пациентов с ХНЛ имеется инсомния, лечение которой может улучшить сон и способствовать снижению боли.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая люмбалгия; хроническая инсомния; комплексное лечение; гигиена сна; когнитивно-поведенческая терапия инсомнии; лечение нарушений сна.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Ламкова ИА, Парфенов ВА. Инсомния при хронической неспецифической люмбалгии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):62–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-62-67

Insomnia in chronic non-specific low back pain

Lamkova I.A., Parfenov V.A.

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 chronic non-specific low back pain (CNSLBP) often have sleep disturbances (insomnia), which negatively affects pain severity, mental state, activities of everyday living, and the overall quality of life. The prevalence of insomnia in patients with CNSLBP and the effectiveness of its therapy require further investigation.

Objective: to identify the prevalence of insomnia and the effectiveness of its treatment in CNSLBP.

Patients and methods. The study included 71 patients aged 18–75 years (mean age 55.09 ± 13.0 years) with CNSLBP. A single sleep hygiene educational session was run in the standard treatment group ($n=34$; mean age — 51 ± 14 years). Intervention in the extended therapy group ($n=37$; mean age — 59 ± 12 years) included an educational program dedicated to sleep, which was an individual face-to-face course of 4–5 sessions over two weeks and a telephone survey after three months. We used the Insomnia Severity Index (ISI) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) to assess sleep disturbances, a numerical rating scale (NRS) to assess pain, the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF), and the 12-item short form health survey (SF-12) to assess physical activity and quality of life. The survey was carried out three times (at the admission, after 7–10 and 80–90 days).

Results and discussion. In both groups of patients with CNSLBP, PSQI scores improved in a week and after 3 months compared with baseline ($p < 0.05$). Sleep quality between 7th and 90th days significantly improved only in the extended therapy group ($p = 0.025$). ISI scores significantly improved during inpatient treatment in both groups ($p < 0.05$), but between 7th and 90th days significantly improved only in the extended therapy

group ($p=0.048$). Back pain intensity according to NRS significantly decreased in a week and after 3 months, compared to baseline ($p<0.0001$). Significant increase in physical activity ($p\leq 0.001$), physical and mental components of quality of life ($p<0.05$) were found only in the extended therapy group.

Conclusion. Most patients with CNSLBP have insomnia, the treatment of which can improve sleep and help reduce pain.

Keywords: chronic non-specific low back pain; chronic insomnia; complex treatment; sleep hygiene; cognitive-behavioral therapy of insomnia; treatment of sleep disorders.

Contact: Vladimir Anatolevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Lamkova IA, Parfenov VA. Insomnia in chronic non-specific low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):62–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-62-67

Международная классификация расстройств сна 3-го издания (International Classification of Sleep Disorders 3rd ed., ICSD-3) описывает инсомнию (бессонницу) как состояние, характеризующееся трудностями начала и/или поддержания сна или слишком ранним пробуждением, с сопутствующими дневными последствиями, несмотря на адекватные возможности и обстоятельства для сна [1]. Если инсомния продолжается более 3 мес, она расценивается как хроническая [1].

Многие пациенты с хронической неспецифической люмбалгией (ХНЛ) отмечают нарушения сна с преобладанием инсомнии (70–80%), что негативно влияет на уровень боли, психическое состояние, дневное функционирование и общее качество жизни (КЖ) [2]. Нарушения сна способны вызывать или усиливать имеющуюся боль [3, 4].

Коррекция нарушений сна рассматривается как одна из возможностей контроля боли в спине в рамках мультидисциплинарного подхода [5]. К немедикаментозным подходам, применяемым для лечения инсомнии, относят приемы когнитивно-поведенческой психотерапии, которые на данный момент рекомендуют в качестве первой линии лечения [6]. Нами отмечена эффективность персонализированной кинезиотерапии и образовательной программы у пациентов с ХНЛ в отношении боли и эмоционального состояния пациентов с хронической люмбалгией [7].

Цель исследования — выяснение распространенности инсомнии и эффективности ее коррекции при ХНЛ.

Пациенты и методы. В исследовании принял участие 71 пациент с ХНЛ (17 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст — $55,09\pm 13,0$ года). Пациенты проходили лечение в неврологическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета. В наблюдение не включались пациенты с дискогенной радикулопатией, поясничным стенозом и другими специфическими заболеваниями, вызывающими боль в спине, а также пациенты с болью продолжительностью менее 12 нед, с тяжелой соматической и психической патологией. Пациенты были случайным образом распределены в две группы: стандартной ($n=34$) и расширенной терапии ($n=37$). Все пациенты подписывали информированное согласие согласно форме, установленной и одобренной локальным комитетом по этике Сеченовского Университета (протокол №16-19 от 04.12.2019).

Все пациенты в течение 10–14 дней получали стационарное лечение, в которое входили фармакотерапия боли, групповая лечебная гимнастика (пять занятий по 30 мин), образовательная программа по боли в спине. В группе стандартной терапии проводилось однократное занятие по улучшению физической активности, а в группе расширен-

ной терапии — 4–5 индивидуальных занятий с формированием персонального комплекса упражнений для ежедневного выполнения.

У пациентов с коморбидной инсомнией в группе стандартной терапии проводили однократную образовательную сессию по гигиене сна, с учетом потребностей конкретного человека, а в группе расширенной терапии — несколько дополнительных сессий с образовательной программой по коррекции инсомнии. Образовательная программа по сну состояла из 4–5 очных индивидуальных сессий в течение 2 нед и телефонного опроса через 3 мес. Длительность каждой сессии составляла 45–60 мин. Протокол включал лекции, посвященные сну (структура сна, причины его нарушения), обсуждение форм лечения нарушений сна, обучение гигиене сна, релаксационным техникам, техникам контроля стимулов и ограничения сна, обсуждение результатов предыдущих сессий, составление плана по минимизации рецидива и, через 3 мес, обсуждение успехов и неудач в отношении контроля бессонницы.

В группе стандартной терапии ($n=34$) возраст пациентов составил $51,0\pm 14,0$ года (медиана — 54,5 [40; 61] года). Возраст пациентов в группе расширенной терапии ($n=37$) составлял $59,0\pm 12,0$ года (медиана — 62 [54; 66] года), т. е. они были несколько старше, чем в группе стандартной терапии ($p=0,023$). По соотношению мужчин и женщин в группах не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,63$). Индекс массы тела (ИМТ) не различался в группах ($p=0,8$) и составил $27,6$ [24,8; 32,15] $\text{кг}/\text{м}^2$ для группы стандартной терапии и $27,7$ [24,3; 31,6] $\text{кг}/\text{м}^2$ для группы расширенной терапии.

Нарушения сна оценивались с использованием Индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [8] и Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [9], боль оценивали с использованием цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), физическую активность — по опроснику IPAQ-SF [10, 11], ментальный и физический компоненты КЖ — по опроснику SF-12 [12]. Пациентов наблюдали в течение 90 дней, обследования проводились до начала лечения, через 7–10 и 80–90 дней.

Анализ собранных данных проводился с помощью методов описательной и непараметрической статистики. В качестве описательных статистик переменных использовали медиану с межквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп по количественным переменным использовался U-критерий Манна–Уитни, для тестирования гипотез о частоте встречаемости признаков для бинарных переменных и переменных, имеющих больше двух категорий, — точный критерий Фишера и тест χ^2 Пир-

сона. Для сравнения показателей во времени в рамках одной группы использовался критерий Фридмана с последующими попарными сравнениями с помощью критерия Уилкоксона. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик — IBM Corporation, США). При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты. В обеих группах пациентов с ХНЛ на фоне лечения наблюдалось улучшение качества сна через неделю и через 3 мес по сравнению с первичными данными ($p < 0,05$). Для группы стандартной терапии — с исходного значения 10 [7; 11] баллов до 6,5 [4; 9] балла через 7 дней ($p < 0,05$) и до 7 [3; 10] баллов через 3 мес ($p < 0,05$), но без статистически значимого изменения в период между 7-м и 90-м днем ($p = 0,392$). В группе с расширенной терапией наблюдалось статистически значимое улучшение качества сна во все периоды, со снижением с исходных 9 [7; 13] баллов до 6 [4; 8] баллов через 7 дней ($p < 0,001$) и до 4 [2; 9] баллов через 3 мес ($p < 0,001$) и статистически значимым изменением между 7-м и 90-м днем ($p = 0,025$).

Все пациенты были проанализированы на наличие плохого качества сна (индекс PSQI > 5 баллов) [9]. В целом плохое качество сна при первичном опросе наблюдалось у 81% пациентов, через 7–10 дней — у 54%, а через 90 дней — у 48% пациентов. В обеих группах пациентов наблюдалось повышение частоты нормального сна в период стационарного лечения ($p < 0,05$), а в группе с расширенной терапией отмечалось дополнительное улучшение при сравнении пе-

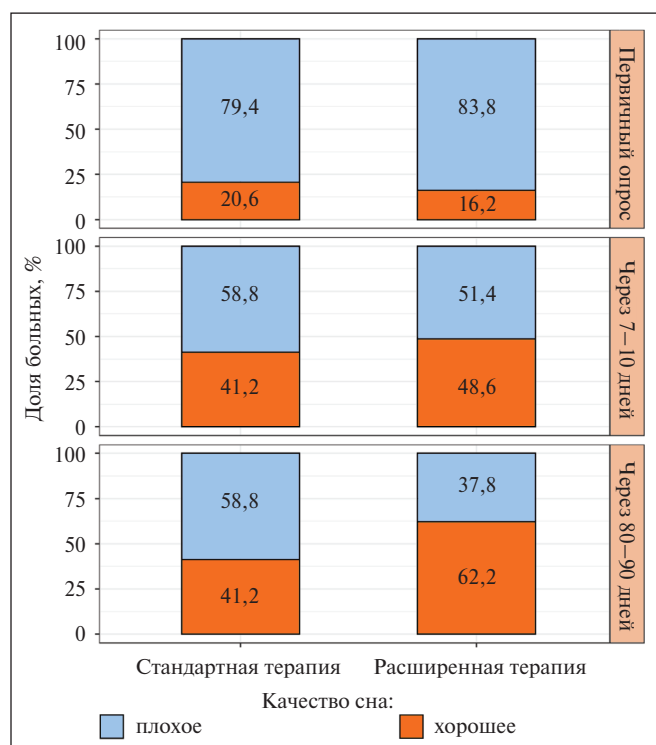


Рис. 1. Распределение пациентов по нарушению качества сна (PSQI) исходно, через 7–10 и 80–90 дней в группах стандартной и расширенной терапии

Fig. 1. PSQI scores at the baseline, after 7–10 and 80–90 days in standard and extended therapy groups

риода между 7-м и 90-м днем ($p = 0,125$). Динамика распределения пациентов по нарушениям качества сна в группах стандартной и расширенной терапии в течение 3 мес представлена на рис. 1.

При рассмотрении тяжести инсомнии (ISI) в обеих группах наблюдалось улучшение сна в период стационарного лечения ($p < 0,05$). В группе стандартной терапии отмечалось снижение с исходных 10 [8; 13] баллов до 7,5 [5; 10] балла через 7 дней ($p < 0,05$) и до 7,5 [3; 25; 12] балла через 3 мес ($p < 0,05$), но без статистически значимого улучшения между 7-м и 90-м днем ($p = 0,432$). В группе расширенной терапии — снижение с исходных 12 [7; 15] баллов до 7 [4; 10] баллов через 7 дней ($p < 0,001$) и до 6 [2; 10] через 3 мес ($p < 0,001$), со статистически значимым улучшением сна в период между 7-м и 90-м днем ($p = 0,048$).

При анализе групп пациентов по структуре тяжести инсомнии (ISI), с выделением пациентов с нормальным сном, легкими, умеренными и выраженными нарушениями сна, статистически значимых различий между группами при первичном опросе, через 1 нед и через 3 мес выявлено не было ($p = 0,778$; $p = 0,778$ и $p = 0,753$ соответственно). Однако в каждой отдельно взятой группе наблюдались статистически значимые изменения ($p = 0,0003$), с увеличением количества пациентов с нормальным сном, более выраженным в группе с расширенной терапией. Динамика распределения пациентов по степени тяжести инсомнии представлена на рис. 2.

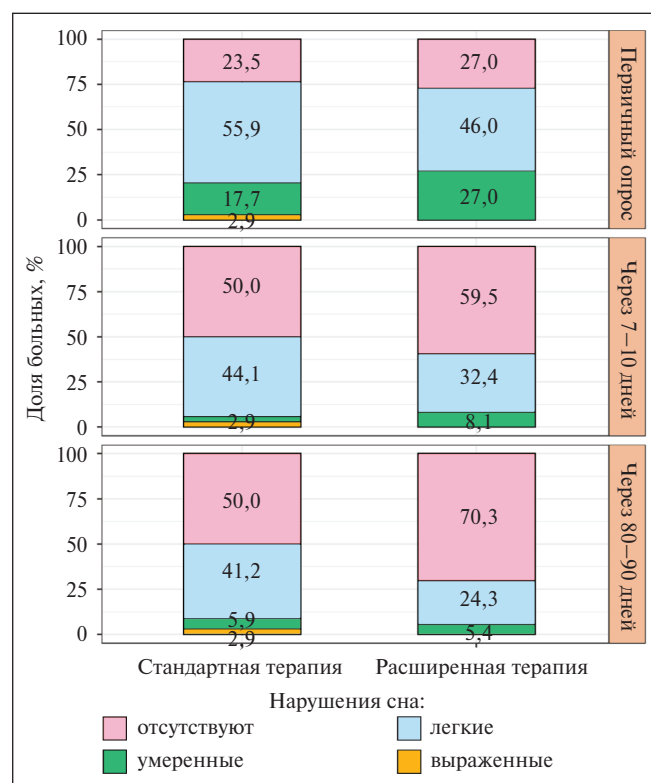


Рис. 2. Распределение пациентов по степени тяжести инсомнии (ISI) исходно, через 7–10 и 80–90 дней в группах стандартной и расширенной терапии

Fig. 2. ISI scores at the baseline, after 7–10 and 80–90 days in standard and extended therapy groups

В таблице представлены значения оценок боли (ЦРШ), физической активности (IPAQ-SF), психического и физического компонентов КЖ (SF-12). В обеих группах пациентов с ХНЛ на фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности боли в спине по ЦРШ через 1 нед и через 3 мес по сравнению с первичными данными ($p < 0,0001$), с тенденцией к наличию статистических различий между группами ($p = 0,055$). Статистически значимое повышение физической активности во все периоды наблюдения отмечено только в группе расширенной терапии ($p < 0,001$). Физический компонент КЖ улучшился в обеих группах, но больше в группе расширенной терапии, и получены статистически значимые различия между группами ($p = 0,0497$), при этом ментальный (психический) компонент КЖ статистически значимо изменялся только в группе с расширенной терапией ($p < 0,05$).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали высокую частоту (81%) инсомнии у пациентов с ХНЛ. Частота инсомнии при ХНЛ колеблется от 50 до 90%, по данным разных авторов [13, 14]. Существенные различия в частоте инсомнии могут быть вызваны использованием различных критериев ее диагностики и разнородностью обследованных групп пациентов с ХНЛ.

Важно отметить, что пациенты с ХНЛ имеют более низкое КЖ, худшее качество сна, чем пациенты без боли [2,

15]. Влияние хронической боли на сон описывается как порочный круг с взаимным пагубным влиянием боли и нарушений сна [16]. Выявление инсомнии позволяет включать ее в комплексную терапию пациентов с ХНЛ.

В результате комплексного лечения, основанного на кинезитерапии, образовательной программе в отношении как боли, так и нарушений сна, удалось уменьшить выраженность нарушений сна, что могло быть одной из причин снижения боли и улучшения функциональной активности пациентов с ХНЛ. При этом отмечено достоверное преимущество расширенной программы над стандартной, которая в реальной клинической практике основывается на рекомендациях по гигиене сна и улучшению физической активности. Проведенные нами несколько сессий образовательной программы имели преимущество перед однократными рекомендациями по гигиене сна. Серия последовательных сессий позволяет обсудить различные поведенческие техники управления стрессом, поддерживать приверженность терапии, своевременно корректировать поведенческие моменты. Путем проведения лечения в условиях стационара с мультимодальным подходом был достигнут более высокий уровень контроля ХНЛ.

Полученные данные согласуются с результатами недавнего метаанализа, посвященного оценке эффективности лечения нарушений сна у пациентов с неспецифической болью в спине и остеоартритом [17]. При неспецифической

боли в спине комбинация психологических и лекарственных методов приводила к уменьшению боли, депрессии, индекса тяжести бессонницы (ISI) и улучшению качества сна (PSQI). Психологические методы терапии ХНЛ и связанных с ней коморбидных состояний, таких как инсомния, расцениваются ведущими экспертами как основа комплексного ведения пациентов [18].

Использование в нашем исследовании расширенной образовательной программы по сну показало достаточную эффективность, что согласуется с данными других авторов о том, что комбинация поведенческих методик, контроль стимула, методика ограничения сна, релаксационная терапия более эффективны, чем просто гигиена сна [19, 20]. Положительные результаты терапии инсомнии могут сохраняться в течение года [21]. Широкий набор персонализированных поведенческих инструментов не только характеризуется более длительными результатами, но и снижает риск повторных эпизодов бессонницы [6].

Положительное влияние на сон могла оказать и проводимая в наблюдаемой группе пациентов кинезитерапия в комбинации с психологическими методами контроля боли, что рассматривается как основа ведения

Изменения интенсивности боли, физической активности, КЖ при ХНЛ в период наблюдения
Changes in pain intensity, physical activity and quality of life in CNSLBP during follow-up

Показатель	Этапы наблюдения	Значения показателя в группах стандартной терапии		р (между группами)
Боль по ЦРШ, баллы	До лечения	7 [6; 8]	8 [6; 8]	0,948
	Через 7–10 дней	4 [3; 5]	3 [2; 4]	0,02*
	Через 3 мес	3 [1; 6]	2 [0; 4]	0,055
	р	$p_1 < 0,0001^*$	$p_1 < 0,0001^*$	—
		$p_2 < 0,0001^*$	$p_2 < 0,0001^*$	
		$p_3 = 0,721$	$p_3 = 0,123$	
Физическая активность IPAQ-SF, баллы	До лечения	14 [10; 21,75]	11 [7; 16]	0,056
	Через 7–10 дней	18,5 [14; 21]	16 [13; 19]	0,212
	Через 3 мес	19 [10,25; 25,5]	23 [15; 26]	0,22
	р	$p_1 = 0,138$	$p_1 = 0,001^*$	—
		$p_2 = 0,182$	$p_2 < 0,001^*$	
		$p_3 = 0,561$	$p_3 = 0,001^*$	
Физический компонент оценки здоровья по шкале SF-12 (PCS), баллы	До лечения	31,11 [25,24; 34,71]	28,3 [26,18; 32,41]	0,693
	Через 7–10 дней	37,11 [32,13; 41,59]	37,36 [33,54; 42,39]	0,391
	Через 3 мес	38,73 [28,205; 49,57]	44,86 [40,19; 51,97]	0,0497*
	р	$p_1 < 0,0001^*$	$p_1 < 0,0001^*$	—
		$p_2 < 0,0001^*$	$p_2 < 0,0001^*$	
		$p_3 = 0,113$	$p_3 = 0,0001^*$	
Психический компонент оценки здоровья по шкале SF-12 (MCS), баллы	До лечения	42,49 [33,43; 48,93]	38,69 [29,66; 48,37]	0,557
	Через 7–10 дней	43,69 [32,94; 54,29]	44,75 [34,92; 49,91]	0,693
	Через 3 мес	46,955 [30,31; 54,61]	52,39 [42,64; 55,85]	0,162
	р	$p_1 = 0,56$	$p_1 = 0,002^*$	—
		$p_2 = 0,7$	$p_2 = 0,002^*$	
		$p_3 = 0,71$	$p_3 = 0,036^*$	

Примечание. p_1 — при сравнении исходного показателя и через 7 дней; p_2 — при сравнении исходного показателя и через 3 мес; p_3 — при сравнении показателя через 7 дней и через 3 мес; * — $p < 0,05$.

пациентов с хронической болью [22]. Лечебные упражнения и пешие прогулки уменьшают тревогу, депрессию, чувство страха, катастрофизацию, что в свою очередь оказывает положительное влияние на сон [23, 24]. Формирование персонального комплекса упражнений рассматривалось нами не только как способ улучшить физическую активность, повысить приверженность лечению, мотивацию на выздоровление, но и как вспомогательный метод коррекции инсомнии. Улучшение сна на фоне разных видов физической активности указывает на положительное влияние кинезитерапии на нормализацию сна [5]. Психологические методы терапии при хроническом болевом синдроме способны улучшить сон, уменьшить депрессию и утомляемость [25, 26], поэтому они должны быть интегрированы в программу лечения хронических болевых синдромов [27].

Ограничениями данного исследования являются относительно небольшая группа пациентов, использование

комплексной терапии ХНЛ, а не только воздействия на инсомнию, что не позволяет выделить ведущие факторы нормализации сна у пациентов с инсомнией.

Несомненно, что многие вопросы лечения инсомнии при ХНЛ требуют дальнейших более крупных исследований. В этом аспекте представляет интерес протокол планируемого рандомизированного клинического исследования, в котором у пациентов с ХНЛ и бессонницей будет исследована эффективность персональных физических упражнений и когнитивно-поведенческой терапии инсомнии [28].

Заключение. Таким образом, при ХНЛ отмечена высокая частота инсомнии, которая осложняет ведение пациентов с болью в спине. Комбинация образовательной программы по сну и физических упражнений в рамках комплексного лечения эффективна в отношении снижения боли, улучшения сна, физической активности и КЖ у пациентов с ХНЛ и сопутствующей инсомнией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2018 Dec;52:198-210. doi: 10.1016/j.sleep.2018.05.023. Epub 2018 Jun 11.
3. Andersen ML, Araujo P, Frange C, Tufik S. Sleep Disturbance and Pain: A Tale of Two Common Problems. *Chest.* 2018 Nov;154(5):1249-59. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.019. Epub 2018 Jul 27.
4. Finan PH, Remeniuk B. Is the brain reward system a mechanism of the association of sleep and pain? *Pain Manag.* 2016;6(1):5-8. doi: 10.2217/pmt.15.48. Epub 2015 Dec 17.
5. Eadie J, van de Water AT, Lonsdale C, et al. Physiotherapy for sleep disturbance in people with chronic low back pain: results of a feasibility randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 Nov;94(11):2083-92. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.017. Epub 2013 May 2.
6. Harvey AG, Belanger L, Talbot L, et al. Comparative efficacy of behavior therapy, cognitive therapy, and cognitive behavior therapy for chronic insomnia: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2014 Aug;82(4):670-83. doi: 10.1037/a0036606. Epub 2014 May 26.
7. Ламкова ИА, Парфенов ВА. Вопросы применения кинезитерапии при хронической неспецифической люмбагии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15 (в печати). [Lamkova IA, Parfenov VA. Questions of the use of kinesitherapy for chronic nonspecific lumbodinia. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2021;15 (in press) (In Russ.)].
8. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001 Jul;2(4):297-307. doi: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4
9. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
10. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Aug;35(8):1381-95. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
11. IPAQ Core Group. Guidelines for data processing and analysis of IPAQ – short and long forms. 2005; 1-15. Available from: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>
12. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996 Mar;34(3):220-33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003
13. Tang NK, Wright KJ, Salkovskis PM. 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
14. Bahouq H, Allali F, Rkain H, et al. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatol Int.* 2013 May;33(5):1277-81. doi: 10.1007/s00296-012-2550-x. Epub 2012 Nov 5.
15. Abbasi M, Kazemifar AM, Fatorechi H, Yazdi Z. Sleep quality, quality of life and insomnia among patients with chronic low back pain compared to normal individuals. *Sleep Hypnos J Clin Neurosci Psychopathol.* 2018;20(3):184-9. doi: 10.5350/Sleep.Hypn.2017.19.0151
16. Whibley D, AlKandari N, Kristensen K, et al. Sleep and Pain: A Systematic Review of Studies of Mediation. *Clin J Pain.* 2019 Jun;35(6):544-58. doi: 10.1097/AJP.0000000000000697
17. Ho KKN, Ferreira PH, Pinheiro MB, et al. Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Feb;27(2):196-218. doi: 10.1016/j.joca.2018.09.014. Epub 2018 Oct 18.
18. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 19;165(2):125-33. doi: 10.7326/M15-2175. Epub 2016 May 3.
19. Hood HK, Rogojanski J, Moss TG. Cognitive-behavioral therapy for chronic insomnia. *Curr Treat Options Neurol.* 2014 Dec;16(12):321. doi: 10.1007/s11940-014-0321-6
20. Drake CL, Kalmbach DA, Arnedt JT, et al. Treating chronic insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep.* 2019 Feb 1;42(2):zsy217. doi: 10.1093/sleep/zsy217
21. Epstein DR, Sidani S, Bootzin RR, Belyea MJ. Dismantling multicomponent behavioral treatment for insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2012 Jun 1;35(6):797-805. doi: 10.5665/sleep.1878
22. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015 Feb 18;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444

23. Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther.* 2018 May 1;98(5):325-35. doi: 10.1093/ptj/pzy020
24. Wang HY, Fu TS, Hsu SC, Hung CI. Association of depression with sleep quality might be greater than that of pain intensity among outpatients with chronic low back pain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Aug 9;12:1993-8. doi: 10.2147/NDT.S110162
25. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, et al. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. *Behav Res Ther.* 2012 Nov;50(11):685-9. doi: 10.1016/j.brat.2012.07.005
26. Tang NK, Goodchild CE, Salkovskis PM. Hybrid cognitive-behaviour therapy for individuals with insomnia and chronic pain: a pilot randomised controlled trial. *Behav Res Ther.* 2012 Dec;50(12):814-21. doi: 10.1016/j.brat.2012.08.006
27. Malfliet A, Kregel J, Coppieters I, et al. Effect of Pain Neuroscience Education Combined With Cognition-Targeted Motor Control Training on Chronic Spinal Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Jul 1;75(7):808-17. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0492
28. Malfliet A, Bilterys T, van Looveren E, et al. The added value of cognitive behavioral therapy for insomnia to current best evidence physical therapy for chronic spinal pain: protocol of a randomized controlled clinical trial. *Braz J Phys Ther.* 2019 Jan-Feb;23(1):62-70. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.10.007

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.07.2021/13.08.2021/14.08.2021

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.

Ламкова И.А. <http://orcid.org/0000-0003-0392-9037>

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

Синдром спастичности при церебральной патологии: диагностика и клинические модели

Коваленко А.П.¹, Вознюк И.А.^{1,2}, Мисиков В.К.³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А; ³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Знание о том, как часто те или иные мышцы оказываются вовлечены в паттерны спастичности, не только позволяет корректировать схемы введения ботулинического нейротоксина (BoNT), но и дает возможность создавать модели спастичности, позволяющие прогнозировать расход препарата и стоимость лечения.

Цель исследования — на основании оценки частоты развития спастического синдрома в мышцах конечностей у пациентов после инсульта разработать клинические модели синдрома спастичности для применения препаратов BoNT.

Пациенты и методы. Обследованы 129 пациентов обоих полов в возрасте $61,2 \pm 8,0$ года с постинсультной спастичностью (время, прошедшее с момента инсульта, — в среднем $4,6 \pm 2,2$ года). На спастичность были проверены 27 мышц: плечевого пояса ($n=3$), верхней ($n=9$) и нижней ($n=15$) конечностей. Использовались оригинальные методики мануального тестирования (ММТ) спастичности, шкала Тардьё (Tardieu scale, TS).

Результаты и обсуждение. Получены следующие данные о частоте встречаемости спастичности в мышцах руки: pectoralis major, brachioradialis, pronator teres, fl. carpi radialis, fl. digitorum profundus et superficialis, fl. pollicis long. — свыше 70%, subscapularis — 61%, brachialis — 56,6%, biceps brachii — 35,8%. Частота встречаемости спастичности в мышцах ноги: semitendinosus, semimembranosus, fl. digitorum long. — 37,5%, gracilis — 21,4%, cap. med. gastrocnemius — 48%, tibialis post. — 39,2%, soleus — 19,6%, fl. hallucis long. — 23%. Не выявлено спастичности в аддукторах бедра; низкая частота встречаемости спастичности была характерна для fl. digitorum brev. и fl. hallucis brev. (<10%), tibialis ant., rectus femoris (<5%); biceps femoris, teres major, fl. carpi ulnaris и cap. lat. gastrocnemius (<2%). На основании выявленной частоты встречаемости спастичности созданы четыре модели пациентов со спастичностью в руке и пять моделей со спастичностью в ноге с расчетом необходимых доз препаратов BoNT.

Заключение. Предложены модели спастичности, которые позволяют рассчитывать затраты на лечение, учитывать при диагностике спастичности частоту вовлеченности определенных мышц, отслеживать реабилитационную динамику по переходу пациента из одной клинической модели в другую.

Ключевые слова: тестирование спастичности; частота спастичности; ботулинический нейротоксин; спастичность; модели (паттерны) спастичности; постинсультная реабилитация.

Контакты: Александр Павлович Коваленко; kvlnko73@gmail.com

Для ссылки: Коваленко АП, Вознюк ИА, Мисиков ВК. Синдром спастичности при церебральной патологии: диагностика и клинические модели. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-68-75

Spasticity syndrome in cerebral pathology: evaluation and clinical models

Kovalenko A.P.¹, Voznyuk I.A.^{1,2}, Misikov V.K.³

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ²I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg; ³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²3, Budapestskaya St., lit. A, Saint Petersburg 192242, Russia; ³61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

Knowing the frequency of spasticity patterns in different muscles allows correcting the botulinum neurotoxin (BoNT) administration schemes and creating spasticity models that could predict the drug consumption and treatment cost.

Objective: to develop clinical spasticity models based on the frequencies of the spastic syndrome in the muscles of the extremities in post-stroke patients to optimize BoNT administration.

Patients and methods. We examined 129 patients of both sexes aged 61.2 ± 8.0 years with post-stroke spasticity (mean time after the stroke — 4.6 ± 2.2). Twenty-seven muscles were tested for spasticity: shoulder girdle ($n=3$), upper ($n=9$) and lower ($n=15$) extremities. We used the original manual testing methods (MTM) of spasticity and the Tardieu scale (TS).

Results and discussion. We observed the following frequencies of spasticity in the arm muscles: pectoralis major, brachioradialis, pronator teres, fl. carpi radialis, fl. digitorum profundus et superficialis, fl. pollicis long. — over 70%, subscapularis — 61%, brachialis — 56.6%, biceps brachii — 35.8%. Frequencies of spasticity in the leg muscles were: semitendinosus, semimembranosus, fl. digitorum long. — 37.5%, gracilis — 21.4%, cap. med. gastrocnemius — 48%, tibialis post. — 39.2%, soleus — 19.6%, fl. hallucis long. — 23%. There was no spasticity in the hip adductors; low spasticity incidence was seen in fl. digitorum brev. et fl. hallucis brev. (<10%), tibialis ant., rectus femoris (<5%); biceps femoris, teres major, fl. carpi ulnaris, and cap. lat. gastrocnemius (<2%). Based on the frequency of identified spastic patterns, we created four models of patients with arm spasticity and five models — with leg spasticity with the calculation of the necessary doses of BoNT.

Conclusion. We propose several spasticity models, which allow calculating the treatment costs, considering the frequency of involvement of specific muscles in spasticity evaluation, and tracking the rehabilitation follow-up of the patient's transition from one clinical model to another.

Keywords: spasticity testing; spasticity frequency; botulinum neurotoxin; spasticity; models (patterns) of spasticity; post-stroke rehabilitation.

Contact: Alexander Pavlovich Kovalenko; kvlnko73@gmail.com

For reference: Kovalenko AP, Voznyuk IA, Misikov VK. Spasticity syndrome in cerebral pathology: evaluation and clinical models. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-68-75

Спастичность является одним из наиболее частых феноменов, возникающих после повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Один из общепризнанных методов ее лечения – внутримышечное таргетное введение ботулинического нейротоксина (БонТ). К настоящему времени эффективность данного метода не вызывает сомнений, и основное внимание специалистов ботулинотерапии привлечено к развитию навигационных методов контроля инъекций и повышению мастерства владения методикой [3, 4]. При этом проблема выявления и дифференциальной диагностики спастичных мышц остается без внимания.

Выбор мышц-мишеней для ботулинотерапии, как правило, основан на довольно разрозненных и неполных знаниях анатомии, методик мануальной терапии и формализованных списков мышц, приписанных к тому или иному паттерну спастичности. Примером последнего является широко известная работа Н. Нейфтер (2009), который выделил и классифицировал паттерны спастичности верхней конечности, для каждого из которых был сформирован общий список мышц [4, 5]. При этом в случае спастичности нижней конечности вообще нет ни перечня конкретных паттернов спастичности, ни базового списка мышц [6, 7]. При выборе мышц, как правило, не учитываются функциональная анатомия и взаимное влияние мышц, а имеющаяся методическая литература в основном рассматривает способы тестирования мышц у здорового человека [8–10].

Важно, что полноценные диагностические данные о повышении мышечного тонуса после инсульта могут помочь скорректировать схемы введения БонТ и стать предпосылками для создания клинических моделей пациентов со спастичностью, позволяющих выстраивать программу реабилитации, прогнозировать расход препарата и стоимость лечения. В то же время неверная диагностика и, соответственно, низкая эффективность лечения при нерациональном использовании препаратов БонТ отрицательно сказываются на результатах и стоимости реабилитации пациентов с повреждениями ЦНС [11, 12].

Цель исследования – на основании оценки частоты развития спастического синдрома в мышцах конечностей у пациентов после инсульта разработать клинические модели синдрома спастичности для применения препаратов БонТ.

Пациенты и методы. Обследованы 129 пациентов (81 мужчина и 48 женщин) в возрасте $61,2 \pm 8,0$ года с постинсультной спастичностью (время, прошедшее с момента инсульта, – в среднем $4,6 \pm 2,2$ года). На наличие спастичности были протестированы 27 мышц, в том числе: плечевого пояса ($n=3$), верхней ($n=9$) и нижней конечности ($n=15$). Использовались: оригинальная методика мануального мышечного тестирования (ММТ) спастичности, шкала Тардье (Tardieu scale, TS) [4, 13, 14]. В процессе работы использо-

вался препарат БонТ – инкобобулотоксин (Ксеомин). Выбор препарата был обусловлен доказанной в исследовании TOWER возможностью безопасного использования в дозах до 800 ЕД, что необходимо для полного лечения гемисиндрома спастичности [15, 16].

Система тестирования и диагностики спастичных мышц, включающая в себя качественную оценку с помощью мануальных методов и количественный анализ с помощью оригинальной методической разработки TS, была разработана на основании клинической практики и литературных источников [8–10, 13, 17–20].

При оформлении методики ММТ были сформулированы следующие основные принципы тестирования спастичности:

1. При дифференцировке мышц:

- по количеству задействованных суставов;
- по количеству имеющихся функций.

2. По применяемым приемам наблюдения:

- визуально;
- пальпаторно;
- под ультразвуковым контролем.

3. По используемым приемам тестирования:

- выполнение движения в определенной плоскости;
- выполнение движения, характерного только для конкретной мышцы;
- выполнение движения на провокацию стретч-рефлекса;
- выполнение серии движений, затрагивающих разное количество суставов.

Методы ММТ формировались для каждой мышцы. Для создания полноценной системы тестирования использовались: известные в медицинской практике методы дифференциальной диагностики (грацилис-тест, тесты Silfverskiöld, Дункана–Эла и др.) и их оригинальные модификации (тест на спастичность в медиальной головке икроножной мышцы); собственные оригинальные разработки (тест на спастичность задней большеберцовой мышцы, алгоритм выявления спастичности в сгибателях пальцев кисти и др.) [8–10, 17–20].

Предложена оригинальная методика тестирования мышц верхней и нижней конечностей: подлопаточной (*m. subscapularis*), плечевой (*m. brachialis*), сгибателей кисти (*m. flexor carpi radialis*, *m. flexor carpi ulnaris*), сгибателей пальцев кисти и длинного сгибателя большого пальца (*m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. flexor pollicis longus*), приводящих (*m. adductor magnus*, *m. adductor longus*, *m. adductor brevis*), икроножной (*m. gastrocnemius*), задней большеберцовой (*m. tibialis posterior*) и сгибателей пальцев стопы (*m. flexor digitorum longus*, *m. flexor hallucis longus*, *m. flexor digitorum brevis*, *m. flexor hallucis brevis*) [4, 17–21]. Разработаны авторские алгоритмы для дифференциальной ди-

Таблица 1. Мышцы, формирующие спастичность верхней и нижней конечностей у пациентов с постинсультной спастичностью

Table 1. Muscles responsible for upper and lower extremities spasticity in patients with post-stroke spasticity

Мышцы верхней конечности	Вовлеченность в синдром спастичности (n=120), n (%)
<i>Pectoralis major</i>	97 (80,8)
<i>Subscapularis</i>	72 (60)
<i>Teres major — latissimus dorsi*</i>	11 (9,2)
<i>Brachialis</i>	67 (55,8)
<i>Biceps brachii</i>	42 (35)
<i>Brachioradialis</i>	95 (79,2)
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	2 (1,6)
<i>Flexor carpi radialis</i>	102 (85)
<i>Pronator teres</i>	90 (75)
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	115 (95,8)
<i>Flexor digitorum profundus</i>	108 (90)
<i>Flexor pollicis longus</i>	102 (85)
Мышцы нижней конечности	Вовлеченность в синдром спастичности (n=113), n (%)
<i>Semitendinosus</i>	60 (53)
<i>Semimembranosus</i>	60 (53)
<i>Biceps femoris</i>	1 (0,8)
<i>Rectus femoris</i>	1 (0,8)
<i>Vastus lateralis, medialis et intermemiamedialis</i>	0
<i>Gastrocnemius</i>	66 (58,4)
<i>Soleus</i>	28 (25)
<i>Tibialis posterior</i>	55 (49)
<i>Tibialis anterior</i>	7 (6)
<i>Flexor digitorum longus</i>	39 (34,5)
<i>Flexor hallucis longus</i>	34 (30)
<i>Flexor digitorum brevis</i>	11 (9,7)
<i>Flexor hallucis brevis</i>	9 (8)
<i>Gracilis</i>	36 (32)
<i>Adductor magnus</i>	0
<i>Adductor brevis</i>	0

Примечание. **M. teres major* и *m. latissimus dorsi* действуют как единая функциональная единица.

агностики спастичности мышц предплечья, мышц, приводящих бедро, и мышц — супинаторов стопы [4, 21–23]. Собранные и адаптированы опубликованные ранее методические приемы для мышц, пронирующих предплечье (*m. flexor carpi radialis*, *m. pronator teres*), мышц кисти (*m. flexor pollicis brevis*, *m. adductor pollicis*, *m. opponens pollicis*), тонкой мышцы (*m. gracilis*), подвздошно-поясничной (*m. iliopsoas*), большой ягодичной мышцы (*m. gluteus maximus*), четырехглавой бедра (*m. quadriceps femoris*), камбаловидной (*m. soleus*) и икроножной (*m. gastrocnemius*) мышц [14, 17–20, 22, 23].

При анализе спастичных мышц нижней конечности были использованы предложенные нами в 2017 г. два основных встречающихся у пациентов с последствиями инсульта паттерна — динамический (ДП) и статический (СП) [21].

Приемы, включенные в систему оценки пареза и спастичности по Тардые, использовались в данной работе для подтверждения выявленной ММТ спастичности [13]. Количественный анализ спастичности по Тардые в данной публикации не представлен.

Таблица 2. Мышцы, формирующие паттерны спастичности верхней конечности по Н. Хефтер

Table 2. Muscles that form upper limb spasticity patterns according to H. Hefter

Мышцы	Паттерн спастичности (n=120), n (%)	Частота спастичности мышц в пределах паттерна, n (%)
<i>Pectoralis major</i>	Тип I — 38 (31,6)	33 (86,8)
<i>Subscapularis</i>		20 (52,6)
<i>Teres major — latissimus dorsi</i>		2 (5,2)
<i>Brachialis</i>		17 (44,7)
<i>Biceps brachii</i>		12 (31,6)
<i>Brachioradialis</i>		27 (71)
<i>Flexor carpi ulnaris</i>		0
<i>Flexor carpi radialis</i>		27 (71,1)
<i>Pronator teres</i>		23 (60,5)
<i>Flexor digitorum superficialis</i>		38 (100)
<i>Flexor digitorum profundus</i>	Тип III — 51 (42,5)	36 (94,7)
<i>Flexor pollicis longus</i>		35 (92,1)
<i>Pectoralis major</i>		41 (80,4)
<i>Subscapularis</i>		36 (70,6)
<i>Teres major — latissimus dorsi</i>		5 (9,8)
<i>Brachialis</i>		30 (58,8)
<i>Biceps brachii</i>		15 (29,4)
<i>Brachioradialis</i>		45 (88,2)
<i>Flexor carpi ulnaris</i>		0
<i>Flexor carpi radialis</i>		46 (90,2)
<i>Pronator teres</i>	Тип IV — 21 (17,5)	37 (72,5)
<i>Flexor digitorum superficialis</i>		51 (100)
<i>Flexor digitorum profundus</i>		50 (98)
<i>Flexor pollicis longus</i>		47 (92,1)
<i>Pectoralis major</i>		13 (61,9)
<i>Subscapularis</i>		10 (47,6)
<i>Teres major — latissimus dorsi</i>		3 (14,3)
<i>Brachialis</i>		13 (61,9)
<i>Biceps brachii</i>		9 (16,9)
<i>Brachioradialis</i>		11 (42,3)
<i>Flexor carpi ulnaris</i>		1 (4,7)
<i>Flexor carpi radialis</i>		21 (100)
<i>Pronator teres</i>		21 (100)
<i>Flexor digitorum superficialis</i>		21 (100)
<i>Flexor digitorum profundus</i>		18 (85,7)
<i>Flexor pollicis longus</i>		17 (80,1)

Таблица 3. Мышцы, формирующие паттерны спастичности нижней конечности
Table 3. Muscles that form lower limb spasticity patterns

Мышцы	Паттерн спастичности (n = 113), n (%)	Частота спастичности мышцы в пределах паттерна, n (%)
<i>Semitendinosus</i> <i>Semimembranosus</i> <i>Gracilis</i> <i>Biceps femoris</i> <i>Rectus femoris</i>	Динамический – 60 (53)	60 (100) 60 (100) 36 (60) 1 (1,6) 1 (1,6)
<i>Gracilis</i>	Приведение бедра – 36 (32)	36 (100)
<i>Gastrocnemius</i> <i>Soleus</i> <i>Tibialis posterior</i> <i>Tibialis anterior</i>	Статический – 81 (71,7)	65 (80,2) 28 (34,6) 55 (68) 7 (8,6)
<i>Flexor digitorum longus</i> <i>Flexor hallucis longus</i> <i>Flexor digitorum brevis</i> <i>Flexor hallucis brevis</i>	Сгибание пальцев стопы – 49 (43,4)	39 (79,6) 34 (69,4) 11 (22,4) 9 (18,4)

Таблица 4. Частота встречаемости спастичных мышц и их сочетаний с расчетом частоты выбора средних дозировок
Table 4. Frequency of spasticity in different muscles and their combinations with the calculation of the frequency of choosing mean doses

Мышцы	Паттерн спастичности	Частота спастичности мышцы, %	Количество Ксеомина, ЕД	Частота паттерна, %	Средние дозировки препарата, ЕД
<i>Flexor digitorum superficialis</i> <i>Flexor digitorum profundus</i> <i>Flexor pollicis longus</i>	Сгибание пальцев кисти	96 90 85	60 60 20	88	113
<i>Flexor carpi radialis</i> <i>Pronator teres</i>	Пронация предплечья	85 75	60 30	57	42
<i>Brachialis</i> <i>Brachioradialis</i> <i>Biceps brachii</i>	Сгибание локтя	56 79 35	80 100 100	90	143
<i>Pectoralis major</i> <i>Subscapularis</i>	Приведение, сгибание плеча	81 60	100 80	90	116
<i>Semitendinosus</i> <i>Semimembranosus</i>	Разгибание бедра, сгибание колена	53 53	70 80	53	79
<i>Gracilis</i>	Сгибание колена, приведение бедра	32	60	32	19
<i>Gastrocnemius caput mediale</i> <i>Tibialis posterior</i>	Эквиноварус	58 49	100 100	62	66
<i>Soleus</i>	Сгибание стопы	25	80	25	20
<i>Flexor digitorum longus</i> <i>Flexor digitorum brevis</i>	Сгибание II–V пальцев стопы	35 10	40 100	43	24
<i>Flexor hallucis longus</i> <i>Flexor hallucis brevis</i>	Сгибание I пальца стопы	32 8	40 25		

Примечание. Средние затраты (дозировки) препарата были рассчитаны по формуле: $(\sum (\text{Доза}_{\text{инк}} \times \text{ЧВС})) \times \text{ЧВП} = \text{Затр}_{\text{ср}}$, где Доза_{инк} – доза инкобупутоксина (ЕД), ЧВС – частота встречаемости спастичности мышцы, ЧВП – частота встречаемости паттерна, Затр_{ср} – средние затраты (дозировки) препарата (ЕД) на паттерн.

Для оптимизации расчета расхода препарата, прогноза его потребности и удобства использования в практике нами были разработаны модели пациентов [24].

Приведенные данные были получены в рамках научно-исследовательской работы (НИР) 2-й категории, шифр «Спастичность». Протокол НИР был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии. Обследованные были проинформированы о целях исследования и подписали информированное согласие [16]. В публикации представлены данные, обработанные методами описательной статистики.

Результаты. Выявлено 104 пациента (80,6%) с гемисиндромом спастичности, 16 (12,4%) пациентов со спастичностью только в руке и 9 (7%) пациентов со спастичностью только в ноге.

При проведении ММТ для каждой из мышц была рассчитана частота встречаемости в синдроме спастичности (табл. 1).

Выявляется низкая частота спастичности: *m. flexor carpi ulnaris*, *m. biceps femoris*, *m. rectus femoris*, *m. vastus lateralis*, *m. vastus medialis*, *m. vastus intermedius*, *m. adductor magnus*, *m. adductor brevis* (менее чем 4–5% случаев) и *teres major* – *latissimus dorsi*, *m. tibialis anterior*, *m. flexor digitorum brevis*, *m. flexor hallucis brevis* (от 6 до 9,7%; см. табл. 1). При нали-

чии спастичности в данном сегменте в ней практически всегда участвуют и имеют частоту выше 50–60% в руке и 20–30% в ноге следующие мышцы: *m. pectoralis major*, *m. subscapularis*, *m. brachioradialis*, *m. brachialis*, *m. flexor carpi radialis*, *m. pronator teres*, *m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. flexor pollicis longus*, *m. semitendinosus*, *m. semimembranosus*, *m. gracilis*, *m. gastrocnemius*, *m. tibialis posterior*, *m. flexor digitorum longus*, *m. flexor hallucis longus*.

При обследовании пациентов (n=120) по паттернам спастичности по Н. Негтер было выявлено, что частота встречаемости II и V типов у пациентов с последствиями инсульта составляет 7 (5,8%) и 3 (2,5%) соответственно, что позволяет исключить эти данные из анализа. Распределение по оставшимся типам спастичности в руке было следующим (табл. 2): I – 38 (31,6%), III – 51 (42,5%) и IV – 21 (17,5%).

Высокая частота спастичности *m. brachioradialis* всех трех типов (52,6; 93,3; 66,7%) и во всех сгибателях пальцев кисти (от 80 до 100%) позволяет считать их основными мышцами-мишенями для инъекций БоНТ. Так же высока частота встречаемости спастичности в мышцах, участвующих в пронаторной спастичности: *m. flexor carpi radialis* (71–100%) и *m. pronator teres* (60–100%). Ограничение движения, связанное со спастичностью *m. subscapularis* и *m. pectoralis major* в плечевом суставе, встречалось достаточно часто во всех трех паттернах (от 61 до 86%).

После исключения больных с изолированным синдромом спастичности в руке общее число пациентов соста-

вило 113 человек. Основой клинической картины ДП является укорочение шага, связанное со спастичностью мышц задней поверхности бедра. В основе СП лежит эквиноварусная установка стопы, вызванная спастичностью мышц задней поверхности голени (табл. 3).

В 25% случаев СП и ДП сочетаются друг с другом. Спастичность в сгибателях пальцев стопы может встречаться при обоих паттернах, но в 75% случаев она сочетается со СП. В основе ДП лежит повышение тонуса и/или мышечно-сухожильная контрактура в *m. semitendinosus* и *m. semimembranosus*, у 36 (60%) пациентов сочетающаяся со спастичностью в *m. gracilis*. При СП спастичность чаще всего выявлялась в медиальной головке *m. gastrocnemius* (80%) и *m. tibialis posterior* (68%), тем не менее свою лепту в формирование паттерна вносят и *m. flexor digitorum longus*, *m. flexor hallucis longus*, *m. soleus* (34%), спастичность в которой преимущественно (до 90%) сочетается со спастичностью в *m. gastrocnemius*.

Используя полученные данные, на примере инкоботулотоксина (Ксеомин) мы произвели расчет средних дозировок и вычислили их доли в общих затратах на лечение (табл. 4). Данные для анализа были распределены по отдельности в каждом сегменте конечности или типе характерного для спастичности движения.

Таким образом, в случае спастичности в зависимости от индивидуального паттерна или их сочетаний необходимо: в мышцах верхней конечности – от 140 до 450 ЕД Ксео-

Таблица 5. Модели пациентов с последствиями инсульта со спастичностью в руке

Table 5. Models of post-stroke patients with arm spasticity

Модель	Паттерн спастичности	Мышца	Ксеомин, ЕД
1А	Сгибание запястья, II–V пальцев и большого пальца	<i>Flexor digitorum superficialis</i>	60
		<i>Flexor digitorum profundus</i>	60
		<i>Flexor pollicis longus</i>	20
			140–180
2А	Сгибание запястья, II–V пальцев и большого пальца	<i>Flexor digitorum superficialis</i>	60
		<i>Flexor digitorum profundus</i>	60
		<i>Flexor pollicis longus</i>	20
		<i>Flexor carpi radialis</i>	60
	Пронация предплечья	<i>Pronator teres</i>	30
			220–270
3А	Сгибание запястья, II–V пальцев и большого пальца	<i>Flexor digitorum superficialis</i>	60
		<i>Flexor digitorum profundus</i>	60
		<i>Flexor pollicis longus</i>	20
		<i>Flexor carpi radialis</i>	60
	Пронация предплечья	<i>Pronator teres</i>	30
		<i>Brachialis</i>	80
	Сгибание локтя	<i>Brachioradialis</i>	100
		<i>Biceps brachii</i>	100
	<i>Очень редко бывают задействованы все мышцы, поэтому чаще всего средняя доза</i>		300–400
	4А	Сгибание запястья, II–V пальцев и большого пальца	<i>Flexor digitorum superficialis</i>
<i>Flexor digitorum profundus</i>			60
<i>Flexor pollicis longus</i>			20
<i>Flexor carpi radialis</i>			60
Пронация предплечья		<i>Pronator teres</i>	30
		<i>Brachialis</i>	80
Сгибание локтя		<i>Brachioradialis</i>	100
		<i>Biceps brachii</i>	100
Невозможность отведения плеча и вытягивания руки		<i>Pectoralis major</i>	100
		<i>Subscapularis</i>	80
	<i>Очень редко бывают задействованы все мышцы, поэтому чаще всего средняя доза</i>		400–450

мина (в среднем — 414 ЕД); в мышцах нижней конечности — от 150 до 450 ЕД Ксеомина (в среднем — 208 ЕД) или, в случае гемисиндрома спастичности, — от 350 до 800 ЕД Ксеомина (в среднем — 622 ЕД).

Выделение определенной модели происходило после оценки положения конечности по сегментам или типа характерного для спастичности движения в отдельно взятом суставе (табл. 5, 6).

На основании полученных данных на примере цены одного флакона 100 ЕД инкоботулотоксина (Ксеомин) — 10 тыс. рублей — можно рассчитать стоимость препарата для обеспечения лечебной программы для каждой модели спастичности (табл. 7).

Обсуждение. За последние 10 лет единственным примером выделения специфических паттернов спастичности являются выделенные нами СП и ДП для мышц нижней ко-

нечности пациентов с инсультом [21]. При этом в паттернах спастичности в руке по Н. Heftner [5] наш анализ показал совпадение до 80% мышц, т. е. выделенные Н. Heftner паттерны не приводят к должной дифференциальной диагностике и не позволяют принять решение о выборе мышц-мишеней. Из этого следует, что, видимо, целесообразнее применять модульный (сегментарный) подход, рассматривая каждый сегмент (сустав и мышцы, влияющие на него) конечности по отдельности и формировать индивидуальный портрет пациента, суммируя спастичность, выявленную в каждом из сегментов, но этого возможно достичь, только применяя мануальное мышечное тестирование спастичности.

До настоящего времени никто не пытался оформить и систематизировать тестирование спастичности в законченную методику. В основном встречаются описания отдельных приемов, используемых при спастичности, или по-

Таблица 6. Модели пациентов с последствиями инсульта со спастичностью в ноге

Table 6. Models of post-stroke patients with leg spasticity

Модель	Паттерн спастичности	Мышца	Ксеомин, ЕД
1L	ДП	<i>Semitendinosus</i>	80
		<i>Semimembranosus</i>	100
		<i>Gracilis</i>	80
		<i>Biceps femoris</i>	140
		Очень редко бывают задействованы все мышцы, поэтому чаще всего средняя доза	200–260
2L	СП	<i>Gastrocnemius caput mediale</i>	Почти всегда 100
		<i>Tibialis posterior</i>	Чаше одна из мышц 100
		<i>Soleus</i>	в комбинации 80
		<i>Tibialis anterior</i>	с <i>m. gastrocnemius caput mediale</i> 80
		Очень редко бывают задействованы все мышцы, поэтому чаще всего средняя доза	200–250
3L	ДП	<i>Semitendinosus</i>	80
		<i>Semimembranosus</i>	100
		<i>Gracilis</i>	80
		<i>Biceps femoris</i>	140
	СП	<i>Gastrocnemius caput mediale</i>	Почти всегда 100
		<i>Tibialis posterior</i>	Обычно одна из мышц 100
		<i>Soleus</i>	в комбинации 80
		<i>Tibialis anterior</i>	с <i>m. gastrocnemius caput mediale</i> 80
		Никогда не бывают задействованы все мышцы, поэтому средняя доза	400–450
4L	СП	<i>Gastrocnemius caput mediale</i>	Почти всегда 100
		<i>Tibialis posterior</i>	Обычно одна из мышц 100
		<i>Soleus</i>	в комбинации 80
		<i>Tibialis anterior</i>	с <i>m. gastrocnemius caput mediale</i> 80
	Сгибание II–V пальцев и большого пальца стопы	<i>Flexor digitorum longus</i>	В целом чаще, чем коротких сгибателей, и <i>m. flexor digitorum longus</i> 40
		<i>Flexor hallucis longus</i>	чаще <i>m. flexor hallucis longus</i> 40
		<i>Flexor digitorum brevis</i>	Редко сочетание длинных и коротких сгибателей 100
		<i>Flexor hallucis brevis</i>	и коротких сгибателей 30
		Никогда не бывают задействованы все мышцы, чаще всего средняя доза	250–300
5L	ДП	<i>Semitendinosus</i>	80
		<i>Semimembranosus</i>	100
		<i>Gracilis</i>	80
		<i>Biceps femoris</i>	140
	СП	<i>Gastrocnemius caput mediale</i>	Почти всегда 100
		<i>Tibialis posterior</i>	Обычно одна из мышц 100
		<i>Soleus</i>	в комбинации 80
		<i>Tibialis anterior</i>	с <i>m. gastrocnemius caput mediale</i> 80
		<i>Flexor digitorum longus</i>	В целом чаще, чем коротких сгибателей, <i>m. flexor digitorum longus</i> 40
		<i>Flexor hallucis longus</i>	чаще <i>m. flexor hallucis longus</i> 40
	Сгибание II–V пальцев и большого пальца стопы	<i>Flexor digitorum brevis</i>	Редко сочетание длинных и коротких сгибателей 100
		<i>Flexor hallucis brevis</i>	и коротких сгибателей 30
		Никогда не бывают задействованы все мышцы, чаще всего средняя доза	400–500

Таблица 7. Пример расчета стоимости лечения в зависимости от модели пациента со спастичностью

Table 7. An example of calculating treatment cost depending on the model of a patient with spasticity

Модель	Количество Ксеомина, ЕД	Стоимость модели, тыс. рублей
1A	140	15,4
2A	230	25,3
3A	410	45,1
4A	530	58,3
1L	250	27,5
2L	200	22
3L	450	49,5
4L	300	33
5L	500	50

собия, посвященные тестированию мышц здорового человека [17–19]. Работа А.Л. Куренкова и соавт. 2014 г. [20] является единственной публикацией, собравшей в одном издании некоторое количество специфических тестов для оценки спастичности у детей с детским церебральным параличом. Данных о частоте спастичности отдельных мышц и попыток сформировать модели спастичности в публикациях не представлено, что не удивительно, учитывая отсутствие инструментария в виде ММТ спастичности.

Эта публикация завершает цикл наших работ, включивших в себя разработку диагностики и метрической оценки спастичности, способ лечения и контроль его эффективности, разработанную методологию навигационного контроля, и позволяет говорить о формировании полноценной медицинской технологии лечения спастичности [4, 13, 21–24].

В ходе проведенной работы впервые был создан и оформлен метод мануального тестирования спастичности мышц конечностей. Разработанный диагностический алгоритм показал, что выбор мышц для инъекций БоНТ, основанный на анатомическом описании их функции и типе паттерна в виде рисунка (фотографии или графического изображения), на практике не применим.

Выбор в качестве мышцы-мишени для инъекции БоНТ двуглавой мышцы плеча (*m. biceps brachii*), локтевого сгибателя кисти (*m. flexor carpi ulnaris*), прямой (*m. rectus femoris*) и двуглавой мышц бедра (*m. biceps femoris*), приводящих мышц (*mm. adductores femoris*), передней большеберцовой мышцы (*m. tibialis anterior*) и коротких сгибателей пальцев стопы (*m. flexor digitorum brevis* и *m. flexor hallucis brevis*) у пациента после инсульта чаще всего является ошибочным. Применение разработанного диагностического алгоритма показало значимое вовлечение в синдром спастичности мышц, инъекции в которые редко встречаются в практике: подлопаточной (*m. subscapularis*), тонкой (*m. gracilis*), длинных сгибателей пальцев стопы и медиальной головки икроножной мышцы (*m. gastrocnemius caput mediale*).

Предложенные оригинальные тесты и алгоритмы дифференциальной диагностики спастичности в мышцах предплечья и кисти, тесты подлопаточной мышцы, задней большеберцовой мышцы, медиальной головки икроножной мышцы, сгибателей пальцев стопы, дифференцировки аддукторов позволяют провести качественную дифференциальную диагностику мышц, вовлеченных в спастичность.

Заключение. Разработанные клинические модели спастичности позволяют рассчитывать затраты на лечение определенной модели спастичности, учитывать при диагностике спастичности частоту вовлеченности тех или иных мышц, отслеживать реабилитационную динамику по переходу пациента из одной клинической модели в другую.

Следует отметить, что сведения о частоте встречаемости спастического синдрома у пациентов после инсульта и разработанные алгоритмы диагностики не могут быть корректно использованы у пациентов со спастичностью, возникшей после повреждения ЦНС иной этиологии. Полученные результаты можно расценивать как концептуальную основу для дальнейшего изучения вопроса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brashear A, editor; Elovic E, associate editor. Spasticity: diagnosis and management. 2nd ed. Demos Medical Publishing; 2016. 139 p. ISBN 978-1-62070-072-3.
- Искра ДА, Коваленко АП, Кошкарёв МА, Дыскин ДЕ. Спастичность: от патофизиологии к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):108–14. doi: 10.17116/jnevro2018118101108 [Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Dyskin DE. Spasticity: from pathophysiology to treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):108–14. doi: 10.17116/jnevro2018118101108 (In Russ.)].
- Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009 Jan;41(1):13–25. doi: 10.2340/16501977-0303
- Коваленко АП, Мисиков ВК. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Спастичность. Диагностика и лечение: Методическое руководство. Москва – Санкт-Петербург; 2020. 264 с. ISBN 978-5-9909968-0-9 [Kovalenko AP, Misikov VK. *Atlas ultrazvukovoy vizualizatsii myshts dlya botulinoterapii. Spastichnost'. Diagnostika i lecheniye: Metodicheskoye rukovodstvo* [Atlas of ultrasound imaging of muscles for botulinum toxin therapy. Spasticity. Diagnosis and treatment: Methodological guidance]. Moscow – St. Petersburg; 2020. 264 p. ISBN 978-5-9909968-0-9 (In Russ.)].
- Hefter H, Jost WH, Reissig A, et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment. *Int J Rehabil Res*. 2012 Sep;35(3):227–33. doi: 10.1097/MRR.0b013e328353e3d4
- Rousseaux M, Daveluy W, Kozlowski O, et al. Onabotulinumtoxin A for lower-limb spasticity: guidance from a delphi panel approach. *PM R*. 2017;S1934–1482(16):31113–3.
- Хатькова СЕ, Акулов МА, Орлова ОР и др. Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;(7):27. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-21-3 [Khat'kova SE, Akulov MA, Orlova OR, et al. Botulinum toxin treatment of lower extremity spasticity. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2017;7(3):21–35. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-21-35 (In Russ.)].

8. Валериус К-П, Колстер БК, Франк А. Мышцы. Анатомия. Движения. Тестирование. Москва: Практическая медицина; 2016. 432 с. ISBN: 9785988112969 [Valerius K-P, Frank A, Kolster BC, et al. The Muscle Book. Anatomy. Testing. Movement. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. 432 p. ISBN: 9785988112969 (In Russ.)].
9. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. Тесты – симптомы – диагноз. Москва: Медицинская литература; 2008. 384 с. ISBN: 978-5-91803-009-7 [Bukup K. *Klinicheskoye issledovaniye kostey, sustavov i myshts. Testy – simptoms – diagnoz* [Clinical examination of bones, joints and muscles. Tests – Symptoms – Diagnosis]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2008. 384 p. ISBN: 978-5-91803-009-7 (In Russ.)].
10. Левит К, Захсе Й, Янда В. Мануальная медицина. Пер. с англ. (Manipulative Therapy. Musculoskeletal Medicine). Москва: Вильямс; 2020. 560 с. ISBN 978-5-907203-39-6 [Levit K, Zakhse Y, Yanda V. *Manual'naya meditsina* [Manipulative Therapy. Musculoskeletal Medicine]. Moscow: Williams; 2020. 560 p. ISBN 978-5-907203-39-6 (In Russ.)].
11. Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin*. 2010 Aug;26(8):1983-92. doi: 10.1185/03007995.2010.497103
12. Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2803-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516153. Epub 2008 Jul 17.
13. Коваленко АП, Мисиков ВК, Искра ДА и др. Шкала Тардье в диагностике пациентов со спастичностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):83-90. doi: 10.17116/jnevro201911909183 [Kovalenko AP, Misikov VK, Iskra DA, et al. Tardue scales in the diagnostic of spasticity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9):83-90. doi: 10.17116/jnevro201911909183 (In Russ.)].
14. Mehrholz J, Wagner K, Meilner D, et al. Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clin Rehabil*. 2005 Oct;19(7):751-9. doi: 10.1191/0269215505cr889oa
15. Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, et al. Safety and Efficacy of IncobotulinumtoxinA Doses up to 800 U in Limb Spasticity The TOWER study. *Neurology*. 2017 Apr 4;88(14):1321-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000003789. Epub 2017 Mar 10.
16. Искра ДА, Коваленко АП, Кошкарев МА, Фрунза ДН. Комбинация миорелаксантов центрального и периферического действия в лечении постинсультной спастичности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12-2):51-7. doi: 10.17116/jnevro20191191251 [Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Frunza DN. Combination of central and peripheral muscle relaxants in the treatment of post-stroke spasticity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12-2):51-7. doi: 10.17116/jnevro20191191251 (In Russ.)].
17. Simeonidis P. The Silverskiold Test. *Foot Ankle Int*. 2014. Aug;35(8):838. doi: 10.1177/1071100714535202. Epub 2014 Jul 30.
18. Van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ, Reuvecamp J. Measuring muscle sleight. *J Neurol*. 1984;231(4):200-3. doi: 10.1007/BF00313939
19. Delgado MR, Tilton A, Russman B, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152830. doi: 10.1542/peds.2015-2830. Epub 2016 Jan 26.
20. Куренков АЛ, Носко АС, Клочкова ОА и др. Методы оценки двигательного развития ребенка со спастическими формами ДЦП при выборе мышц-мишеней для инъекций препарата ботулинического токсина типа А: Методическое руководство для врачей. Москва: РКИ «Соверо пресс»; 2014. 32 с. [Kurenkov AL, Nosko AS, Klochova OA, et al. *Metody otsenki dvigatel'nogo razvitiya rebenka so spasticheskimi formami DTsP pri vybere myshts-misheyen dlya inyektсий preparata botulinicheskogo toksina tipa A: Metodicheskoye rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: RKI «Sovero press»; 2014. 32 p. (In Russ.)].
21. Коваленко АП, Мисиков ВК. Ботулинический токсин в лечении спастичности нижней конечности при повреждениях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):28-34. doi: 10.17116/jnevro201811809128 [Kovalenko AP, Misikov VK. Botulinum toxin in treatment of lower limb spasticity in patients with brain damage. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):28-34. doi: 10.17116/jnevro201811809128 (In Russ.)].
22. Коваленко АП, Камаева ОВ, Полещук ЮР, Ковлен ДВ. Шкалы и тесты в реабилитации и лечении пациентов со спастичностью верхней конечности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):107-14. doi: 10.17116/jnevro202012004110 [Kovalenko AP, Kamaeva OV, Poleshchuk YuR, Kovlen DV. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the upper limbs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4):107-14. doi: 10.17116/jnevro2020120041107 (In Russ.)].
23. Kovalenko A, Misikov V. Development and probation manual testing of spastic muscles for botulinum therapy. *Toxicon*. Pub. by Elsevier Ltd; 2021. Vol. 190, Suppl 1. P. S42-S43. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.11.429
24. Kovalenko A, Misikov V, Sinelnikov K, et al. Spasticity. Diagnosis and treatment. Neurostimulation and Neuromodulation in Contemporary Therapeutic Practice. Chapter title: Spasticity. Diagnosis and treatment. London: Open Intech Book; 2020. P. 49-82. doi: 10.5772/intechopen.91046

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.08.2021/23.09.2021/25.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by «Merz». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Мисиков В.К. <https://orcid.org/0000-0001-9765-0664>

Биологические основы агрессивного поведения

Макушкина О.А., Гурина О.И., Голенкова В.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23

В обзоре анализируется роль серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и глутаматергической систем, а также нейроэндокринных механизмов, нейропептидов и медиаторов воспаления в формировании проявлений агрессии. Обсуждается противоречивость современных представлений о нейрохимической природе агрессивного поведения. Обосновывается актуальность определения биологических маркеров общественной опасности. Рассматриваются вопросы психофармакотерапии агрессивного поведения.

Ключевые слова: нейромедиаторы; психические расстройства; гетероагрессия; агрессивное поведение; биологическая психиатрия; биомаркеры; общественная опасность.

Контакты: Оксана Анатольевна Макушкина; makushkina@serbsky.ru

Для ссылки: Макушкина ОА, Гурина ОИ, Голенкова ВА. Биологические основы агрессивного поведения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):76–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-76-82

Biological basis of aggressive behavior

Makushkina O.A., Gurina O.I., Golenkova V.A.

V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow
23, Kropotkinskiy per., Moscow 119034, Russia

The review analyzes the role of serotonergic, dopaminergic, noradrenergic, and glutamatergic systems and neuroendocrine mechanisms, neuropeptides, and inflammatory mediators in aggression manifestation. We discuss the inconsistency of modern concepts about the neurochemical nature of aggressive behavior and the urgency of determining biological markers of social danger. Finally, questions of psychopharmacotherapy of aggressive behavior are reviewed.

Keywords: neurotransmitters; mental disorders; hetero-aggression; aggressive behavior; biological psychiatry; biomarkers; social danger.

Contact: Oksana Anatolevna Makushkina; makushkina@serbsky.ru

For reference: Makushkina OA, Gurina OI, Golenkova VA. Biological basis of aggressive behavior. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):76–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-76-82

Уже неоднократно выдвигались различные гипотезы о роли нейромедиаторных, гормональных систем и других биологически активных соединений в патогенезе агрессии. При этом исследования, направленные на выявление указанных закономерностей, проводились преимущественно при обследовании респондентов с расстройствами личности, аффективной патологией, а также правонарушителей, находящихся в местах лишения свободы. Авторами статьи было начато исследование, целью которого является определение роли метаболизма катехоламинов и серотонина, дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем в формировании агрессивного поведения (АП) у лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Настоящий научный обзор освещает результаты отечественных и зарубежных исследований, направленных на изучение биологических аспектов нарушения контроля агрессивных импульсов.

Роль нейротрансмиттеров в агрессивном поведении

Серотонинергическая система. Изучение нейрохимической основы проявлений агрессии у человека ведется на протяжении нескольких десятилетий. В 1979 г.

G.L. Brown и соавт. [1] исследовали состояние биохимических процессов в головном мозге путем определения метаболитов биогенных аминов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) военнослужащих с пограничным расстройством личности, в анамнезе у которых отмечались проявления агрессивного, жестокого, импульсивного поведения и аутоагрессии. Авторами установлена отрицательная корреляция между концентрацией 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) — основного метаболита серотонина в ЦСЖ — и указанными анамнестическими сведениями, выдвинуто предположение, что низкий уровень серотонина во многом ответственен за развитие АП [1].

Серотониновая гипотеза, основанная на том, что дефицит данного нейротрансмиттера в мозге является центральным патогенетическим фактором проявления агрессии, многократно подтверждалась в последующих исследованиях, в том числе на когортах лиц с депрессивными расстройствами, расстройствами личности, совершивших противоправные действия [2]. Однако А.А. Duke и соавт. [2] высказывалось предположение о том, что эта гипотеза не является однозначной, с указанием на наличие различий в эмпирических данных относительно выраженности отрицательной корреляции между показателями функционирова-

ния серотонинергической системы и проявлениями агрессии, такими как гнев и враждебность.

Неоднозначность серотониновой гипотезы подтверждают результаты немногочисленных работ, в которых определено наличие положительной корреляции между проявлениями агрессии и концентрацией 5-ГИУК в ЦСЖ [3, 4]. При этом исследование S.E. Moller и соавт. [3] проводилось на группе здоровых добровольцев; Н. Prochazka и Н. Agren [4] оценивали уровень 5-ГИУК в ликворе лиц с депрессивным расстройством, важным патофизиологическим механизмом которого является дефицит серотонинергической медиации [5]. В последующем данная положительная корреляция была объяснена с точки зрения полиморфизма структуры АП — было выдвинуто предположение, что ключевым коррелятом снижения активности серотонинергической системы является импульсивность [6]. Эта точка зрения основана на результатах исследований, обнаруживших обратную корреляцию между уровнем 5-ГИУК и АП в анамнезе у лиц, совершивших насильственные преступления импульсивно, т. е. без видимого плана (непреднамеренно) [7, 8].

Несмотря на важность исследования ЦСЖ для оценки функционирования центральной нервной системы (ЦНС), учеными неоднократно обсуждался вопрос достоверности и валидности сведений о серотонинергической системе, полученных при определении уровня серотонина и метаболитов в ЦСЖ [2]. В частности, обнаружено, что концентрация 5-ГИУК в ЦСЖ имеет способность изменяться в зависимости от возраста обследуемого, его пола, роста и массы тела, физической активности, времени года, атмосферного давления, давления ЦСЖ, а также влияния стресса [2].

Высказано предположение о наличии связи АП как непосредственно с изменением уровня серотонина, так и с активностью других компонентов серотониновой системы, к числу которых относится предшественник серотонина — триптофан [2]. Согласно проведенному F.A. Hagenbeek и соавт. [9] анализу, результаты исследований взаимосвязи между уровнем триптофана и АП остаются достаточно противоречивыми. К примеру, группа итальянских и канадских ученых определила низкие уровни триптофана в сыворотке заключенных, склонных к агрессии, предположив, что его доступность в мозге для синтеза серотонина уменьшается, вследствие чего активность серотонинергической системы снижается, обуславливая АП [10]. Авторы высказали мнение, что именно соотношение уровней серотонина и триптофана в сыворотке крови может быть более достоверным прогностическим показателем. В ряде исследований установлена значимая положительная корреляция между уровнем триптофана и проявлениями агрессии у правонарушителей, совершивших преступления, связанные с насилием [11, 12]. При этом группой ученых из Чикаго не обнаружено существенной связи между концентрациями серотонина, триптофана и нарушениями поведения у лиц с расстройствами личности [6]. Анализ указанных исследований свидетельствует о влиянии целого ряда параметров на их результаты. К таковым, в частности, относятся: отсутствие единого подхода к выделению и оценке проявлений агрессии, различия в критериях отбора респондентов и изучаемых биологических сред; малая численность выборок обследованных лиц и, как

следствие, сомнительная статистическая значимость результатов. Все это могло определить представленные несоответствия.

В целом серотонин и его метаболиты представляются перспективными кандидатами на роль биомаркеров АП, однако данный вопрос нуждается в дальнейшей научной разработке [13].

Дофаминергическая система. В то время как роли серотониновой нейротрансмиссии в развитии и регуляции АП посвящены многочисленные исследования, дофаминергическая система остается менее изученной. Хотя дофаминовые нейроны составляют менее 1% от общей популяции нейронов в головном мозге, это не умаляет значимость данной моноаминергической системы [14]. Существует гипотеза о значительном влиянии дофамина на формирование АП. В ее основе лежат данные об эффективности лекарственных средств с антагонистическим действием по отношению к дофаминергической системе для купирования проявлений агрессии [14, 15].

Ряд ученых использовали в качестве маркера функционирования дофаминергической системы гомованилиновую кислоту (ГВК) как основной метаболит дофамина. Результаты такого рода работ достаточно противоречивы, что объясняется различием в методологических подходах к их проведению [13]. В части случаев не установлено взаимосвязи между АП и концентрацией ГВК [1, 16]; другими авторами была обнаружена отрицательная [6, 17] либо положительная [7, 18] корреляция между уровнем этого метаболита и проявлениями агрессии. В частности, значительное снижение концентрации ГВК в ЦСЖ определено у преступников, совершивших убийство [17]. Авторами данного исследования было высказано предположение, что снижение активности дофаминергической системы играет роль в прогнозировании противоправного поведения в будущем. При изучении взаимосвязи между показателями дофаминергической системы и АП E.F. Cossago и R. Lee [6] обнаружили, что концентрация ГВК в ЦСЖ обратно пропорциональна выраженности проявлений импульсивной формы агрессии, а это, по мнению ученых, является доказательством значительной роли системы дофамина в импульсивном поведении.

Норадренергическая система. Еще одним звеном катехоламиновой системы является норадреналин, который синтезируется из дофамина при участии дофаминдекарбоксилазы и β -гидроксилазы. Исследование S. Terbeck и соавт. [19] показало повышение концентрации норадреналина в ответ на стрессовые стимулы, в том числе громкий шум, воздействие электрическим током, экстремальными температурами, в условиях повышенной физической нагрузки. В одном из обзоров [20] было высказано предположение, что норадренергическая система играет разрешающую роль в АП в качестве реакции на внешний стрессовый вызов. Также высказывалось мнение о том, что гиперактивность данной системы коррелирует с повышенным уровнем агрессии [13]. Много работ по изучению роли норадреналина сосредоточены на анализе действия лекарственных средств, блокирующих β -адренорецепторы и оказывающих влияние на купирование различных проявлений агрессии [20]. Описано «двухфазное» влияние норадреналина на АП — от его усиления до снижения в зависимости от степени активации норадренергической системы [21].

Важным соединением для изучения функционирования норадренергической системы является метокси-4-гидроксифенилгликоль — основной метаболит норадреналина. Е.Ф. Соссаго и соавт. [22] обнаружили значительное снижение его уровня в плазме лиц, страдающих расстройствами личности. В то же время имеются научные данные о наличии значимой положительной корреляции между уровнем метокси-4-гидроксифенилгликоля и проявлениями АП у лиц с расстройствами личности [1], страдающих депрессией [4]. Это также согласуется с результатами других исследований, указывающих на прямую корреляцию между показателями агрессии и концентрацией норадреналина в моче у преступников, совершивших тяжкие преступления, направленные против личности [23]. Причины несоответствия этих результатов, возможно, связаны с различиями в контингенте обследованных лиц, критериях отбора респондентов.

Глутаматергическая и ГАМКергическая системы. Через несколько лет после первых исследований взаимосвязи агрессии и систем серотонина, дофамина и норадреналина группа исследователей из Йельского университета сообщили о первых свидетельствах участия ГАМКергической системы в развитии и регуляции АП [20]. По мнению ученых, баланс между глутаматергическим возбуждением и ГАМКергическим торможением в лимбической области модулирует серотонин и другие аминергические системы, а дисбаланс взаимодействия этих систем может способствовать возникновению выраженных аффективных расстройств и различных проявлений АП [24].

Глутамат (глутаминовая кислота) является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге. Глутамат сыворотки превращается в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) после прохождения гематоэнцефалического барьера, в результате чего высокий уровень глутамата в сыворотке может повышать концентрацию ГАМК в ЦНС [25]. При этом нейромедиаторная функция глутаматергической системы в большой мере определяется взаимодействием глутамата с глутаматными рецепторами (GluR), которые широко представлены в различных структурах мозга и подразделяются на метаботропные (mGluR) и ионотропные (iGluR) [26]. Из всего их разнообразия рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDAR) наиболее изучены в контексте данной проблематики и являются многообещающими мишенями для фармакологического вмешательства при лечении агрессии [20].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению роли глутамата в патофизиологических механизмах формирования психической патологии (шизофрении, аффективных, тревожных и аддитивных расстройств), лишь в немногих работах показано его влияние на возникновение АП [27]. Преимущественно такого рода информация получена в результате доклинических исследований с использованием антагонистов рецепторов NMDAR [24]. В частности, продемонстрировано, что низкие дозы антагонистов этих рецепторов, таких как дизоцилпин и фенциклидин, а также другие фармакологические препараты, обладающие аналогичным действием (кетамин и мексантин), могут усилить АП у лабораторных грызунов [24]. По данным Е. Соссаго и соавт. [27], стимуляция центральных рецепторов глутамата усиливает АП у низших млекопитающих.

При изучении взаимосвязи между функционированием глутаматергической системы и АП определяли концентрацию глутамата в различных биологических средах. Группой ученых из Чикаго [27] была выявлена значимая положительная корреляция между его концентрацией в ЦСЖ и различными проявлениями агрессии (агрессивностью, импульсивностью и импульсивной агрессией). При этом М. Gulsun и соавт. [25] обнаружили более низкие показатели глутаминовой кислоты в крови у лиц с диссоциальным расстройством личности, высказали суждения о том, что снижение уровня глутамата влияет на понижение активности ГАМКергической системы, усиливая, таким образом, проявления агрессии.

Своего рода «спутником» глутамата является ГАМК, известная как главный тормозной нейромедиатор нервной системы. Учеными высказано предположение об участии ГАМК в формировании АП [20]. Однако клинические исследования малочисленны, их результаты имеют существенные различия. Так, J.M. Bjork и соавт. [28] выявили обратную взаимосвязь между снижением уровня ГАМК и агрессивностью, установленной с помощью опросника враждебности Басса–Дарки у психически здоровых лиц. М. Gulsun и соавт. [25] обнаружили положительную корреляцию уровня ГАМК с импульсивной агрессией у лиц с диссоциальным расстройством личности. Группой американских исследователей была установлена значительная взаимосвязь между концентрацией ГАМК в ЦСЖ и проявлениями импульсивности, аутоагрессивного поведения в анамнезе у лиц с расстройствами личности [29].

Большая часть работ, направленных на изучение роли ГАМКергической системы в АП, сосредоточены на изучении рецепторов в качестве терапевтической мишени для регулирования агрессии [20]. Несмотря на результаты клинических исследований, показывающих, что аллостерические модуляторы ГАМК-рецепторов, такие как бензодиазепины, барбитураты, алкоголь, снижают АП, имеются сообщения об обратном эффекте данных веществ, что объясняется дозозависимым эффектом [30]. Имеются также сведения о том, что фармакологическая активация ГАМК-рецепторов в области дорсального ядра шва — основного месторасположения серотонинергических нейронов — играет важную роль в эскалации АП вследствие взаимодействия между ГАМКергической и серотонинергической системами [14]. Вызывает интерес следующий факт: по сравнению с метаболитами серотонина, концентрация ГАМК в ЦСЖ является более релевантным показателем центрального функционирования ГАМК-системы [13]. В целом анализ имеющихся сведений свидетельствует о необходимости дальнейших исследований информативности показателей функционирования глутаматергической системы (уровней глутамата и ГАМК) для определения вероятности АП.

Роль гормонов в агрессивном поведении

Изучение нейроэндокринных механизмов гетероагрессии преимущественно сосредоточено на оценке влияния на ее формирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, в частности таких гормонов, как тестостерон и кортизол. Участие тестостерона в регуляции поведения продемонстрировано в ряде работ, в которых установлена прямая корреляция между уровнем данного гормона и агрессивными про-

явлениями у различных категорий респондентов, включая подростков с поведенческими девиациями [31] и взрослых правонарушителей [32]. Обратная корреляция установлена у девочек-подростков [33].

По результатам изучения взаимосвязи агрессивного паттерна поведения с концентрацией предшественников тестостерона (дигидротестостерона, дигидроэпиандростерона сульфата) выявлена значимая положительная корреляция. В частности, А. Maras и соавт. [34] обнаружили, что уровни дигидротестостерона значительно выше у подростков с проявлениями агрессии по сравнению с группой контроля, при этом корреляционная связь была сильнее, чем с уровнем тестостерона. Т.Н. Dmitrieva и соавт. [35] установили более высокую концентрацию дигидроэпиандростерона сульфата (DHEAS) у мальчиков с нарушениями поведения. Метаанализ, проведенный в 2005 г., определил слабую положительную связь между показателями тестостерона и агрессией [36].

Другим аспектом изучения взаимосвязи эндокринных структур с проявлениями АП является оценка влияния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, участвующей в регуляции ответной реакции на стрессовое воздействие. Результаты ряда исследований продемонстрировали отрицательную корреляцию между уровнем кортизола и показателями общей агрессии на различных когортах лиц, в том числе у детей и подростков [32, 34]. Более того, по данным М.Г. Узбекова и соавт. [37], высокие концентрации кортизола способны подавлять синтез серотонина и серотониновых рецепторов 1-го типа.

В 2014 г. М. Ногн и соавт. [32] обнаружили значительную положительную корреляцию между уровнем тестостерона и проявлениями АП у 545 правонарушителей с расстройствами личности, однако этот эффект наблюдался только у лиц с низкой концентрацией кортизола. Данные результаты неоднократно подтверждались, вследствие чего была выдвинута гипотеза о том, что именно соотношение между уровнями тестостерона и кортизола является наиболее информативным прогностическим критерием гетероагрессии [38]. В связи с этим целесообразно остановиться на том, как функционирует данный нейробиологический механизм. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система состоит из трех уровней, где на первых двух вырабатываются лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, которые являются ответственными за выработку тестостерона в гонадах. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, также состоящей из трех уровней, в ответ на стрессовое воздействие синтезируется кортикотропин-рилизинг-гормон, способствующий высвобождению адренокортикотропного гормона гипофизом, после чего происходит стимуляция коры надпочечников, что в конечном итоге приводит к синтезу и высвобождению глюкокортикоидов (кортикостерон у грызунов и кортизол у человека) [39]. Указанные системы находятся в антагонистических отношениях по отношению друг к другу, т. е. гипоталамо-гипофизарно-гонадная система ингибирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, и наоборот. Таким образом, нейробиологический профиль взаимоотношений данных систем смещается в сторону дисбаланса с высоким уровнем тестостерона и низким — кортизола либо высоким уровнем кортизола и низким — тестостерона. Имеются убедительные сведения о том, что тестостерон

и кортизол оказывают влияние на социальную агрессию [39], однако значительная часть работ проведена на лабораторных животных.

Окситоцин и АП. В последнее время появляется все больше данных, указывающих на участие окситоцина в регуляции АП [40]. Помимо своей основной роли в стимуляции родовой деятельности и лактации, он также регулирует материнскую агрессию [41], в связи с чем растет интерес ученых к окситоцину как новой мишени для лечения агрессии [40]. Данный гормон является своего рода «просоциальным нейропептидом» и способен модулировать агрессивное и антиобщественное поведение: увеличение его уровня способствует подавлению проявлений агрессии, тогда как снижение производит противоположный эффект [40]. Снижение уровня циркулирующего в крови окситоцина вследствие повышенного метилирования ДНК гена рецептора окситоцина может приводить к нарушению межличностной эмпатии, появлению бесчувствия и жестокости [42].

Роль цитокинов в агрессивном поведении

Кроме изложенного, определенный интерес представляют сведения о взаимосвязи клеток иммунной системы с психопатологическими нарушениями [43]. Цитокины являются важным звеном, объединяющим функционирование нервной, иммунной и эндокринной систем, при этом они воздействуют на синтез и обмен норадреналина и серотонина, оказывают влияние на дофаминергические, серотонинергические, ацетилхолинергические системы, принимая, таким образом, участие в регуляции поведения [13]. Роль цитокинов при различных психических расстройствах еще не раскрыта, однако имеются убедительные доказательства того, что эти низкомолекулярные регуляторные белки могут модулировать функцию таких нейротрансмиттеров, как серотонин, дофамин и глутамат [44]. Цитокины также способны активировать кинурениновый путь, который является основным в обмене триптофана, что впоследствии приводит к истощению серотонина и дисбалансу в образовании таких нейроактивных соединений, как хинолиновая и кинуриновая кислоты, которые в свою очередь способны подавлять активность глутаматной и дофаминергической систем [45]. Более того, в ряде исследований была обнаружена прямая корреляция между уровнями медиаторов воспаления и выраженностью АП [46–48]. С этими данными согласуются результаты исследования, согласно которым прием иммунотерапии на основе цитокинов для лечения таких заболеваний, как СПИД, рак и гепатит С, способствует развитию различных проявлений АП (гнева, враждебности, раздражительности) [49]. Учитывая растущее количество данных, свидетельствующих о важной роли цитокинов и нейровоспаления в патофизиологии психических расстройств, оценка их влияния на формирование АП заслуживает дальнейшего уточнения.

Психофармакологические исследования

Актуальность рассмотренных в настоящем обзоре нейробиологических механизмов агрессии также определяется возможностью дальнейшего их применения в качестве мишеней терапевтического воздействия при подборе патогенетических стратегий лечения. Кроме того, биоло-

гические маркеры смогут служить показателями эффективности терапии и позволят прогнозировать ответ на лечение [37].

В настоящее время нет зарегистрированных препаратов со специфическим антиагрессивным действием. Тем не менее для терапии АП, как купирующей, так и продолжительной, используется целый ряд лекарственных средств. Согласно данным недавнего систематического обзора, включившего 35 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов разных нозологических групп, эффективными в терапии агрессии оказались препараты всех психофармакологических классов (нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, стабилизаторы настроения и бета-адреноблокаторы) [13]. При этом важно отметить, что в данном обзоре, как и в преобладающем большинстве работ, посвященных терапии АП, отсутствует отграничение специфического антиагрессивного эффекта от седативных и антипсихотических свойств лекарственных средств.

S.D. Lane и соавт. [50], проводившие исследования на группах психически больных с различными нозологиями (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, деменция, шизофрения), обнаружили, что рисперидон обладает антиагрессивным эффектом, и объяснили это наличием у него мощного антагонистического действия в отношении дофаминовых рецепторов 2-го типа. Существуют также исследования, указывающие на специфические свойства клозапина, проявляющиеся преимущественно у лиц, страдающих расстройствами шизофренического спектра и резистентных к назначаемой терапии [51]. При этом было отмечено, что эффект препарата не зависел от редукции психотической симптоматики и был устойчив во времени. Авторы считают, что антиагрессивное действие клозапина объясняется снижением импульсивности вследствие его высокого аффинитета к серотониновым рецепторам [51]. Сходные результаты, но в меньшем числе работ, получены для кветиапина, оланзапина [49].

В ряде работ сообщается о положительных эффектах использования лития при лечении агрессии, что объясняется его влиянием на серотониновую и норадренергическую системы, в частности, за счет увеличения синтеза серотонина и уменьшения высвобождения норэпинефрина [50]. По результатам двойного слепого контролируемого исследования сообщается, что литий достоверно снижал агрессию у лиц с психическими расстройствами по сравнению с группой получавших плацебо [50].

Имеются ограниченные данные о положительных результатах применения в качестве эффективных средств для лечения агрессии препаратов из группы антиконвульсантов, среди которых вальпроевая кислота, окскарбазепин, габапентин, топирамат, тиагабин, что, как предполагается, связано с их активирующим действием по отношению к ГАМКергической системе [50].

Таким образом, клинические данные об эффективности применяемых психофармакологических препаратов в целом согласуются с результатами нейробиологических исследований, указывающими на участие в регуляции АП серотониновой, дофаминовой, ГАМКергической, норадренергической систем.

В настоящее время активно ведется поиск лекарственных средств, обладающих специфическим антиагрессивным действием. Одной из значительных проблем, характерных для большинства фармакологических исследований, является то, что лекарственные препараты, используемые для лечения проявлений агрессии, часто не обладают рецепторной специфичностью, что затрудняет интерпретацию данных с точки зрения взаимосвязи конкретных рецепторных нейротрансмиттерных систем с проявлениями АП [49].

Заключение

Правомерной представляется необходимость применения многоаспектного подхода при изучении нейробиологической природы проявлений агрессии, поскольку в их основе могут лежать не нарушения в одной конкретной системе, но дисбаланс и сложные взаимоотношения между ними [52].

С учетом актуальности и социального значения данной научной тематики сотрудниками «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России инициирована работа по поиску маркеров АП у этой категории лиц. Имеющиеся в настоящее время предварительные результаты продемонстрировали значимую корреляцию между показателями серотонинергической, дофаминергической систем и гетероагрессивным поведением [53], что является перспективным в части объективизации оценки потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами, разработки эффективных стратегий ее предупреждения и требует дальнейшего научного анализа и разработки с увеличением численности контингента обследованных лиц.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, et al. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1979 Oct;1(2):131-9. doi: 10.1016/0165-1781(79)90053-2
2. Duke AA, Begue L, Bell R, Eisenlohr-Moul T. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2013 Sep;139(5):1148-72. doi: 10.1037/a0031544
3. Moller SE, Mortensen EL, Breum L, et al. Aggression and personality: association with amino acids and monoamine metabolites. *Psychol Med.* 1996 Mar;26(2):323-31. doi: 10.1017/s0033291700034711
4. Prochazka H, Agren H. Self-rated aggression and cerebral monoaminergic turnover. Sex differences in patients with persistent depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003 Aug;253(4):185-92. doi: 10.1007/s00406-003-0423-8
5. Коган БМ, Дроздов АЗ. Патогенетические механизмы развития депрессивных расстройств. *Системная психология и социология.* 2013;(7):46-50. [Kogan BM, Drozdov AZ. Pathogenetic mechanisms in the development of depressive disorders. *Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya.* 2013;(7):46-50 (In Russ.).]
6. Coccaro EF, Lee R. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid: reciprocal relationships with impulsive aggression in human subjects. *J Neural Transm (Vienna).* 2010 Feb;117(2):241-8. doi: 10.1007/s00702-009-0359-x

7. Soderstrom H, Blennow K, Manhem A, Forsman A. CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108(7):869-78. doi: 10.1007/s007020170036
8. Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, et al. Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectr*. 2015 Jun;20(3):295-302. doi: 10.1017/S1092852915000310
9. Hagenbeek FA, Kluff C, Hankemeier T, et al. Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016 Jul;171(5):719-32. doi: 10.1002/ajmg.b.32435
10. Comai S, Bertazzo A, Vachon J, et al. Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Oct 3;70:8-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.04.012
11. Tiihonen J, Virkkunen M, Rasanen P, et al. Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Oct;157(4):395-400. doi: 10.1007/s002130100842
12. Soderstrom H, Blennow K, Forsman A, et al. A controlled study of tryptophan and cortisol in violent offenders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Dec;111(12):1605-10. doi: 10.1007/s00702-004-0219-7
13. Manchia M, Comai S, Pinna M, et al. Biomarkers in aggression. *Adv Clin Chem*. 2019;93:169-237. doi: 10.1016/bs.acc.2019.07.004
14. Narvaez R, Martins de Almeida RM. Aggressive behavior and three neurotransmitters: dopamine, GABA, and serotonin – A review of the last 10 years. *Psychol Neurosci*. 2014 Jun;7(4):601-7. doi: 10.3922/j.psns.2014.4.20
15. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr*. 2015 Jun;20(3):254-79. doi: 10.1017/S109285291500019X
16. Giotakos O, Markianos M, Vaidakis N, et al. Aggression, impulsivity, plasma sex hormones, and biogenic amine turnover in a forensic population of rapists. *J Sex Marital Ther*. 2003 May-Jun;29(3):215-25. doi: 10.1080/00926230390155113
17. Daderman AM, Lidberg L. Relapse in violent crime in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites (5-HIAA, HVA and HMPG) in male forensic psychiatric patients convicted of murder: a 16-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Jun;106(s412):71-4. doi: 10.1034/j.1600-0447.106.s412.16.x
18. Ramirez-Bermudez J, Perez-Neri I, Montes S, et al. Imbalance between nitric oxide and dopamine may underly aggression in acute neurological patients. *Neurochem Res*. 2010 Oct;35(10):1659-65. doi: 10.1007/s11064-010-0227-y
19. Terbeck S, Savulescu J, Chesterman LP, Cowen PJ. Noradrenaline effects on social behavior, intergroup relations, and moral decisions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jul;66:54-60. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.031
20. Comai S, Tau M, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 1: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):83-94. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f8770
21. Cheng J, Xiong Z, Duffney LJ, et al. Methylphenidate exerts dose-dependent effects on glutamate receptors and behaviors. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 15;76(12):953-62. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.003
22. Coccaro EF, Lee R, McCloskey M. Norepinephrine Function in Personality Disorder: Plasma Free MHPG Correlates Inversely with Life History of Aggression. *CNS Spectrums*. 2003 Oct;8(10):731-6. doi: 10.1017/s1092852900019106
23. Chichinadze KN, Domianidze TR, Matitaishvili TT, et al. Possible relation of plasma testosterone level to aggressive behavior of male prisoners. *Bull Exp Biol Med*. 2010 Jul;149(1):7-9. doi: 10.1007/s10517-010-0861-z
24. Miczek KA, DeBold JF, Gobrogge K, et al. The Role of Neurotransmitters in Violence and Aggression. In: Sturmey P, editor. *The Wiley Handbook of Violence and Aggression*. New York; 2017. P. 1-13. doi: 10.1002/9781119057574.whbva019
25. Gulsun M, Oznur T, Aydemir E, et al. Possible relationship between amino acids, aggression and psychopathy. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(2):91-100. doi: 10.3109/13651501.2016.1144771
26. Кибитов АО, Кузнецова МН. Молекулярные механизмы алкогольной зависимости: роль глутаматных рецепторов мозга. *Вопросы наркологии*. 2019;5(176):58-98. doi: 10.47877/0234-0623_2019_5_58 [Kibitov AO, Kuznetsova MN. Molecular mechanism of alcohol addiction: the role of glutamate receptors of the brain. *Voprosy narkologii*. 2019;5(176):58-98. doi: 10.47877/0234-0623_2019_5_58 (In Russ.)].
27. Coccaro EF, Lee R, Vezina P. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2013 Sep;47(9):1247-53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.001
28. Bjork JM, Moeller FG, Kramer GL, et al. GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2001 Mar 25;101(2):131-6. doi: 10.1016/s0165-1781(01)00220-7
29. Lee R, Petty F, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid GABA concentration: relationship with impulsivity and history of suicidal behavior, but not aggression, in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):353-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.004
30. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav*. 2003 Sep;44(3):242-57. doi: 10.1016/j.yhbeh.2003.04.002
31. Yu YZ, Shi JX. Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomed Environ Sci*. 2009 Feb;22(1):44-9. doi: 10.1016/S0895-3988(09)60021-0
32. Horn M, Potvin S, Allaire JF, et al. Male inmate profiles and their biological correlates. *Can J Psychiatry*. 2014 Aug;59(8):441-9. doi: 10.1177/070674371405900807
33. Pajer K, Tabbah R, Gardner W, et al. Adrenal androgen and gonadal hormone levels in adolescent girls with conduct disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Nov;31(10):1245-56. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.09.005
34. Maras A, Laucht M, Gerdes D, et al. Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Oct;28(7):932-40. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00119-1
35. Dmitrieva TN, Oades RD, Hauffa BP, Eggers C. Dehydroepiandrosterone sulphate and corticotropin levels are high in young male patients with conduct disorder: comparisons for growth factors, thyroid and gonadal hormones. *Neuropsychobiology*. 2001;43(3):134-40. doi: 10.1159/000054881
36. Archer J, Graham-Kevan N, Davies M. Testosterone and aggression: A reanalysis of Book, Starzyk, and Quinsey's (2001) study. *Aggress Violent Behav*. 2005 Feb;10(2):241-61. doi: 10.1016/j.avb.2004.01.001
37. Узбекиков МГ, Максимова НМ, Бриллиантова ВВ и др. К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):5-14. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14 [Uzbekov MG, Maksimova NM, Brilliantova VV, et al. On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurological diseases. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2018;2(99):5-14. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14 (In Russ.)].
38. Terburg D, Morgan B, van Honk J. The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *Int J Law Psychiatry*. 2009 Jul-Aug;32(4):216-23. doi: 10.1016/j.ijlp.2009.04.008
39. Montoya ER, Terburg D, Bos PA, van Honk J. Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motiv Emot*. 2012 Mar;36(1):65-73. doi: 10.1007/s11031-011-9264-3
40. De Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and Aggression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;35:175-92. doi: 10.1007/7854_2017_13

41. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS 3rd. Vasopressin: behavioral roles of an «original» neuropeptide. *Prog Neurobiol.* 2008 Jan;84(1):1-24. doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.10.007
42. Dadds MR, Moul C, Cauchi A, et al. Methylation of the oxytocin receptor gene and oxytocin blood levels in the development of psychopathy. *Dev Psychopathol.* 2014 Feb;26(1):33-40. doi:10.1017/S0954579413000497
43. Иванова ГП, Горобец Л.Н. Современные представления об особенностях клинико-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть 2. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2011;21(1):68-75. [Ivanova GP, Gorobets LN. Modern views on clinical psychopathological and immuno-endocrine interactions in autoimmune thyroiditis. Part II. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya.* 2011;21(1):68-75 (In Russ.)].
44. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013 Apr;30(4):297-306. doi: 10.1002/da.22084
45. Шилов ЮЕ. Новые методы определения метаболитов триптофана в тромбоцитах и плазме крови человека для лабораторной диагностики депрессивных расстройств: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва; 2014. 26 с. [Shilov YuE. *Novye metody opredeleniya metabolitov triptofana v trombotsitakh i plazme krovi cheloveka dlya laboratornoi diagnostiki depressivnykh rasstroystv: Avtoref. dis. kand. biol. nauk* [New methods for the determination of tryptophan metabolites in human platelets and blood plasma for laboratory diagnostics of depressive disorders: Abstract. dis. ... cand. biol. nauk]. Moscow; 2014. 26 p. (In Russ.)].
46. Coccaro EF. Association of C-reactive protein elevation with trait aggression and hostility in personality disordered subjects: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2006 Aug;40(5):460-5. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.04.005
47. Holtmann M, Poustka L, Zepf FD, et al. Severe affective and behavioral dysregulation in youths is associated with a proinflammatory state. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2013 Nov;41(6):393-9. doi: 10.1024/1422-4917/a000255
48. Marsland AL, Prather AA, Petersen KL, et al. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain Behav Immun.* 2008 Jul;22(5):753-61. doi: 10.1016/j.bbi.2007.11.008
49. Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS. The neurobiological bases for development of pharmacological treatments of aggressive disorders. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2007;5(2):135-47. doi: 10.2174/157015907780866929
50. Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin.* 2011 Feb;29(1):49-64. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.006
51. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012 Oct;15(9):1351-71. doi: 10.1017/S146114571100201X
52. Trifu SC, Tudor A, Radulescu I. Aggressive behavior in psychiatric patients in relation to hormonal imbalance (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Oct;20(4):3483-7. doi: 10.3892/etm.2020.8974
53. Макушкина ОА, Гурина ОИ, Вяткина АИ. Изучение уровня серотонина, дофамина и показателей гормонального профиля у лиц с психическими расстройствами с агрессивным противоправным поведением. *Российский психиатрический журнал.* 2020;(2):46-54. doi: 10.24411/1560-957X-2020-10206 [Makushkina OA, Gurina OI, Vyatkina AI. Study of serotonin, dopamine and hormone profile indicators in individuals with mental disorders with aggressive illegal behavior. *Rossiyskiy psikhia-tricheskiy zhurnal = Russian Journal of Psychiatry.* 2020;(2):46-54. doi: 10.24411/1560-957X-2020-10206 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.05.2021/28.06.2021/30.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, бюджетная тема «Клинико-нейрохимические предикторы агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами». Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution «V.P. Serbskii National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology», Ministry of Health of Russia, budget theme: «Clinical and neurochemical predictors of aggressive behavior in people with severe mental disorders». 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.

Макушкина О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>

Гурина О.И. <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>

Голенкова В.А. <https://orcid.org/0000-0003-4617-1916>

Современные подходы к терапии фибромиалгии

Насонова Т.И., Мухаметзянова А.Х., Табеева Г.Р., Черноусов П.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Фибромиалгия (ФМ) встречается у 5–12% пациентов, но относительно редко диагностируется, поэтому большинство пациентов не получают эффективного лечения. В обзоре анализируются лекарственные и нелекарственные методы терапии ФМ. Отмечается, что в качестве лекарственных средств наиболее эффективны антидепрессанты (дулоксетин, милнаципран, амитриптилин) и противосудорожные средства (прегабалин, габапентин). Из нелекарственных методов терапии показана эффективность когнитивно-поведенческой терапии, майндфулнесс (терапии осознанности), кинезотерапии и биологической обратной связи. При ведении пациентов с ФМ комбинация немедикаментозных методов и лекарственных средств позволяет уменьшить боль и повысить качество жизни.

Ключевые слова: фибромиалгия; хронический распространенный болевой синдром; антидепрессанты; Дулоксетин Канон; антиконвульсанты; Габапентин Канон; Прегабалин Канон; психологические методы лечения.

Контакты: Татьяна Игоревна Насонова; tatiana.martova@yandex.ru

Для ссылки: Насонова ТИ, Мухаметзянова АХ, Табеева ГР, Черноусов ПА. Современные подходы к терапии фибромиалгии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-83-89

Modern approaches to the treatment of fibromyalgia

Nasonova T.I., Mukhametzyanova A.Kh., Tabeyeva G.R., Chernousov P.A.

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

Fibromyalgia (FM) occurs in 5–12% of patients but is relatively rarely diagnosed, so most patients do not receive adequate treatment. The review analyses pharmacological and non-pharmacological methods of FM treatment. Data suggests that antidepressants (duloxetine, milnacipran, amitriptyline) and antiepileptics (pregabalin, gabapentin) are most effective. Among non-pharmacological methods, the effectiveness of cognitive-behavioral and mindfulness therapy, kinesiotherapy, and biofeedback has been shown. In the management of patients with FM, a combination of non-pharmacological methods and medications can reduce pain and improve the quality of life.

Keywords: fibromyalgia; chronic widespread pain syndrome; antidepressants; Duloxetine Canon; anticonvulsants; Gabapentin Canon; Pregabalin Canon; psychological methods of treatment.

Contact: Tatiana Igorevna Nasonova; tatiana.martova@yandex.ru

For reference: Nasonova TI, Mukhametzyanova AKh, Tabeyeva GR, Chernousov PA. Modern approaches to the treatment of fibromyalgia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-83-89

Фибромиалгия (ФМ) — хроническое заболевание, при котором распространенный болевой синдром сочетается с усталостью, бессонницей, утренней скованностью, депрессией, беспокойством и когнитивными проблемами (трудности с концентрацией внимания, проблемы с памятью). Пациенты с ФМ встречаются в практике врачей разных специальностей: неврологов, ревматологов, психиатров, врачей общей практики. В связи с низкой осведомленностью специалистов об этом диагнозе зачастую пациенты на протяжении нескольких лет не получают эффективного лечения. В течение этого времени пациенты проходят ряд инструментальных и лабораторных исследований, хотя в современных рекомендациях по диагностике ФМ делается акцент на то, что диагноз ФМ может быть поставлен уже на основании жалоб, анамнеза и осмотра пациента [1].

По данным современной литературы, ФМ является разновидностью ноципластической боли, которая характеризуется изменением ноцицепции без признаков реального нарушения целостности тканей и повреждения в соматосенсорной системе [1].

К развитию ФМ предрасполагают следующие факторы: гены *SLC6A4*, *TRPV2*, *MYT1L*, *NRXN3*, *GCH1*; полиморфизмы генов МАО-А и МАО-В; снижение активности катехол-О-метилтрансферазы; эпигенетические изменения: гипометилирование структуры ДНК в генах, участвующих в ответе на стресс [2]. Кроме того, дисбаланс биогенных аминов (серотонин, дофамин, норадреналин) в головном мозге, негативные жизненные события и физические травмы также могут приводить к развитию ФМ. По мнению некоторых авторов, психические нарушения служат факторами риска развития ФМ; по данным других, ФМ сама может

приводить к развитию психопатологии. Однако точный этиопатогенез ФМ до сих пор остается неизвестным [2].

Распространенность ФМ в популяции варьирует от 5 до 12% и увеличивается с возрастом, достигая пика в 50–59 лет и затем снижаясь в самых старших возрастных группах (80 лет и старше); средний возраст дебюта составляет от 30 до 50 лет [3]. В России в рамках диссертационной работы О.Н. Стороженко была оценена распространенность синдрома ФМ в популяции жителей Екатеринбурга, которая составила 4,2% [4].

В соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1990 г. соотношение женщин и мужчин составило 13,7:1, тогда как в соответствии с критериями ACR 2010 г. — 4,8:1, а с критериями 2011 г. — 2,3:1. Более высокая частота ФМ у женщин может быть связана с тем, что они более чувствительны к пальпации болезненных «тендерных» точек [5].

Несмотря на то что диагноз ФМ ставится на основании клинической картины, ведутся исследования, в которых авторы предпринимают попытки объективизировать данное заболевание. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с ФМ выявляются изменения серого вещества в верхней височной извилине, зрительном бугре, миндалине, базальных ганглиях, мозжечке, поясной коре, хвостом ядра. При функциональной МРТ (фМРТ) головного мозга отмечается увеличение мозговой активности в мозжечке, префронтальной коре, передней поясной коре, зрительном бугре, соматосенсорной коре, островке [6].

Важным шагом в диагностике данного заболевания стало внедрение новых критериев, в том числе критериев Таксономии боли Американского общества по изучению боли (The ACTTION-American Pain Society Pain Taxonomy, AAPT) 2018 г., в соответствии с которыми для постановки диагноза достаточно наличия хронического распространенного болевого синдрома (шесть зон из девяти) в сочетании с усталостью и нарушениями сна, а не определения триггерных точек при пальпации [1].

В настоящее время подход к терапии ФМ вызывает вопросы у специалистов. По сравнению с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2007 г., в рекомендациях 2017 г., несмотря на увеличение объема данных исследований, обобщенных в метаанализах, существенных изменений в подходе к ведению пациентов с ФМ предложено не было. Единственным значимым отличием является то, что нефармакологическое лечение стало терапией первой линии, а затем, при отсутствии эффекта от нее, предлагается подбор индивидуальной терапии, которая может включать в том числе и фармакотерапию [7].

При написании данного обзора группой авторов были использованы систематические обзоры и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) на основе электронных ресурсов: MEDLINE, PubMed, Scopus, Clinicaltrials.gov, Cochrane Library и PsycINFO с 2000 по 2020 г.

Фармакологические методы лечения боли при фибромиалгии

Дулоксетин, милнаципран и прегабалин — три препарата, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (U. S. Food and Drug Administration,

FDA) для лечения ФМ в США [8], однако, по данным РКИ и систематических обзоров, при лечении ФМ возможно эффективное использование и других препаратов (например, антиконвульсанта габапентина или антидепрессанта амитриптилина). При первичном обращении пациента для фармакологического лечения ФМ предлагается использовать монотерапию с постепенным повышением дозы препарата. При неэффективности лекарственного средства в течение 1–3 мес или появлении побочных эффектов рекомендуется его замена на другой препарат. При недостаточной эффективности предлагается использование комбинированной терапии.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА). FDA не рекомендует использовать ТЦА для лечения ФМ, однако они оказываются эффективными у пациентов с ФМ. Необходимо начинать терапию с низкой дозы трициклического препарата (например, 10 мг амитриптилина) за 1–3 ч до сна и постепенно наращивать дозу. Дозу можно увеличивать на 5 мг не чаще чем раз в 2 нед. Считается, что не стоит превышать дозу 75 мг у пациентов без признаков депрессии. При достижении эффективной дозы у пациентов, реагирующих на лечение амитриптилином, стоит продолжать лечение как минимум в течение 12 мес. По данным нескольких РКИ, у 25–45% пациентов, получавших ТЦА, наступает клинически значимое улучшение, по сравнению с 0–20% пациентов из группы контроля [9–14]. Однако применение ТЦА ограничено тем, что со временем у некоторых пациентов их эффективность может снижаться. При приеме ТЦА относительно часто возникают побочные эффекты. Кроме того, большинство исследований с использованием ТЦА при ФМ длились менее 3 мес, что не позволяет в полной мере судить об их эффективности [12, 15].

Систематический обзор 2011 г. [16] показал, что при ФМ амитриптилин эффективен в отношении снижения боли, улучшения ночного сна и уменьшения усталости. По данным систематического обзора 2015 г. [17], при лечении ФМ могут применяться низкие дозы амитриптилина перед сном. Однако, с учетом возможного наличия противопоказаний к приему амитриптилина, развития выраженных побочных эффектов, пациенту могут быть предложены эффективные препараты, одобренные FDA и имеющие более высокий уровень переносимости из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

СИОЗСН. Препараты выбора при ФМ — СИОЗСН: дулоксетин (Дулоксетин Канон) или милнаципран. Дулоксетин (Дулоксетин Канон) эффективен у пациентов с болевым синдромом, ассоциированным с ФМ, как при наличии депрессии, так и без нее.

Метаанализ, в котором оценивалась эффективность дулоксетина, прегабалина и милнаципрана, показал, что все три препарата превосходят плацебо в снижении болевого синдрома, а дулоксетин и прегабалин превосходят милнаципран [18]. Однако были выявлены и более частые побочные эффекты, которые стоит учитывать при назначении данных препаратов: головная боль и тошнота часто встречались при приеме дулоксетина и милнаципрана, диарея — при использовании дулоксетина, когнитивные нарушения и увеличение массы тела — при приеме прегабалина. Исходя из результатов систематического обзора 2013 г. [19], дулоксетин и милнаципран имели преимущество перед плацебо в отношении уменьшения интенсивности болевого синдрома. Обновленный систематиче-

ский обзор 2018 г. [20] показал аналогичные результаты. Дулоксетин и милнаципран продемонстрировали свою пользу в многочисленных РКИ, в то время как данные об эффективности венлафаксина ограничены [16, 21–27].

Дулоксетин (Дулоксетин Канон) следует принимать вне зависимости от приема пищи. Обычная начальная доза у пациентов с ФМ составляет 30 мг/сут, постепенно ее увеличивают до 60 мг/сут. Однако в 12-недельном исследовании дулоксетина в суточной дозе 30 мг не выявлено значимого уменьшения боли у пациентов с ФМ по сравнению с плацебо [28]. Эффективность дулоксетина у пациентов с ФМ была продемонстрирована в двух многоцентровых исследованиях продолжительностью 12 нед [21, 22]. В одном из них интенсивность боли у пациентов, получавших дулоксетин (60 мг 1 или 2 раза в день), была снижена на 30% по сравнению с группой плацебо [22].

В систематическом обзоре 2014 г. (6 РКИ, 2249 пациентов) [29] дулоксетин в дозе 60 мг значительно чаще, чем плацебо, уменьшал боль по крайней мере на 50% в течение 12 и 28 нед приема. Долгосрочный положительный эффект применения дулоксетина в суточной дозе 60 либо 120 мг был продемонстрирован в РКИ длительностью 6 мес (520 пациентов) [23]. Терапевтический эффект наблюдается у большинства пациентов, получающих дулоксетин в течение 1 года. Исследование, проведенное в Японии [30], показало, что дулоксетин был безопасен при применении в течение 1 года.

Милнаципран является альтернативой дулоксетину у пациентов, имеющих, в дополнение к боли, выраженную усталость. Однако большинство врачей склоняются к использованию милнаципрана лишь при неэффективности дулоксетина. Начальная доза милнаципрана составляет 12,5 мг каждое утро, по мере переносимости дозу постепенно увеличивают до 50 мг 2 раза в день; некоторым пациентам может потребоваться до 100 мг 2 раза в день. В РКИ [31], включавшем 1196 пациентов, более чем 30-процентное улучшение комбинированного показателя (интенсивность боли, глобального статуса пациента и функционального статуса) после 15 нед лечения отмечено среди тех, кто получал милнаципран в любой дозе (100 или 200 мг/сут), в отличие от группы плацебо. Боль, о которой сообщали пациенты, снизилась по сравнению с исходным уровнем (по 100-балльной шкале) в большей степени у пациентов, получавших милнаципран, чем у получавших плацебо. Однако и побочные эффекты, приводящие к прекращению приема исследуемого препарата, чаще встречались у пациентов, получавших милнаципран, по сравнению с группой плацебо (19–24% против 9,5% соответственно). По результатам РКИ [32], в которое вошли 888 пациентов, отмечалась большая эффективность милнаципрана, чем плацебо, в отношении облегчения боли, улучшения самочувствия и функционального статуса.

Эффективность венлафаксина при ФМ полностью не доказана [33].

Антиконвульсанты. Габапентин (Габапентин Канон) и прегабалин (Прегабалин Канон) широко используются для лечения ФМ и других состояний, вызывающих хроническую боль. С них начинают терапию у пациентов с выраженными нарушениями сна, имеются убедительные доказательства их эффективности при ФМ [34, 35]. Продemonстрирована прямая корреляция между приемом антиконвульсантов, снижением интенсивности боли и положительными изменениями в пределах заднего островка при фМРТ

и обычной МРТ по сравнению с контрольной группой [36]. Эффективность этих препаратов была подтверждена в мета-анализе пяти РКИ, включавших 2918 пациентов с ФМ [37]. По сравнению с плацебо, антиконвульсанты значительно уменьшали боль, улучшали качество жизни и ночной сон.

Габапентин (Габапентин Канон) в начале терапии используется в дозе 300 мг перед сном, терапевтическая доза составляет от 1200 до 2400 мг/сут (обычно доза делится на три приема). Эффективность и безопасность габапентина при ФМ оценивались в РКИ в течение 12 нед. Основная группа пациентов получала габапентин (от 1200 до 2400 мг/сут). Большая доля пациентов, получавших габапентин, отметили снижение болевого синдрома как минимум на 30%. Габапентин имел хорошую переносимость, хотя головокружение, седативное действие и увеличение массы тела чаще отмечались в группе габапентина, чем у получавших плацебо [38]. В дальнейшем необходимы дополнительные РКИ с применением габапентина у пациентов с ФМ для подтверждения полученных результатов [39].

В систематическом обзоре, включающем 37 исследований (5633 участника), оценивалась эффективность габапентина при хронических болевых синдромах. Положительным результатом считалось снижение интенсивности боли на 50% и более. Результаты обзора показали, что габапентин значительно снижал интенсивность болевого синдрома по сравнению с плацебо. Снижение интенсивности болевого синдрома на 50% коррелировало с улучшением качества жизни, ночного сна и работоспособности, а также с уменьшением выраженности усталости и депрессии. Были зарегистрированы следующие незначительные побочные эффекты: головокружение, сонливость, периферические отеки и нарушения походки. Не отмечено очевидной разницы между стандартными препаратами габапентина и препаратами с пролонгированным действием. Серьезные побочные эффекты (3%) встречались не чаще, чем при применении плацебо. Только 11% пациентов вынуждены были прекратить прием препарата из-за побочных эффектов [40]. Таким образом, во многих работах подтверждается эффективность использования габапентина у пациентов с ФМ, особенно при наличии невропатического компонента боли [34, 41, 42].

Прегабалин (Прегабалин Канон) можно использовать у пациентов с ФМ с нарушениями сна. Однако в нашей стране его назначение ограничено в связи с введением предметно-количественного учета данного препарата. Начальная доза прегабалина (Прегабалина Канон) – 25 или 50 мг. Для некоторых пациентов эффективной может быть доза от 150 до 300 мг/сут, в то время как другим требуется дальнейшее ее повышение до 450 мг/сут.

По данным метаанализа 2009 г. [34], прегабалин снижал интенсивность боли на 30% и более. Однако у 25% пациентов наблюдались выраженные побочные эффекты: головокружение, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела и периферические отеки, которые возникали независимо от дозы и приводили к отказу от лечения. Метаанализ 2013 г. [42], включавший пять РКИ, показал, что снижение выраженности боли на 50% и более чаще достигалось при приеме прегабалина, чем плацебо. Но систематический обзор 2016 г. [43] показал, что прегабалин в дозе от 300 до 600 мг приводил к значительному снижению интенсивности боли в течение 3–6 мес лишь у небольшого числа пациентов с ФМ по сравнению с контрольной группой.

Анальгетики. Нет доказательств того, что ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты эффективны при ФМ, хотя их часто назначают в качестве начальной терапии в дополнение к антидепрессанту или антиконвульсанту [44]. Не наблюдается положительного эффекта от применения опиоидных анальгетиков. Более того, использование опиоидов может быть связано с риском физического привыкания [45].

Немедикаментозные методы лечения фибромиалгии

Психологические методы представляют одно из ведущих направлений терапии при ФМ [46]. EULAR предлагает использовать когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), терапию снижения стресса на основе осознанности (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR), иглорефлексотерапию и не рекомендует биологическую обратную связь (БОС) и гипнотерапию [7]. Немецкие эксперты рекомендуют КПТ, гипнотерапию и БОС и не рекомендуют MBSR (при использовании в качестве монотерапии) [47].

Когнитивно-поведенческая терапия. КПТ представляет собой систематизированный метод, в котором применяются когнитивные (когнитивная перестройка) и поведенческие (поведенческий эксперимент) техники, нацеленные на решение проблемы [48]. По данным систематического обзора (29 РКИ, 2509 человек) [49], в котором среднее количество сеансов составило 10 (от 6 до 60), группа КПТ превосходила контрольную группу в отношении облегчения боли на 50%, улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, на 20%, а также характеризовалась улучшением плохого настроения, снижением инвалидизации и усталости.

Терапия осознанности (майндфулнесс). Программы осознанности — MBSR и основанная на осознанности когнитивная терапия (Mindfulness-based Cognitive Therapy, MBCT) — обычно проводятся в формате восьми групповых сессий продолжительностью 2–2,5 ч и включают в себя домашнюю работу длительностью не менее 45 мин в день. Они включают следующие техники: сканирование тела, медитацию и практику осознанного движения [50, 51].

Терапия принятия и ответственности (ТПО) может проводиться в формате группового или индивидуального лечения. Данная программа сосредоточена на таких когнитивных навыках, как способность участников распознавать ценности в различных сферах жизни, определять достижимые цели, воплощающие эти ценности, и планировать будущее на основе поставленных целей [50].

Ранее проведенный систематический обзор и метаанализ [49] показал, что КПТ, MBCT и ТПО снижают такие ключевые симптомы, как боль, плохое настроение, инвалидизация и усталость, более чем на 50%. Другой систематический обзор и метаанализ (6 РКИ, 674 пациента) [52] продемонстрировал, что MBSR улучшает качество жизни пациентов с ФМ, а также снижает интенсивность боли по сравнению с группами обычного лечения и активного контроля в конце лечения, однако статистически значимых различий в отношении депрессии и усталости в конце лечения и при длительном наблюдении, а также интенсивности боли при последующем наблюдении выявлено не было. Кроме того, систематический обзор (9 РКИ, 750 пациентов) [50], посвященный эффективности вмешательств, основанных на принятии и осознанности, показал незначительные или

умеренные результаты в отношении уменьшения боли, тревоги, улучшения качества сна и качества жизни по сравнению с контрольной группой.

Стоит отметить, что в связи с высокими показателями безработицы, отпусков по болезни, требований о выплате пособий по нетрудоспособности, пропусков работы и затрат на одного пациента существует потребность в оптимизации методов лечения ФМ. Результаты недавно проведенного 12-месячного РКИ [53] подтверждают экономическую целесообразность использования MBSR в качестве дополнения к фармакотерапии.

Лечебная гимнастика (кинезитерапия). Кинезитерапия направлена на профилактику развития болезни, восстановление или поддержание силы, аэробной устойчивости, подвижности, гибкости, координации, баланса и функциональных способностей организма. Методы, используемые в лечебной гимнастике, включают аэробные упражнения, упражнения на растяжку, укрепление мышц, координацию, коррекцию нарушений осанки, техники релаксации и тренировки походки. Систематический обзор и метаанализ (14 РКИ, 715 пациентов) [54], посвященный эффективности физических упражнений при лечении ФМ, продемонстрировал ряд положительных эффектов: уменьшение боли и тяжести заболевания, улучшение качества жизни пациентов, уменьшение симптомов депрессии. По данным другого систематического обзора и метаанализа (17 РКИ, 1003 участника), физические упражнения оказывали умеренное воздействие на снижение усталости и незначительное влияние на улучшение качества сна. Было отмечено, что медитативные упражнения (йога, тай-чи) улучшают качество сна [55].

Биологическая обратная связь. БОС как терапевтическое воздействие представляет собой процедуру, в ходе которой пациенту посредством обратной связи, организованной преимущественно с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) или электромиографии (ЭМГ), предъявляется информация о состоянии и изменении тех или иных собственных физиологических процессов, что позволяет проводить их коррекцию. В систематическом обзоре (7 РКИ, 321 пациент) [56] ЭЭГ- и ЭМГ-БОС показала клинически значимое снижение интенсивности боли по сравнению с группой контроля. Однако при этом не наблюдалось статистически значимого снижения депрессии и усталости по сравнению с контрольной группой. При последующем наблюдении (4–24 мес) не было обнаружено статистически значимых различий между группой БОС и контрольной группой в отношении интенсивности боли, подавленного настроения и усталости. РКИ [57], результаты которого были опубликованы после систематического обзора, не выявило преимуществ ЭМГ-БОС в отношении боли, депрессивного настроения и инвалидизации в конце терапии и через 3 мес наблюдения.

Иглорефлексотерапия. Систематический обзор и метаанализ (8 РКИ, 561 участник) [58], в котором сравнивалась эффективность иглорефлексотерапии и ее имитации, выявил кратковременную эффективность иглорефлексотерапии в отношении уменьшения боли. Иглорефлексотерапия улучшала качество сна и общее состояние, но не влияла на выраженность астении. В пяти исследованиях сообщалось о возникновении нежелательных явлений, таких как местный отек, легкие кровоподтеки, болезненность в местах введения иглы, усталость и головная боль.

Заключение

Несмотря на достигнутые успехи в изучении проблемы, ведение пациентов с ФМ остается трудной задачей клинической практики. ФМ значительно снижает качество жизни пациентов и негативно влияет на когнитивные процессы, межличностные отношения и повседневную деятельность. К сожалению, диагностика этого заболевания по-прежнему остается неудовлетворительной. Большинство пациентов с ФМ не получают эффективного лечения, что приводит к стойкой потере работоспособности.

Ведение пациентов с ФМ предполагает необходимость мультидисциплинарного подхода. Врачам необходимо проводить образовательную беседу о характере заболевания, доброкачественном его течении, однако при этом разъяснять, что для подбора эффективного лечения может потребоваться несколько месяцев. У многих пациентов лишь комбинированное применение немедикаментозных методов (психотерапия, кинезитерапия) и лекарственных средств уменьшает интенсивность болевого синдрома и повышает качество жизни [59].

Из всех лекарственных средств, доказавших свою эффективность при лечении ФМ, препаратами, обладающими хорошим профилем безопасности и доступными для пациентов, являются антидепрессант дулоксетин (Дулоксетин Канон), а также антиконвульсанты габапентин (Габапентин Канон) и прегабалин (Прегабалин Канон). У пациентов с ФМ следует постепенно повышать дозы препаратов, чтобы минимизировать риск возникновения побочных эффектов и повысить комплаентность.

Дулоксетин Канон выпускается в виде капсул 30 мг в упаковке по 14 штук и 60 мг по 28 штук. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с ФМ составляет 30 мг 1 раз в день вне зависимости от приема пищи с дальнейшим повышением до терапевтической дозы — 60 мг. При необходимости дозу препарата можно повысить до максимальной — 120 мг. Наличие капсул 30 и 60 мг делает возможным также постепенное снижение дозы Дулоксетина Канон по окончании курса лечения во избежание синдрома отмены. По результатам рандомизированного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата

Дулоксетин Канон 60 мг и оригинального препарата не было выявлено статистически значимых различий [60].

Форма производства препарата Габапентин Канон — капсулы 300 мг по 50 и 100 штук в упаковке. У некоторых пациентов в стационарных условиях под контролем врача лечение препаратом Габапентин Канон можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза в сутки). Однако у большинства амбулаторных пациентов с ФМ дозу стоит наращивать постепенно до 900 мг/сут в течение первых 3 дней по следующей схеме: 1-й день — 300 мг препарата 1 раз в сутки; 2-й день — по 300 мг 2 раза в сутки; 3-й день — по 300 мг 3 раза в сутки. При необходимости, для получения более выраженного эффекта, дозу можно увеличить до максимальной — 3600 мг/сут.

Прегабалин Канон выпускается в виде капсул в дозировке 50, 75, 150, 200, 300 мг в различных расфасовках. Лечение препаратом Прегабалин Канон начинают с дозы 150 мг/сут, разделенной на два или три приема, это становится возможным с учетом наличия препарата Прегабалин Канон в дозе 50 и 75 мг. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта дозу увеличивают до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут. В соответствии с полученными результатами рандомизированного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Прегабалин Канон 300 мг и оригинального препарата статистически достоверных различий выявлено не было [61].

Для усиления противоболевого эффекта, улучшения качества жизни пациента, сна и настроения дулоксетин (Дулоксетин Канон) можно использовать в комбинации с одним из антиконвульсантов: габапентином (Габапентин Канон) или прегабалином (Прегабалин Канон).

Несмотря на увеличение числа РКИ и систематических обзоров, посвященных методам лечения ФМ, до сих пор нет общих критериев и шкал, по которым проводилась бы оценка эффективности лечения (не только снижения интенсивности болевого синдрома, но и улучшения функционального статуса, качества жизни).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611–28. doi: 10.1016/j.jpain.2018.10.008
2. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, et al. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(6):808–20. doi: 10.1002/acr.20328
3. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: Sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22(1):151–6. doi: 10.1002/art.1780380104
4. Стороженко ОН. Распространенность и факторы риска синдромов фибромиалгии и хронической генерализованной боли в популяции г. Екатеринбурга: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 171 с. Доступно по ссылке: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004060836/ [Storozhenko ON. *Rasprostranennost' i faktory riska sindromov fibromialgii i khronicheskoy generalizovannoy boli v populyatsii g. Yekaterinburga: Diss. ... kand. med. nauk* [Prevalence and risk factors for fibromyalgia syndromes and chronic generalized pain in the population of Yekaterinburg: Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2004. 171 p. Available from: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004060836 (In Russ.)].
5. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):568–75. doi: 10.1002/art.38905
6. Sawaddiruk P, Paiboonworachai S, Chattipakorn N, et al. Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. *J Clin Neurosci*. 2017 Apr;38:13–22. doi: 10.1016/j.jocn.2016.12.014. Epub 2017 Jan 10.
7. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(2):318–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724
8. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547–55. doi: 10.1001/jama.2014.3266
9. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1986;29(11):1371–7. doi: 10.1002/art.1780291110

10. Carette S, McCain GA, Bell DA, et al. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1986;29(5):655-9. doi: 10.1002/art.1780290510
11. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, et al. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum.* 1988;31(12):1535-42. doi: 10.1002/art.1780311210
12. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):9-13. doi: 10.1002/art.20076
13. Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics.* 2000;41(2):104-13. doi: 10.1176/appi.psy.41.2.104
14. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15(9):659-66. doi: 10.1046/j.1525-1497.2000.06279.x
15. Üceyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1279-98. doi: 10.1002/art.24000
16. Häuser W, Petzke F, Üceyler N, et al. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Mar;50(3):532-43. doi: 10.1093/rheumatology/keq354. Epub 2010 Nov 14.
17. Rico-Villademoros F, Slim M, Calandre EP. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Exp Rev Neurother.* 2015;15(10):1123-50. doi: 10.1586/14737175.2015.1091726. Epub 2015 Sep 22.
18. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2010;11(6):505-21. doi: 10.1016/j.jpain.2010.01.002. Epub 2010 Apr 24.
19. Häuser W, Urrutia G, Tort S, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD010292. doi: 10.1002/14651858.cd010292
20. Welsch P, Üceyler N, Klose P, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 28;2(2):CD010292. doi: 10.1002/14651858.cd010292.pub2
21. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2974-84. doi: 10.1002/art.20485
22. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005;119(1-3):5-15. doi: 10.1016/j.pain.2005.06.031
23. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain.* 2008;136(3):432-44. doi: 10.1016/j.pain.2008.02.024
24. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, et al. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(S1):S27-S35. doi: 10.1002/hup.622
25. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005;32(10):1975-85.
26. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, et al. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):851-9. doi: 10.3899/jrheum.090884. Epub 2010 Feb 15.
27. Arnold LM, Gendreau RM, Palmer RH, et al. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2745-56. doi: 10.1002/art.27559
28. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain.* Nov-Dec 2012;28(9):775-81. doi: 10.1097/ajp.0b013e3182510295
29. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 3;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.cd007115.pub3
30. Murakami M, Osada K, Ichibayashi H, et al. An open-label, long-term, phase III extension trial of duloxetine in Japanese patients with fibromyalgia. *Mod Rheumatol.* 2017;27(4):688-95. doi: 10.1080/14397595.2016.1245237. Epub 2016 Oct 31..
31. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, et al. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther.* 2008;30(11):1988-2004. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.11.009
32. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):398-409. doi: 10.3899/jrheum.080734
33. Sayar K, Aksu G, Ak I, et al. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(11):1561-5. doi: 10.1345/aph.1d112
34. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 11;2013(11):CD010567. doi: 10.1002/14651858.cd010567
35. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA.* 2014;312(2):182. doi: 10.1001/jama.2014.6336
36. Puu T, Kairys AE, Pauer L, et al. Association of Alterations in Gray Matter Volume With Reduced Evoked-Pain Connectivity Following Short-Term Administration of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2016;68(6):1511-21. doi: 10.1002/art.39600
37. Häuser W, Bernardy K, Üceyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2009;145(1):69-81. doi: 10.1016/j.pain.2009.05.014. Epub 2009 Jun 17.
38. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1336-44. doi: 10.1002/art.22457
39. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, et al. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 3;(1):CD012188. doi: 10.1002/14651858.cd012188.pub2
40. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 27;2014(4):CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3
41. Andrew R, Derry S, Taylor RS, et al. The Costs and Consequences of Adequately Managed Chronic Non-Cancer Pain and Chronic Neuropathic Pain. *Pain Pract.* 2014 Jan;14(1):79-94. doi: 10.1111/papr.12050. Epub 2013 Mar 6.
42. Üceyler N, Sommer C, Walitt B, et al. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 16;(10):CD010782. doi: 10.1002/14651858.cd010782
43. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 29;9(9):CD011790. doi: 10.1002/14651858.cd011790.pub2
44. Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 27;3(3):CD012332. doi: 10.1002/14651858.cd012332.pub2
45. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, et al. Opioid Use in Fibromyalgia: A Cautionary Tale. *Mayo Clinic Proc.* 2016;91(5):640-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.002. Epub 2016 Mar 11.

46. Häuser W, Jones G. Psychological therapies for chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101416. doi: 10.1016/j.berh.2019.05.001
47. Köllner V, Bernardy K, Greiner W, et al. Psychotherapy and psychological procedures: updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles. *Schmerz*. 2017;31(3):266-73. doi: 10.1007/s00482-017-0204-3
48. Beck JS. Cognitive behavior therapy: basics and beyond. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2011.
49. Bernardy K, Klose P, Welsch P, et al. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2018;22(2):242-60. doi: 10.1002/ejp.1121
50. Haugmark T, Hagen KB, Smedslund G, Zangi HA. Mindfulness- and acceptance-based interventions for patients with fibromyalgia – A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2019 Sep 3;14(9):e0221897. doi: 10.1371/journal.pone.0221897. eCollection 2019.
51. Greeson J, Eisenlohr-Moul T. Chapter 12. Mindfulness-Based Stress Reduction for Chronic Pain. In: Baer RA, ed. *Practical Resources for the Mental Health Professional, Mindfulness-Based Treatment Approaches*. 2nd ed. Academic Press; 2014. P. 269-92. doi: 10.1016/b978-0-12-416031-6.00012-8
52. Lauche R, Cramer H, Dobos G, et al. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome (Provisional abstract). *J Psychosom Res*. 2013 Dec;75(6):500-10. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.10.010. Epub 2013 Oct 26.
53. Perez-Aranda A, D'Amico F, Feliu-Soler A, et al. Cost-Utility of Mindfulness-Based Stress Reduction for Fibromyalgia versus a Multicomponent Intervention and Usual Care: A 12-Month Randomized Controlled Trial (EUDAIMON Study). *J Clin Med*. 2019;8(7):1068. doi: 10.3390/jcm8071068
54. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, et al. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed Res Int*. 2017;2017:1-14. doi: 10.1155/2017/2356346
55. Estevez-Lopez F, Maestre-Cascales C, Russell D, et al. Effectiveness of exercise on fatigue and sleep quality in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Apr;102(4):752-61. doi: 10.1016/j.apmr.2020.06.019. Epub 2020 Jul 25.
56. Glombiewski JA, Bernardy K, Häuser W. Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:962741. doi: 10.1155/2013/962741. Epub 2013 Sep 3.
57. Baumüller E, Winkelmann A, Irnich D, et al. Electromyogram biofeedback in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Complement Med Res*. 2017;24(1):33-9. doi: 10.1159/000454692
58. Kim J, Kim SR, Lee H, Nam DH. Comparing Verum and Sham Acupuncture in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Aug 25;2019:8757685. doi: 10.1155/2019/8757685. eCollection 2019.
59. Galvez-Sanchez CM, Duschek S, Reyes Del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2019 Feb 13;12:117-127. doi: 10.2147/PRBM.S178240. eCollection 2019.
60. Шилов ВВ. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Дулоксетин Канон, капсулы 60 мг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Симбалта®, капсулы 60 мг («Лилли С.А.», Испания). 2012. Доступно по ссылке: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/897-19.04.2012.html> [Shilov VV. *Otkrytoye, randomizirovannoye, perekrestnoye issledovaniye sravnitel'noy farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Duloksetin Kanon, kapsuly 60 mg (ZAO «Kanonfarma prodakshn», Rossiya) i Simbalta®, kapsuly 60 mg («Lilli S.A.», Ispaniya»)*. 2012. [An open, randomized, cross-sectional study of the comparative pharmacokinetics and bioequivalence of the drugs Duloxetine Canon, 60 mg capsules (Kanonfarma Production CJSC, Russia) and Simbalta®, 60 mg capsules (Lilly S. A., Spain). 2012]. Available from: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/897-19.04.2012.html> (In Russ.)].
61. Сардарян ИС. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Прегабалин Канон, капсулы, 300 мг (ЗАО Канонфарма Продакшн, Россия) и Лирика®, капсулы 300 мг (Пфайзер ГмбХ, Германия). 2013. Доступно по ссылке: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/286-30.04.2013.html> [Sardaryan IS. *Otkrytoye, randomizirovannoye, perekrestnoye issledovaniye sravnitel'noy farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Pregabalin Kanon, kapsuly, 300 mg (ZAO Kanonfarma Prodakshn, Rossiya) i Lirika®, kapsuly 300 mg (Pfayzer GmbH, Germaniya)*. 2013. [An open, randomized, cross-sectional study of the comparative pharmacokinetics and bioequivalence of the drugs Pregabalin Canon, capsules, 300 mg (Kanonpharma Production CJSC, Russia) and Lyrica®, capsules 300 mg (Pfizer GmbH, Germany). 2013]. Available from: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/286-30.04.2013.html> (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2021/20.07.2021/06.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». 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 «Canonfarma Production CJSC». 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.

Насонова Т.И. <http://orcid.org/0000-0003-4971-9254>.

Мухаметзянова А.Х. <http://orcid.org/0000-0002-0827-9427>

Табеева Г.Р. <http://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Черноусов П.А. <http://orcid.org/0000-0003-2143-1806>

Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии

Старчина Ю.А., Слепцова К.С.

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

Когнитивные нарушения (КН) входят в число наиболее ранних и часто встречающихся у пациентов с артериальной гипертензией неврологических нарушений. Артериальная гипертензия является ведущим модифицируемым фактором риска развития инсульта и церебральной микроангиопатии, лежащей в основе развития КН, не связанных с инсультом. Антигипертензивная терапия играет существенную роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования КН посредством контроля артериального давления. В обзоре обсуждается применение обратимого ингибитора NMDA-рецепторов мемантина (акатинола мемантина) при сосудистых КН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; когнитивные нарушения; деменция; антигипертензивная терапия; инсульт; микроангиопатия; мемантин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Слепцова КС. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95

Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension

Starchina Yu.A., Sleptcova K.S.

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

Cognitive impairment (CI) is one of the earliest and most frequent neurological disorders in patients with arterial hypertension. Arterial hypertension is a leading modifiable risk factor for stroke and cerebral microangiopathy, which underlies the development of non-stroke associated CI. Antihypertensive therapy plays an essential role in preventing the development and slowing the progression of CI by controlling blood pressure. The review discusses the use of memantine — a reversible inhibitor of NMDA receptors (akatinol memantine) — in vascular CI.

Keywords: arterial hypertension; cognitive impairment; dementia; antihypertensive therapy; stroke; microangiopathy; memantine.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Sleptcova KS. Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95

Артериальной гипертензией (АГ) страдают почти треть всего взрослого населения мира и почти две трети людей старше 65 лет [1]. АГ является ведущей модифицируемой причиной преждевременной смерти (среди людей моложе 70 лет) во всем мире [2]. АГ хорошо изучена как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3], а в последние несколько десятков лет появились убедительные данные, свидетельствующие о том, что она играет существенную роль в развитии когнитивной дисфункции, увеличивая риск связанных с ней заболеваний — сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (БА) [4]. Глобальная распространенность деменции достигла 47 млн человек, а к 2050 г. этот показатель увеличится почти в три раза и составит приблизительно 131 млн человек [5]. Повышение артериального давления (АД) всего на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития сосудистых когнитивных нарушений (КН) на 40%, особенно у пациентов более старшего возраста [6], что делает вопрос о профилактике осложнений АГ, включая КН, проблемой мирового значения.

КН у пациентов с АГ без инсульта в анамнезе

В большом числе исследований, проведенных на протяжении последних четырех десятилетий, продемонстрировано влияние повышения АД на риск развития КН у пожилых людей [7–15]. В нескольких крупных исследованиях было показано значение повышенного систолического АД (САД) [10, 11], диастолического АД (ДАД) [9, 12], повышенных САД и ДАД [8], а также связь между АГ [13] в среднем возрасте и развитием КН в более позднем возрасте, независимо от наличия в анамнезе инсульта и атеросклероза [10]. Исследование, включившее почти 6 тыс. пациентов с АГ, продемонстрировало небольшую, но статистически значимую отрицательную обратную связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций (КФ) независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [14]. Особенно выраженной эта ассоциация была у женщин в отношении управляющих функций.

Помимо уровня САД и ДАД, на риск развития КН могут влиять и суточные показатели колебания АД: пульсовое давление [10], отсутствие снижения АД ночью, монотонно высокое АД в течение 24 ч при суточном мониторинге [12], высокая вариабельность АД в течение суток [16], а также ортостатическая гипотензия, которая часто встречается у пациентов с АГ [17]. Целый ряд исследований продемонстрировали, что АГ в среднем возрасте увеличивает риск развития через два-три десятилетия [9, 14, 15] как умеренных КН [18, 19], так и деменции [20, 21] и способствует более быстрому прогрессированию когнитивной дисфункции [15, 20, 22]. Исследование CHARLS с участием почти 7 тыс. пациентов с АГ разного возраста [23] показало отрицательную ассоциацию между нелеченой и леченой, но неконтролируемой АГ и состоянием КФ у пациентов старше 60 лет, причем связь усиливалась с возрастом. Негативное влияние повышенного АД на КФ реализуется даже в диапазоне, который ранее считался «повышенным нормальным АД», или прегипертензией (САД <140 мм рт. ст.) [15, 24], увеличивая риск развития деменции на 40% [24]. Согласно новым рекомендациям, САД такого уровня уже рассматривается как АГ 1-й стадии [25]. Современное исследование 1115 пациентов в возрасте 85 лет и старше показало наличие U-образной кривой зависимости между АД и риском КН: показатели КФ были худшими среди участников с САД >165 мм рт. ст. или <125 мм рт. ст. по сравнению с лицами с САД от 126 до 139 мм рт. ст. [26]. Тем не менее результаты недавно опубликованного исследования SPRINT MIND [27] с участием почти 8,5 тыс. пациентов убедительно показали, что достижение целевого уровня САД ниже 120 мм рт. ст. безопасно и снижает риск развития умеренных КН на 19% по сравнению с целевым САД 140 мм рт. ст.

В нашем исследовании 60 пациентов в возрасте 55–70 лет с АГ без сопутствующих факторов риска (критериями исключения были перенесенный инсульт любого типа, сахарный диабет, фибрилляция предсердий) распространенность КН составила 73,7%, в основном в виде легких (46,7%) и умеренных (26,7%) КН. У пациентов с инсультом в анамнезе умеренные КН, напротив, встречались чаще легких (72,7 и 18,2% соответственно) [28]. Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ не всегда соответствовали наличию жалоб когнитивного характера, примерно 15% пациентов с подтвержденными КН жалоб не предъявляли, что свидетельствует о необходимости объективной и регулярной оценки КФ у пациентов с АГ с помощью нейропсихологических тестов. При этом прослеживалась корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [28].

КН у пациентов с АГ, перенесших ишемический инсульт

Связь между АГ и деменцией после перенесенного инсульта хорошо изучена. Данные многочисленных исследований указывают на очевидное развитие КН после перенесенного инсульта. Деменция развивается примерно у 10–30% пациентов через 3 мес после инсульта [29, 30]. Метаанализ, включивший 7511 пациентов, показал, что у 10% пациентов деменция развилась до первого инсульта, у 10% — непосредственно после первого инсульта и более чем у 30% она была диагностирована после повторного инсульта [30]. Риск развития деменции увеличивался после перенесенного инсульта

та в 2–5 раз, что указывает на ведущую роль инсульта в этом сценарии [29–32]. Было показано, что распространенность КН после инсульта остается стабильно высокой. Проспективное наблюдение 4212 пациентов, перенесших инсульт, показало, что КН развивались у 22% через 3 мес, у 22% — через 5 лет и у 21% — через 14 лет [33], причем КН у некоторых пациентов выявлялись в течение первых 7 дней и оставались стабильными через 3 мес после инсульта.

В исследовании Nun Study [34] была показана взаимосвязь между инфарктом мозга и риском развития клинической деменции. При аутопсии пациенты с патоморфологическими признаками БА и одним или несколькими лакунарными инсультами в таламусе, базальных ганглиях или глубинных отделах белого вещества головного мозга имели в 20 раз более высокий риск развития клинической деменции по сравнению с пациентами с морфологическими признаками БА без инфарктов.

Морфологические основы когнитивной дисфункции при АГ

В основе развития КН при АГ лежит неспецифическая артериопатия, которая характеризуется гипертрофией, дисфункцией эндотелия, увеличением периваскулярных пространств [35, 36] и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит к микрокровоизлияниям [37], подкорковым лакунарным инфарктам и диффузному поражению белого вещества — лейкоареозу [38, 39]. Эти изменения, наряду с крупными инфарктами, ассоциируются с когнитивной дисфункцией, сопровождающей цереброваскулярные заболевания, а также с БА [40, 41]. Количество и локализация микроинфарктов и микрокровоизлияний являются определяющими факторами развития КН [42], их корковое и подкорковое расположение обычно ассоциируется с развитием деменции [43, 44]. Церебральные микрокровоизлияния при АГ обычно локализуются в базальных ганглиях, таламусе, стволе головного мозга и мозжечке, в то время как их обнаружение в субкортикальных лобарных областях обычно связано с церебральной амилоидной ангиопатией [45]. Сосудистые изменения, лежащие в основе КН, включают эндотелиальную дисфункцию, при которой иммунные клетки проникают в центральную нервную систему и принимают участие в патогенезе таких исходов, как нарушение перфузии головного мозга, активация микроглии и, следовательно, нейрональная дисфункция, нейровоспаление и нейродегенеративный процесс [46, 47]. Диффузное снижение плотности белого вещества, или лейкоареоз, тоже связано с высоким САД и может приводить к нарушению КФ [48]. Считается, что поражение белого вещества развивается в результате сочетания демиелинизации, лакунарных инфарктов и потери аксонов и ассоциируется не только с ишемическим и геморрагическим инсультом, но и с риском развития деменции, особенно с дефицитом управляющих функций и скорости психомоторных процессов [49, 50]. АГ также коррелирует с увеличением количества β -амилоида, депонированного в головном мозге носителей аллеля ApoE4, поскольку пациенты с АГ и аллелем риска накапливали значительно больше β -амилоида, чем нормотензивные носители [51]. Применение антигипертензивных препаратов уменьшало отложение β -амилоида, что указывает на взаимодействие между геном ApoE и сосудистыми факторами риска. Тем не менее механизм, который связывает

АроЕ4 с АГ, до конца пока не изучен; считается, что негативное влияние повышенного АД на целостность гематоэнцефалического барьера может способствовать увеличению отложения β -амилоида при носительстве аллеля АроЕ4.

Лечение КН при АГ

Многочисленные исследования свидетельствуют, что антигипертензивной терапии принадлежит ведущая роль в профилактике развития КН [52] и сосудистой деменции [53] посредством контроля АД. Метаанализ продольных исследований показал, что антигипертензивная терапия снижает риск развития когнитивного снижения и сосудистой деменции, но не способствует регрессу уже развившейся когнитивной дисфункции [54]. Напротив, отсутствие антигипертензивной терапии у пациентов с АГ более чем в 4 раза увеличивает риск развития КН [12, 55]. Исследования PROGRESS [56] и Syst-Eur [53] продемонстрировали значительное снижение риска развития КН, связанных с инсультом. В настоящий момент антигипертензивная терапия в среднем возрасте рассматривается как наиболее эффективный метод профилактики КН в позднем возрасте у пациентов без инсульта в анамнезе [57]. Исследование Syst-Eur показало снижение частоты случаев деменции на 50% во время двухлетнего периода наблюдения у лиц старше 60 лет [53]. Как показал недавний метаанализ [58], сам факт антигипертензивной терапии оказывал благоприятное влияние на состояние КФ независимо от класса используемых антигипертензивных препаратов, снижая риск деменции на 9% в группе активного лечения. Тем не менее блокаторы рецепторов ангиотензина II превосходили плацебо в улучшении общего показателя КФ и были более эффективны, чем β -блокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [58]. Исследования влияния различных антигипертензивных препаратов на КФ были в основном сосредоточены на эффекте блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и блокаторов кальциевых каналов. Эти исследования показали благоприятный эффект названных групп препаратов на КФ, который, по-видимому, более выражен, чем при приеме других антигипертензивных препаратов [59]. Мы изучали результаты применения антагониста рецепторов к ангиотензину II эпросартана (600 мг в сутки на протяжении 6 мес) у 30 пациентов с АГ (19 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 53 до 80 лет (средний возраст — $66,5 \pm 7,3$ года), перенесших инсульт и имеющих умеренные КН ($n=26$) или легкую степень деменции ($n=4$). На фоне лечения у пациентов отмечалось статистически значимое снижение АД, у 26 из 30 больных достигнута нормализация АД. За весь период наблюдения только у одного больного развился повторный ишемический инсульт с полным регрессом возникших неврологических расстройств, у остальных больных сердечно-сосудистые заболевания не возникали. По результатам комплексного нейропсихологического обследования отмечено улучшение КФ как в целом по группе, так и у большинства больных (у 24 из 30), ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования степени тяжести КН [60].

В настоящий момент стратегия выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии рекомендован прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин), увеличивающих содержание ацетилхолина в головном мозге, а также мемантина (акатинол мемантин).

Акатинол мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамантан) — обратимый потенциалзависимый антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) -рецепторов, наиболее широко используется в лечении деменции различного генеза [61, 62]. Возбуждающее действие глутамата осуществляется посредством воздействия на ионотропные и метаботропные рецепторы с последующим открытием кальциевых каналов и поступлением ионов кальция и натрия внутрь клетки, что лежит в основе деполяризации мембраны и формирования электрического импульса [63–66]. Избыточная активация глутаматом, которая наблюдается при КН сосудистой и нейродегенеративной природы, вызывает накопление кальция внутри клетки и активирует механизмы программированной клеточной смерти (апоптоза) [64–66]. Таким образом, блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетической терапии не только при БА, но и при других типах деменции [63, 67]. Эффективность акатинола мемантина была изучена в большом количестве экспериментальных моделей повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, травматическом повреждении, хронической ишемии головного мозга; отмечены изменения в виде уменьшения нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволяет предполагать у препарата нейропротективные свойства [63–65]. Эффективность акатинола мемантина в лечении деменции умеренной и выраженной степени тяжести и его влияние на когнитивные и функциональные показатели были продемонстрированы в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [68–71]. J.M. Orgogozo и соавт. [72] провели III фазу многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования для определения эффективности и переносимости акатинола мемантина у 403 пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией. Это исследование проводилось в 50 центрах во Франции, Бельгии и Швейцарии. Пациенты были рандомизированы для получения акатинола мемантина (20 мг в сутки после титрования дозы в течение 28 нед) или плацебо. Через 28 нед средние показатели по когнитивной подшкале Шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog) были значительно лучше в группе акатинола мемантина по сравнению с плацебо. В группе приема акатинола мемантина отмечалось увеличение среднего балла на 0,4 единицы, в то время как в группе плацебо средний балл снизился на 1,6. По результатам оценки по рейтинговой шкале общего клинического впечатления об изменении (Clinician's Interview Based Impression of Change Plus, CIBIC-Plus), существенной разницы в функциональном состоянии, определяемом как стабильное или улучшение, между группами не наблюдалось (60% в группе акатинола мемантина по сравнению с 52% в группе плацебо). Исследование показало, что у пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут улучшал КФ по разным когнитивным шкалам, но существенно не влиял на глобальное функционирование. Не было выявлено никаких существенных побочных эффектов, и лечение акатинолом мемантином хорошо переносилось по сравнению с плацебо [72].

G.K. Wilcock и соавт. [73] изучали безопасность и эффективность акатинола мемантина при легкой и умеренной сосудистой деменции в 28-недельном двойном слепом параллельном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 54 центрах Великобритании. В общей сложности 579 пациентов были рандомизированы на груп-

пы приема акатинола мемантина 20 мг (после титрования дозы) либо плацебо в течение 6 мес. У пациентов, получавших акатинол мемантин, наблюдалось значительное улучшение одной из первичных конечных точек — ADAS-Cog; изменение показателя ADAS-cog по сравнению с исходным уровнем составило -1,75 балла [73].

Результаты открытого мультицентрового сравнительного исследования, проведенного в России с участием 240 пациентов, показали эффективность акатинола мемантина при недементных КН [74]. В исследование включали пациентов в возрасте 55 лет и старше, предъявлявших жалобы на снижение КФ, у которых при выполнении нейропсихологического исследования выявлялись умеренные КН или легкая деменция (общий балл по Краткой шкале оценки психического статуса составил 22–28). В группе приема акатинола мемантина (n=148) отмечалось уменьшение выраженности КН (дизрегуляторных, мнестических и зрительно-пространственных), а также регресс эмоциональных нарушений.

Выраженные КН нередко сопровождаются психотической симптоматикой и нарушениями поведения (агрессивность, ажитация, бредовые расстройства, инверсия сна с беспокойным поведением ночью, блужданием, сборами вещей и т. п.), которые приводят к назначению нейролептиков. С. Ballard и соавт. [75] показали, что поведенческие и психические расстройства возникают на определенной стадии заболевания у подавляющего числа (свыше 80%) пациентов с деменцией. Короткие курсы нейролептиков для купирования психотических расстройств получают от 5 до 19% пациентов с деменцией, проходящих стационарное лечение [76, 77]. Между тем прием классических нейролептиков негативно сказывается на состоянии КФ пациентов с деменцией, и они обладают целым рядом неблагоприятных побочных эффектов, включая прямое кардиотоксическое

действие, серьезные нарушения ритма (удлинение интервала Q–T, тахикардия типа «пируэт»), АГ и ортостатическая гипотензия, а также увеличивают риск развития инсульта и транзиторной ишемической атаки [78, 79]. Их длительный прием увеличивает смертность пациентов с КН, что было подтверждено целым рядом рандомизированных клинических исследований и несколькими метаанализами [80–82]. Акатинол мемантин, помимо непосредственного влияния на КФ, уменьшает поведенческие нарушения, включая симптомы возбуждения и агрессивности [83], что позволяет в большинстве случаев избежать назначения нейролептиков.

Акатинол мемантин назначается в дозе 5 мг/сут однократно в течение 1-й недели, на 2-й неделе — по 10 мг/сут, на 3-й неделе — по 15 мг/сут и с 4-й недели — по 20 мг/сут. Прием, как правило, пожизненный. В большинстве случаев препарат хорошо переносится, наиболее часто встречающиеся побочные эффекты — головокружение, спутанность сознания, головная боль, запор, которые обычно преходящи и не требуют отмены препарата.

Заключение

КН являются наиболее частыми и ранними неврологическими нарушениями у пациентов с АГ, что важно для своевременной диагностики и профилактики развития более тяжелых форм неврологических осложнений при АГ. Коррекция АД с помощью антигипертензивной терапии с достижением оптимальных для конкретного пациента целевых значений является основным направлением в профилактике развития и прогрессирования КН у пациентов с АГ. Оптимальное лечение АГ позволяет достичь длительной стабилизации КФ. При выраженных КН (деменции) у пациентов с АГ наибольшей эффективностью обладает акатинол мемантин; обсуждается его использование и при недементных формах КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
2. Muller DC, Murphy N, Johansson M, et al. Modifiable causes of premature death in middle-age in Western Europe: results from the EPIC cohort study. *BMC Med*. 2016 Jun 14;14:87. doi: 10.1186/s12916-016-0630-6
3. Kintscher U. The burden of hypertension. *EuroIntervention*. 2013 May;9 Suppl R:R12-5. doi: 10.4244/EIJV9SRA3
4. Akinyemi RO, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, et al. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Jul;10(6):642-53. doi: 10.2174/15672050113109990037
5. 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
6. De Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol*. 2003;3:86-91.
7. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens*. 1997;15:135-42.
8. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993 Sep 15;138(6):353-64. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
9. Elliott WJ. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Yearbook Cardiol*. 2010;2010:29-30.
10. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1846-51.
11. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Jul;41(7):753-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07466.x
12. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment; a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998 Mar;31(3):780-6. doi: 10.1161/01.hyp.31.3.780
13. Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1580-5. doi: 10.1212/wnl.50.6.1580
14. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005 Dec;58(12):1308-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.03.016
15. Teles de Menezes S, Giatti L, Campos Brant L, et al. Hypertension, Prehypertension, and Hypertension Control. Association With Decline in Cognitive Performance in the ELISA-Brasil Cohort. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):672-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080. Epub 2020 Dec 14.
16. Sabayan B, Wijnsman L, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: A prospective cohort study. *Brit Med J*. 2013 Jul 29;347:f4600. doi: 10.1136/bmj.f4600
17. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*. 2018 Aug 21;91(8):e759-e768. doi: 10.1212/WNL.0000000000006027. Epub 2018 Jul 25.
18. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1683-9. doi: 10.1212/wnl.56.12.1683

19. Reitz C, Tang MX, Manly J, et al. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1734-40. doi: 10.1001/archneur.64.12.1734
20. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
21. Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):33-7. doi: 10.1161/01.STR.0000196941.58869.2d. Epub 2005 Dec 8.
22. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1111/jgs.12067. Epub 2013 Jan 10.
23. Wei J, Yin X, Liu Q, Tan L. Association between hypertension and cognitive function: A cross-sectional study in people over 45 years old in China. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Nov;20(11):1575-83. doi: 10.1111/jch.13393. Epub 2018 Sep 26.
24. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (aric) cohort. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1246-54. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658
25. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066. Epub 2017 Nov 13.
26. Weidung B, Littbrand H, Nordström P, et al. The association between SBP and mortality risk differs with level of cognitive function in very old individuals. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):745-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000000831
27. 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
28. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(4):19-23. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(4):39-43 (In Russ.)].
29. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992 Jun;42(6):1185-93. doi: 10.1212/wnl.42.6.1185
30. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24.
31. Principe M, Ferretti C, Casini AR, et al. Stroke, disability, and dementia: results of a population survey. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):531-6. doi: 10.1161/01.str.28.3.531
32. Linden T, Skoog I, Fagerberg B, et al. Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke. *Neuroepidemiology*. Jan-Apr 2004;23(1-2):45-52. doi: 10.1159/000073974
33. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of post-stroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):138-45. doi: 10.1161/STROKEHA.112.670844. Epub 2012 Nov 13.
34. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
35. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
36. Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):224-31. doi: 10.1159/000375153. Epub 2015 Mar 19.
37. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):165-71. doi: 10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e
38. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968 Dec 18;12(1):1-15. doi: 10.1007/BF00685305
39. Van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, et al. White matter integrity and depressive symptoms in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 May;23(5):525-35. doi: 10.1016/j.jagp.2014.07.002. Epub 2014 Jul 19.
40. Iadecola C. Hypertension and dementia. *Hypertension*. 2014 Jul;64(1):3-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03040. Epub 2014 Apr 28.
41. Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, et al. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):661-6. doi: 10.1007/s004150050428
42. Meier IB, Gu Y, Guzman VA, et al. Lobar microbleeds are associated with a decline in executive functioning in older adults. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(5):377-83. doi: 10.1159/000368998. Epub 2014 Nov 25.
43. White L, Small BJ, Petrovitch H, et al. Recent clinical/pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia aging study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005 Dec;18(4):224-7. doi: 10.1177/0891988705281872
44. Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, et al. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol*. 2008 Aug;64(2):168-76. doi: 10.1002/ana.21413
45. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Microbleed Study Group: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4
46. Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1800-6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.008. Epub 2011 May 23.
47. Kaiser D, Weise G, Möller K, et al. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Dec 18;2:169. doi: 10.1186/s40478-014-0169-8
48. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013 Jun;61(6):1354-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430. Epub 2013 Mar 25.
49. Wiseman SJ, Doulal FN, Chappell FM, et al. Plasma biomarkers of inflammation, endothelial function and hemostasis in cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(3-4):157-64. doi: 10.1159/000438494. Epub 2015 Aug 8.
50. Schmidt H, Zeginig M, Wiltgen M, et al. CHARGE Consortium Neurology Working Group: Genetic variants of the NOTCH3 gene in the elderly and magnetic resonance imaging correlates of age-related cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3384-97. doi: 10.1093/brain/awr252. Epub 2011 Oct 17.
51. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, et al. Risk factors for β -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurol*. 2013 May;70(5):600-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1342
52. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(5):475-80. doi: 10.1016/0895-4356(90)90136-d
53. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52. doi: 10.1001/archinte.162.18.2046
54. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract*. 2011 Dec;65(12):1295-305. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02810.x
55. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Group. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1948-52. doi: 10.1212/wnl.53.9.1948
56. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069

57. Coca A, Monteagudo E, Domenech M, et al. Can the treatment of hypertension in the middle-aged prevent dementia in the elderly? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Jun;23(2):97-104. doi: 10.1007/s40292-016-0144-5. Epub 2016 Apr 13.
58. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
59. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1025-1044. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
60. 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. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2007;(1):46-51 (In Russ.)].
61. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachey* [Dementia: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. (In Russ.)].
62. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 319 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeymera* [Pharmacotherapy for Alzheimer's disease]. Moscow: Pulse; 2003. 319 p. (In Russ.)].
63. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Aug 1;92(16):7162-6. doi: 10.1073/pnas.92.16.7162
64. Chan SL, Lu C, Mattson MP. Modification of cysteine proteases and AMPA receptor subunits by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal: Impact on neuronal apoptosis and necrosis. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1S):S17.
65. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov-Dec 2001;22(10):1813-24.
66. Kornhuber J, Wiltfang J. The role glutamate in dementia. *J Neural Transm Suppl*. 1998;53:277-87. doi: 10.1007/978-3-7091-6467-9-24
67. Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):759-76. doi: 10.1007/s40263-017-0459-3
68. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
69. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer's disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428-37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38
70. Frankiewicz T, Pilc A, Parsons CG. Differential effects of NMDA-receptor antagonists on long-term potentiation and hypoxic/hypoglycaemic excitotoxicity in hippocampal slices. *Neuropharmacology*. 2000 Feb 14;39(4):631-42. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00168-9
71. 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
72. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
73. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
74. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акинтола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44
- [Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicentre clinical follow-up study. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 (In Russ.)].
75. Ballard C, Bannister C, Graham C, et al. Associations of psychotic symptoms in dementia sufferers. *Brit J Psychiatry*. 1995 Oct;167(4):537-40. doi: 10.1192/bjp.167.4.537
76. Bouman WP, Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. *Adv Psychiatr Treat*. 2002;8:49-58.
77. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L, et al. The Quality of Antipsychotic Drug Prescribing in Nursing Homes. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13;165(11):1280-5. doi: 10.1001/archinte.165.11.1280
78. Buckley N, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 2000 Sep;23(3):215-28. doi: 10.2165/00002018-200023030-00004
79. Burke AD, Tariot PN. Atypical antipsychotics in the elderly: a review of therapeutic trends and clinical outcomes. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct;10(15):2407-14. doi: 10.1517/14656560903200659
80. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525-38. doi: 10.1056/NEJMoa061240
81. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):775-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00006
82. Gerhard T, Huybrechts K, Olsson M. Comparative mortality risks of antipsychotic medications in communitydwelling older adults. *Br J Psychiatry*. 2014 Jul;205(1):44-51. doi: 10.1192/bjp.bp.112.122499. Epub 2013 Aug 8.
83. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0302

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2021/16.07.2021/30.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by «Merz». The 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>

Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19

Ахмеджанова Л.Т.¹, Остроумова Т.М.¹, Солоха О.А.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

и ²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, является мультиорганным и вовлекает практически все органы и системы. Миалгии и артралгии, в частности боль в спине, являются частым симптомом COVID-19 и могут наблюдаться как в дебюте заболевания, так и в постковидном периоде. Причиной поражения мышц и суставов может являться как системное воспаление, так и непосредственное повреждение вирусом. При скелетно-мышечной боли наиболее часто назначают нестероидные противовоспалительные препараты, однако их применение у пациентов, заболевших COVID-19, требует осторожности с учетом как сопутствующих заболеваний, так и возможных осложнений вирусной инфекции. В обзоре обсуждаются клинические варианты и патогенетические механизмы повреждения суставов и мышц на фоне COVID-19, а также тактика ведения пациентов с болевыми скелетно-мышечными синдромами.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; миалгии; артралгии; остеоартрит; SARS-CoV-2; COVID-19; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак.

Контакты: Луиза Талгатовна Ахмеджанова; luiziana78@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Остроумова ТМ, Солоха ОА. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):96–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-96-101

Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19

Akhmedzhanova L.T.¹, Ostroumova T.M.¹, Solokha O.A.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine and ²A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State

Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The disease caused by the SARS-CoV-2 virus is multi-organ and involves almost all organs and systems. Myalgias and arthralgias and, in particular, back pain are common symptoms of COVID-19 and can be observed both at the onset of the disease and in the postcovid period. The causes of muscle and joint damage include both systemic inflammation and direct viral injury. Traditionally, musculoskeletal pain is treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. However, using this drug class in patients with COVID-19 requires caution due to the presence of comorbid diseases and possible complications of viral infection. The review discusses clinical variants and pathophysiological mechanisms of joints and muscles damage in patients with COVID-19 and treatment tactics for patients with musculoskeletal pain.

Keywords: musculoskeletal pain; myalgia; arthralgia; osteoarthritis; SARS-CoV-2; COVID-19; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac.

Contact: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; luiziana78@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Ostroumova TM, Solokha OA. Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):96–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-96-101

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), повлияла на жизнь и здоровье людей во всем мире. С самого начала пандемии врачи проводят анализ характерных симптомов заболевания и возможных механизмов их возникновения, однако остается еще много вопросов, в частности, о частоте, характере и механизмах развития скелетно-мышечных болевых синдромов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Боли различной локализации (головная боль, боль в спине, миалгии, артралгии) могут наблюдаться как в остром периоде болезни, так и в постковидном периоде. Частота головной боли состав-

ляет 6–21%, боли в спине – 7–45%, в суставах – 10–59% [1–3]. Факторы риска развития скелетно-мышечной боли у пациентов, перенесших COVID-19, изучены крайне мало, однако имеются данные об ассоциации миалгии и артралгии с высоким индексом массы тела [1].

Нередко наличие болевых синдромов у пациентов не получает должного внимания со стороны врачей, усилия которых направлены на купирование патологических процессов и предотвращение серьезных осложнений COVID-19. Однако интенсивные боли у пациентов с COVID-19 оказывают негативное воздействие на их каче-

ство жизни, эмоциональный статус, качество сна, реабилитацию и могут вызывать обострение имеющихся заболеваний. Поэтому важно вовремя диагностировать болевые синдромы, установить возможные причинно-следственные связи с имеющейся инфекцией COVID-19 и назначить адекватную терапию, направленную на купирование боли и предотвращение ее хронизации.

Болевые синдромы в остром периоде COVID-19

Как и при большинстве вирусных инфекций, скелетно-мышечные боли (миалгии, артралгии, боль в спине) и головная боль часто встречаются у пациентов с COVID-19 [4]. В исследовании F. Karaarslan и соавт. [1] у 92,3% пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 на момент госпитализации присутствовал минимум один симптом скелетно-мышечной боли. Боль в спине в качестве манифестного симптома COVID-19, по результатам крупного систематического обзора и метаанализа [5], наблюдалась в 10% случаев. Наиболее часто в остром периоде пациенты отмечают миалгии, артралгии, головную боль, боль в спине (преимущественно поясничной локализации) и боль в груди. Большинство (92%) пациентов с болевыми синдромами в остром периоде COVID-19 ранее не отмечали подобных симптомов; средняя интенсивность болевого синдрома составляла 4,8 балла по визуальной аналоговой шкале [6].

Миалгии. Распространенность миалгий в дебюте заболевания при COVID-19 достигает 36% [7]. Среди пациентов с локализованными болями самым распространенным симптомом была миалгия в нижних конечностях [1]. Однако гораздо чаще (4–62% случаев) пациенты предъявляли жалобы на генерализованную мышечную боль [1, 6]. При этом наличие генерализованных болей в мышцах в начале заболевания потенциально может являться неблагоприятным прогностическим признаком течения и исхода COVID-19. Так, в исследовании по типу случай-контроль у пациентов с жалобами на боли в мышцах при поступлении достоверно чаще отмечались три и более остаточных симптома после перенесенного COVID-19 по сравнению с пациентами без миалгии (20 и 13%, соответственно; $p=0,03$) [8]. Кроме того, наличие миалгий в начале заболевания было ассоциировано с повышенным риском развития скелетно-мышечных болей в постковидном периоде.

У пациентов с миалгиями на фоне среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 отмечалось высвобождение цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ10 и фактор некроза опухоли α , а также повышение СОЭ и уровней лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа), что свидетельствует о наличии генерализованной воспалительной реакции и может объяснять развитие мышечных болей [4, 9]. Цитокины стимулируют выработку простагландина E_2 , а простагландин E_2 , в свою очередь, обладает сенсibilизирующим влиянием на ноцицепторы, что может привести к еще большей выработке медиаторов воспаления и обуславливать развитие миалгии. Кроме того, обсуждается первичное повреждение скелетных мышц при COVID-19 [10]. Так, по данным L. Мао и соавт. [11], пациенты со скелетно-мышечными болями имели при поступлении более высокие уровни креатинкиназы, по сравнению с пациентами без миалгии.

Артралгии. Артралгии у пациентов с COVID-19 часто сочетаются с миалгиями, что затрудняет определение их общей распространенности в остром периоде COVID-19. Кроме того, в большинстве исследований анализировалось сочетание артралгий и миалгий как манифестных симптомов, частота которых варьировала от 9,5 до 26,6% [3, 12, 13].

Частота миалгий или артралгий у пациентов с рефрактерной пневмонией, обусловленной COVID-19, достигала 61% [14]. Чаще всего артралгии при COVID-19 возникают в коленных (41,4%), тазобедренных (27,6%), плечевых (20,7%) и голеностопных (10,3%) суставах [1, 15]. Также следует отметить, что миалгии и артралгии при COVID-19 могут предшествовать лихорадке и респираторным симптомам [15]. Интенсивность артралгий у отдельных пациентов с COVID-19 была высокой и требовала большего обезболивания в сравнении с пациентами с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [15].

Механизм развития артралгий имеет патогенез, сходный с таковым миалгий [9]. Кроме того, еще одним вероятным механизмом может являться прямое вирусное повреждение синовиальной оболочки и развитие воспалительного процесса, опосредованное ИЛ6 [16].

Постковидный синдром

В последнее время появляется все больше данных о так называемом «длительном COVID» (англ. long-COVID), или «постковидном синдроме» [17, 18]. Под постковидным синдромом подразумевают симптомы, которые развиваются во время или после заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, сохраняются более 12 нед и не могут быть объяснены другими причинами. Наряду с постковидной астенией и когнитивными нарушениями среди симптомов постковидного синдрома у пациентов также наблюдаются боли в мышцах и суставах. В среднем частота встречаемости миалгий и артралгий в постковидном периоде составляет 16% [17]. Считается, что основным механизмом развития скелетно-мышечных болей при постковидном синдроме является неразрешенное воспаление, связанное с возможным длительным персистированием вируса SARS-CoV-2 в организме, лимфопенией, а также повышением уровней С-реактивного белка и ИЛ6 [18].

Боли в постковидном периоде обычно развиваются в одной или нескольких мышцах, а также могут сопровождаться поражением сухожилий, фасций и связок. Продолжительность миалгий более 4 нед наблюдается у 15–21% пациентов, более 8 нед – у 6–13%, более 12 нед – у 16% пациентов [1, 17]. Под артралгией вследствие COVID-19 подразумевают боль, не связанную с артритом (без признаков воспаления), в одном или нескольких суставах. Артралгия часто сочетается с миалгией (артромиалгия). Боли в суставах у 10–15% пациентов сохраняются свыше 4 нед, а у 16–27% – более 8 нед [17].

COVID-19 как фактор риска развития скелетно-мышечной боли и обострения хронических болевых синдромов

Пандемия, вызванная COVID-19, изменила образ жизни большинства населения, включая переход на удаленную работу, а также самоизоляцию. Принимая во внимание малоподвижный образ жизни из-за ограничений, связанных с COVID-19, а также высокую частоту болей в спине

и суставах в общей популяции, можно предположить, что их распространенность будет увеличиваться.

В одном из популяционных исследований лишь 30% участников имели хронические боли в спине до начала пандемии COVID-19, а во время пандемии боль отмечалась у 49%, что было статистически значимо связано с сидячим образом жизни ($p \leq 0,01$) и отсутствием физической активности ($p \leq 0,01$) [19]. Частота скелетно-мышечных болей увеличилась и среди работников здравоохранения. Так, по данным итальянского исследования, 94,9% докторов, работающих в «красной зоне», предъявляли жалобы на боль в спине. Среди них чаще всего встречались цервикалгии — у 73,4%, а также был выявлен высокий уровень тревожных и депрессивных расстройств, которые, как известно, вносят существенный вклад в процесс хронизации болевых синдромов [20].

Также возможно обострение заболеваний опорно-двигательного аппарата, имевшихся у пациента до пандемии COVID-19, как вследствие гиподинамии, так и на фоне неблагоприятного эмоционального состояния, связанного с повышенной тревогой.

Тактика ведения пациентов со скелетно-мышечной болью на фоне инфекции COVID-19

У пациентов с болями в мышцах и суставах на фоне COVID-19 следует тщательно собрать анамнез, учитывающий дату начала и продолжительность симптомов, факторы, которые облегчают, усугубляют или провоцируют боль, реакцию на обезболивающие препараты, а также заболевания, имевшиеся до инфицирования COVID-19, которые могут быть связаны с текущими болевыми синдромами. Также важно оценить и другие симптомы, особенно наличие выраженной усталости и генерализованной боли в мышцах. При подозрении на дебют иммуноопосредованных вариантов поражения мышц и суставов, например ревматоидного артрита или полимиозита, необходимы дополнительные лабораторные (определение уровня креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, антинуклеарных антител, ревмопробы и др.) и инструментальные методы исследования [17].

Для купирования болевого синдрома следует назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ранее авторами высказывалась осторожность в отношении безопасности данной группы лекарственных средств и возможного их влияния на заболеваемость и течение COVID-19 [21], однако последние исследования продемонстрировали хороший профиль безопасности и отсутствие повышения смертности у пациентов с COVID-19 на фоне приема НПВП [22]. Результаты многоцентрового проспективного исследования с участием 72 179 пациентов не выявили связи между приемом НПВП как минимум в течение 14 дней до госпитализации и тяжелыми исходами COVID-19, включая смертность, поступление в реанимацию, необходимость инвазивной вентиляции, потребность в кислороде и острое повреждение почек [23]. Таким образом, в настоящее время сделан вывод, что клиницисты не должны воздерживаться от назначения НПВП или отменять их прием у пациентов, заболевших COVID-19, при наличии показаний. Более того, обсуждается положительное влияние НПВП на течение инфекции, вызванной

COVID-19, в связи с возможным подавлением репликации вируса и купированием системного воспаления [24].

Выбор НПВП при лечении скелетно-мышечной боли основывается на наличии сопутствующих заболеваний и возможных побочных эффектах самого препарата. В то же время при лечении болевого синдрома на фоне инфекции COVID-19 есть существенные отличия в сравнении с лечением обычной скелетно-мышечной боли, так как эти боли возникли на фоне инфекционного заболевания. Поэтому в остром периоде COVID-19 лечение боли включает в себя этиологическую и патогенетическую терапию согласно существующим клиническим рекомендациям. А при выборе препарата для купирования боли следует учитывать все возможные варианты поражения внутренних органов на фоне инфекции. Известно, что SARS-CoV-2 может приводить к поражению практически всех органов и систем. Одним из ведущих механизмов повреждения является эндотелиальная дисфункция, которая развивается вследствие патогенного влияния самого вируса и системного иммунного воспаления. Наиболее часто страдает дыхательная система, развивается пневмония. Поражение желудочно-кишечного тракта, в том числе и в начале заболевания, наблюдается в 15% случаев. Наиболее часто отмечаются тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита. Повышение печеночных ферментов наблюдалось в 19% случаев, при этом пациенты с тяжелой формой COVID-19 имели более высокие уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сравнении с пациентами с нетяжелыми формами [25]. Развитие эндотелиальной дисфункции, тромбозы, прием лекарственных препаратов, а также прямое повреждение кардиомиоцитов — все это приводит к различным вариантам поражения сердечно-сосудистой системы в виде аритмий, вирусного миокардита, сердечной недостаточности [26]. Реже страдает мочевыделительная система. По данным метаанализа, включившего 51 исследование с участием 21 531 пациента, частота развития острой почечной недостаточности составила 12,3% [27]. В связи с тем что почки являются основным органом выведения НПВП, перед назначением препаратов данной группы целесообразно провести анализ на определение уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, вопрос безопасности при выборе того или иного НПВП для лечения боли на фоне COVID-19 выходит на первое место. Одним из препаратов группы НПВП с благоприятным профилем безопасности является ацеклофенак. Это умеренно селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), популярный универсальный анальгетик, который уже много лет с успехом применяется в России и во всем мире для купирования как острой, так и хронической боли. Эффективность ацеклофенака была показана во многих исследованиях у пациентов с острой болью в спине и остеоартритами [28]. В 2017 г. был опубликован метаанализ, посвященный сравнительной эффективности и безопасности ацеклофенака и других НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам), в котором отмечены высокая эффективность препарата и более низкий риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в сравнении с другими НПВП [29].

О безопасности назначения ацеклофенака позволяют судить результаты исследования SOS (Safety Of nonSteroidal anti-inflammatory drugs) — европейского проекта по изуче-

нию популяционной частоты осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, который включил в себя все доступные исследования по оценке нежелательных явлений, вызываемых приемом НПВП, с анализом 23,8 млн исследуемых из разных стран [30]. Так, при приеме ацеклофенака отмечен наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с другими НПВП, сопоставимый с использованием высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 цефекоксиба.

Повышенное тромбообразование и эндотелиальная дисфункция при COVID-19 повышают риск развития таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Назначение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 пациентам, инфицированным COVID-19, учитывая возможные риски тромбоэмболических осложнений на фоне снижения синтеза простагличина, должно быть взвешенным. Метаанализ в рамках европейской программы SOS, который был нацелен на изучение частоты развития острого инфаркта миокарда, продемонстрировал отсутствие повышенного риска развития данного осложнения на фоне приема ацеклофенака [31]. Прием ацеклофенака приводил к небольшому увеличению риска развития ишемического инсульта, но без статистической разницы с сравнением с популяцией [32].

Оригинальным препаратом, содержащим ацеклофенак, является Аэртал®, который представлен на рынке в виде трех лекарственных форм: таблеток, саше и крема. Эффективность препарата Аэртал® при боли в спине и остеоартритах была продемонстрирована в 14 российских исследованиях, которые включили в себя 4096 участников с острой неспецифической болью в спине, остеоартритом, ревматоидным артритом, остеопоротическим переломом позвоночника. Средняя частота снижения боли на фоне приема Аэртала®, по расчетным данным (уменьшение боли от исходного уровня), составила $52,9 \pm 15,9\%$. При этом частота развития побочных эффектов была значительно меньше на фоне приема Аэртала® в сравнении с другими НПВП (8,8 и 20,5% соответственно) [33, 34]. Хорошую эффективность и переносимость Аэртала® подтверждают и результаты российского исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). По частоте купирования боли (59,9%) Аэртал® не уступал другим НПВП и даже превосходил многие из них [35].

Ацеклофенак, согласно официальной инструкции к препарату, имеет короткий период полувыведения (4 ч), не накапливается в организме, что приводит к уменьшению нагрузки на внутренние органы у пациентов, перенесших COVID-19. У пациентов с COVID-19 со сниженной функ-

цией печени следует снизить дозу препарата до 100 мг в сутки. При легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Глюкокортикоиды (ГК) также могут рассматриваться в качестве препаратов для локальной инъекционной терапии по показаниям. В настоящее время показано, что применение ГК при лечении тяжелых форм COVID-19 приводит к снижению 28-дневной смертности от всех причин у пациентов, получавших ГК, в сравнении с плацебо или лечением без ГК [36].

Опиоидные анальгетики используются при недостаточной эффективности других препаратов, однако отсутствие клинических исследований по оценке эффективности и безопасности опиоидов при инфицировании SARS-CoV-2 требует осторожности при их назначении.

Миорелаксанты имеют высокий уровень доказательности в лечении острой боли в спине, так как приводят к снижению рефлекторного мышечного напряжения, уменьшению боли и увеличению объема движений в позвоночнике, особенно при комбинированном назначении с НПВП [37]. Применение миорелаксантов, например толперизона (Мидокалм®), также возможно при миалгиях, которые сопровождаются мышечным напряжением.

Лечебная гимнастика представляет собой одно из наиболее эффективных направлений при ведении пациентов с острыми и хроническими неспецифическими (скелетно-мышечными) болями в спине [38, 39]. Выполнение лечебной гимнастики позволит уменьшить число обострений скелетно-мышечных болевых синдромов в период пандемии COVID-19. Пациентам с остеоартритами рекомендуются дозированная ходьба и занятия физкультурой в домашних условиях [40, 41].

Заключение

Боли в мышцах и суставах являются частыми симптомами COVID-19 и могут наблюдаться как в дебюте заболевания (в том числе являясь манифестными симптомами), так и в постковидном периоде. Регулярная физическая активность и адекватная обезболивающая терапия приводят к улучшению качества жизни пациентов и предотвращению хронизации боли. Выбор НПВП должен основываться как на спектре возможных побочных эффектов препарата, так и на сопутствующих заболеваниях, возможных осложнениях самой инфекции COVID-19. На основании клинических исследований и метаанализа ацеклофенак (Аэртал®) может быть рекомендован для купирования болевых синдромов у пациентов с COVID-19 как эффективный НПВП с благоприятным профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Karaarslan F, Demircioglu Güneri F, Kardes S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int.* 2021 Jul;41(7):1263-71. doi: 10.1007/s00296-021-04882-8
2. Jiang F, Yang WL, Wang JW, et al. Pain during and after coronavirus disease 2019: Chinese perspectives. *Pain Rep.* 2021 May 10;6(1):e931. doi: 10.1097/PR9.0000000000000931. eCollection 2021.
3. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1077-86. doi: 10.1111/cts.12805. Epub 2020 May 14.
4. Drozdal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. COVID-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection-molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci.* 2020 Jul 20;10(7):465. doi: 10.3390/brain-sci10070465
5. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020 Jun 26;11:687. doi: 10.3389/fneur.2020.00687. eCollection 2020.

6. Murat S, Dogruoz Karatekin B, Icacasioglu A, et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci*. 2021 Aug;190(3):913-7. doi: 10.1007/s11845-020-02433-x. Epub 2020 Nov 14.
7. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577-83. doi: 10.1002/jmv.25757. Epub 2020 Mar 23.
8. Fernandez-de-Las-Penas C, Rodriguez-Jimenez J, Fuensalida-Novo S, et al. Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study. *Pain*. 2021 Apr 8. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002306. Online ahead of print.
9. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-9. doi: 10.1172/JCI137244
10. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A Literature Review. *J Pain Res*. 2021 Jan 26;14:147-59. doi: 10.2147/JPR.S269206. eCollection 2021.
11. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
12. Joob B, Wiwanitkit V. Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: Observation. *Rheumatol Int*. 2020 May;40(5):823. doi: 10.1007/s00296-020-04561-0. Epub 2020 Mar 28.
13. Chen T, Dai Z, Mo P, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 16;75(9):1788-95. doi: 10.1093/gerona/glaa089
14. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 16;ciaa270. doi: 10.1093/cid/ciaa270. Online ahead of print.
15. Vasiliadis AV, Tsatlidou M, Metaxiotis D, et al. Non-Respiratory Symptoms of Patients Infected with SARS-CoV-2 (Coronavirus Disease 2019): Lessons from Their Initial Presentation at the Hospital. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 2;57(4):344. doi: 10.3390/medicina57040344
16. Mokuda S, Tokunaga T, Masumoto J, Sugiyama E. Angiotensin-converting Enzyme 2, a SARS-CoV-2 receptor, is upregulated by interleukin 6 through STAT3 signaling in synovial tissues. *J Rheumatol*. 2020 Oct 1;47(10):1593-5. doi: 10.3899/jrheum.200547. Epub 2020 Jul 1.
17. Siso-Almirall A, Brito-Zeron P, Conangla Ferrin L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 20;18(8):4350. doi: 10.3390/ijerph18084350
18. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 May 22;1-18. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
19. Grech S, Borg JN, Cuschieri S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective. *Musculoskeletal Care*. 2021 Jun 6;10.1002/msc.1574. doi: 10.1002/msc.1574. Online ahead of print.
20. Arca M, Dönmezdi S, Durmaz ED. The effect of the COVID-19 Pandemic on anxiety, depression, and musculoskeletal system complaints in healthcare workers. *Work*. 2021;69(1):47-54. doi: 10.3233/WOR-205014
21. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Алексеева ЛИ. Ведение пациентов с заболеваниями скелетно-мышечной системы в период пандемии COVID-19. *Терапия*. 2021;(1):68-77. doi: 10.18565/therapy.2021.1.68-77 [Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Management of patients with diseases of the musculoskeletal system during the COVID-19 pandemic. *Terapiya*. 2021;(1):68-77. doi: 10.18565/therapy.2021.1.68-77 (In Russ.)].
22. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an Open SAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):943-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
23. Drake TM, Fairfield CJ, Riinu Pius R, Knight SR. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e498-e506. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00104-1
24. Robb CT, Goepp M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4899-920. doi: 10.1111/bph.15206
25. Mao R, Qiu Y, He J-S, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):667-78. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6. Epub 2020 May 12.
26. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *Am J Med Sci*. 2021 Jan;361(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.002. Epub 2020 Oct 6.
27. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jan;90:107159. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107159. Epub 2020 Nov 3.
28. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
29. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
30. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
31. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
32. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. eCollection 2018.
33. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 (In Russ.)].
34. Каратеев АЕ. Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the PanEuropean SOS program: focus on aceclofenac. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 (In Russ.)].
35. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). *Терапевтический архив*. 2018;(6):65-74. doi: 10.26442/terarkh201890665-73

[Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskiy Archiv*. 2018;(6):65-74. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 (In Russ.)].

36. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023

37. 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.

38. 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.)].

39. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16

[Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].

40. Karasavvidis T, Hirschmann MT, Kort NP, et al. Home-based management of knee osteoarthritis during COVID-19 pandemic: literature review and evidence-based recommendations. *J Exp Orthop*. 2020 Jul 19;7(1):52. doi: 10.1186/s40634-020-00271-5

41. Mazzei D, Ademola A, Abbott J, et al. Are education, exercise and diet interventions a cost-effective treatment to manage hip and knee osteoarthritis? A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Apr;29(4):456-70. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.002. Epub 2020 Nov 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.07.2021/03.08.2021/31.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Геден Рихтер 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 «Gedeon Richter Pharma» LLC. 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.

Ахмеджанова Л.Т. <http://orcid.org/0000-0002-7384-6715>.

Остроумова Т.М. <http://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Дополнительная терапия при острой скелетно-мышечной боли

Головачева В.А., Головачева А.А.

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

Острая скелетно-мышечная боль (СМБ) — одна из ведущих жалоб при обращении к врачу. По локализации острая СМБ наиболее часто встречается в области нижней части спины, в шее, надплечьях и голенях. С увеличением числа людей с ожирением и гиподинамией повышается распространенность СМБ, особенно в нижней части спины. Лечение острой СМБ в спине состоит из информирования пациента о благоприятном прогнозе заболевания, рекомендации поддерживать повседневную активность, базовой и дополнительной фармакотерапии. К средствам базовой, или основной, фармакотерапии острой СМБ в спине относятся средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Дополнительная терапия применяется обычно совместно с НПВП и направлена на повышение эффективности лечения и сокращение продолжительности приема НПВП. В качестве дополнительной терапии могут назначаться миорелаксанты или витамины группы В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии НПВП и высокодозных комплексов витаминов группы В продемонстрированы в клинических исследованиях, включавших пациентов с острой болью в спине.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; острая боль в спине; дополнительная терапия; лечение; витамины группы В.

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

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА. Дополнительная терапия при острой скелетно-мышечной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):102–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-102-108

Adjunctive therapy for acute musculoskeletal pain

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

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

Acute musculoskeletal pain (MSP) is one of the leading complaints at patients' admission. Acute MSP is usually localized in the lower back, neck, shoulder girdles, and shins. With an increase in the number of obese and hypodynamic people, the prevalence of MSP increases, especially lower back pain. Treatment of acute MSP in the back consists of informing the patient about a favorable prognosis of the disease, recommendations to maintain daily activity, primary and additional pharmacotherapy. Primary or main pharmacotherapy of acute MSP in the back includes non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Adjunctive therapy is usually used in combination with NSAIDs and is aimed to increase the effectiveness of treatment and reduce the duration of NSAIDs use. As an additional therapy, muscle relaxants or B vitamins can be prescribed. The efficacy and safety of combination therapy of NSAIDs and high-dose complexes of B vitamins have been demonstrated in clinical trials involving patients with acute back pain.

Keywords: musculoskeletal pain; acute back pain; adjunctive therapy; treatment; B vitamins.

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

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Adjunctive therapy for acute musculoskeletal pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):102–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-102-108

Скелетно-мышечная боль (СМБ) является одной из самых распространенных причин нетрудоспособности взрослого населения. Распространенность СМБ за 20 лет (с 1990 по 2010 г.) увеличилась на 45% и продолжает расти. Рост распространенности СМБ связан с увеличением в популяции числа лиц с ожирением и гиподинамией, а также лиц старших возрастных групп [1]. По локализации СМБ весьма разнообразна, но наиболее часто локализуется в области нижней части спины, в шее, надплечьях и голенях. СМБ приводит к ограничению повседневной активности пациентов, снижению трудоспособности в бытовой и профессиональной сферах [2].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):102–108

В структуре болевых синдромов острая СМБ в спине — одна из ведущих причин обращения к врачу. До 84% взрослых людей испытывают хотя бы один эпизод боли в нижней части спины (БНЧС) в течение жизни [3]. У 10% пациентов острая СМБ в спине приобретает хроническое течение [4]. Своевременная диагностика, информирование пациента о благоприятном прогнозе и необходимости поддерживать активный образ жизни, эффективное облегчение боли в спине — важные этапы в предупреждении хронизации болевого синдрома и возвращении пациента к привычной повседневной активности [5, 6].

Фармакотерапия острой СМБ в спине: базовые и дополнительные подходы

Основная группа лекарственных средств для лечения острой неспецифической боли в спине — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5, 6]. Все НПВП подразделяют на неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), селективные ингибиторы ЦОГ-2 и коксибы. Разные препараты НПВП достоверно не различаются в отношении эффективности лечения острой боли в спине. Выбор НПВП зависит от сопутствующих заболеваний пациента и риска развития побочных эффектов [5, 6]. Несмотря на то что НПВП — это базовая фармакотерапия острой СМБ в спине, в практической деятельности применение данной группы препаратов связано с рядом проблем. Во-первых, прием НПВП может приводить к развитию побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, особенно в случаях длительной (более 10–14 дней) терапии в высоких терапевтических дозах [7–9]. Во-вторых, назначение НПВП может быть противопоказано из-за наличия сопутствующих заболеваний. В-третьих, НПВП могут быть неэффективны или недостаточно эффективны для купирования болевого синдрома, а длительное существование интенсивной боли сопряжено с развитием центральной сенситизации и хронизации болевого синдрома [10]. В связи с этим возникает необходимость в применении дополнительной терапии. В российской практике в качестве дополнительной терапии при острой СМБ в спине широко используются миорелаксанты и высокодозные комплексы витаминов группы В [10–12]. Миорелаксанты и витамины группы В могут использоваться в качестве монотерапии при острой боли в спине, но чаще назначаются в сочетании с НПВП [11, 13]. Выбор препарата для дополнительной терапии зависит от его профиля безопасности для пациента.

В 2018 г. был опубликован систематический обзор по применению миорелаксантов при острой неспецифической БНЧС, который включал 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных эффективности и переносимости миорелаксантов, применяемых в России, Беларуси и Казахстане: толперизона, тизанидина, баклофена, тиаколхикозида [14]. Авторы сделали следующие выводы:

- 1) миорелаксанты могут быть рекомендованы в виде монотерапии либо в комбинации с анальгетиками или НПВП для облегчения боли и увеличения двигательной активности у пациентов с острой неспецифической БНЧС;
- 2) разные миорелаксанты имеют различный профиль нежелательных явлений, что следует учитывать при выборе препарата для конкретного пациента;
- 3) для лечения острой неспецифической БНЧС и во избежание развития седативного эффекта предпочтительно использование тиаколхикозида и толперизона.

В 2019 г. Совет экспертов, посвященный обсуждению ведения пациентов с острой неспецифической болью в спине, заключил, что высокодозные нейротропные комплексы витаминов группы В могут применяться в качестве ко-анальгетика совместно с НПВП [15]. Витамины группы В давно и широко применяются в неврологической практике. По данным клинических исследований, они безопасны

и хорошо переносятся пациентами с диабетической, алкогольной полиневропатией и сопутствующими соматическими заболеваниями, с острой болью в спине и обострениями хронической люмбагии [16–24]. Ввиду наличия обезболивающего действия и безопасности применения лекарственных препаратов, содержащие витамины группы В, представляют особый интерес в качестве средств дополнительной терапии при острой СМБ в спине [10].

Патогенетическое обоснование применения витаминов группы В при ноцицептивной СМБ

Для лечения болевых синдромов витамины группы В применяются с 1950-х годов. Сначала их противоболевое действие было установлено эмпирически. Затем механизмы действия витаминов группы В при болевых синдромах начали изучать в экспериментальных исследованиях [25]. На экспериментальных болевых моделях витамины В₁, В₆, В₁₂ изучались как по отдельности, так и в комбинации друг с другом. В медицинской практике распространено ошибочное мнение о том, что противоболевой эффект витаминов группы В связан с активацией метаболических процессов в нервных волокнах и синтезом миелина [11]. Важно отметить, что действие витаминов группы В в высоких дозах отличается от их действия в физиологических дозах, которые ежедневно поступают с пищей [26]. Противоболевой эффект витаминов группы В проявляется именно при их применении в высоких дозах. Авторы экспериментальных исследований показали, что прием витаминов группы В в высоких дозах уменьшает интенсивность боли за счет влияния на ее патогенетические механизмы [27–29].

В эксперименте с «воспалительной» моделью ноцицептивной боли сравнивали антиноцицептивное действие диклофенака, витаминов В₁, В₆, В₁₂ и комбинации диклофенака с витаминами группы В [27]. Авторы обнаружили, что комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂ обладает антиноцицептивным действием, и сделали выводы, что комбинация этих витаминов ингибирует синтез воспалительных медиаторов (аллогенов). Исследования бенфотиамина показали, что данный витамин значительно уменьшает ноцицептивную и невропатическую боль, сопровождающуюся тактильной аллодинией [28]. Другое экспериментальное исследование также подтвердило противоболевое действие тиамин. Было показано, что тиамин уменьшает интенсивность ноцицептивной боли как острого, так и хронического течения. Авторы отметили дозозависимый обезболивающий эффект тиамин: чем выше доза тиамин, тем сильнее обезболивающее действие [29]. По результатам сравнительных экспериментальных исследований был сделан вывод, что комбинированное введение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ превосходит введение данных витаминов по отдельности в отношении противоболевого и противовоспалительного эффекта [30]. Комплексное использование витаминов В₁, В₆ и В₁₂ усиливает действие противоболевых нейромедиаторов — норадреналина и серотонина. Обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге, но и в зрительном бугре [31]. Показано, что витамины группы В потенцируют действие НПВП [32] и наркотических анальгетиков [33]. Механизмы противоболевого действия витаминов группы В продолжают изучаться.

Комплекс высокодозных витаминов группы В: эффективность, безопасность и преимущества добавления к НПВП при острых СМБ

На сегодняшний день высокодозный комплекс витаминов группы В [пиридоксин + тиамин (бенфотиамин) + цианокобаламин ± лидокаин] рассматривается как дополнительная терапия при СМБ в спине [15, 34]. Накоплены клинические данные об эффективности и безопасности назначения витаминов группы В в комбинации с НПВП при острой СМБ в спине, продемонстрированы преимущества добавления витаминов группы В к НПВП перед монотерапией НПВП.

В 1980-х и 1990-х годах были проведены первые клинические исследования по эффективности и безопасности применения витаминов группы В при боли в спине [32, 35–39]. Все исследования были рандомизированные двойные слепые и включали пациентов с БНЧС. Во всех исследованиях пациентов разделяли на две терапевтические группы — с монотерапией диклофенаком и с комбинацией диклофенака и витаминов В₁, В₆, В₁₂. Все авторы пришли к выводу, что комбинированное лечение по эффективности превосходит монотерапию диклофенаком, добавление комплекса витаминов группы В к НПВП сокращает продолжительность приема НПВП и снижает частоту развития побочных эффектов.

В Бразилии было проведено рандомизированное двойное слепое исследование DOLOR, включавшее 372 амбулаторных пациента с острой БНЧС [40]. Пациенты из группы монотерапии (n=185) получали по 50 мг диклофенака в таблетках 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Пациенты из группы комбинированной терапии (n=187) получали таблетки, содержащие 50 мг диклофенака, 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, дважды в день (во время завтрака и ужина). Через 3 дня лечения значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 46,5% пациентов из группы комбинированного лечения и только 29,7% пациентов из группы монотерапии. Данное количественное различие между группами (16,8%) было значимо (p=0,0005) и демонстрировало преимущество комбинированной терапии в том, что касается скорости облегчения боли. Через 5 дней лечения среди 123 пациентов, продолжавших прием препаратов, значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 82% пациентов из группы комбинированного лечения и только 43% — из группы монотерапии, что снова продемонстрировало значимое клиническое превосходство комбинированной терапии над монотерапией (p<0,000). Через 7 дней лечения 7,4% пациентов, получающих комбинированную терапию, и 32% пациентов, получающих монотерапию, отметили значимое облегчение боли и завершили лечение. Терапевтический эффект не был достигнут у 1% пациентов из группы комбинированного лечения и у 4,8% пациентов из группы монотерапии. Авторы заключили, что достижение значимого облегчения боли в группе монотерапии диклофенаком было значимо дольше. Комбинированная терапия позволяет значимо сократить продолжительность приема фармакотерапии. Почти половина (46,5%) пациентов, получающих комбинированную фармакотерапию, имели значимое облегчение уже через 3 дня лечения.

Мильгамма — один из наиболее изученных препаратов, содержащих витамины группы В. Это комплекс витаминов группы В в высоких терапевтических дозах, благодаря чему препарат обладает противоболевым действием. Мильгамма выпускается в форме раствора для внутримышечных (в/м) инъекций, в одной ампуле (2 мл) содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, 20 мг лидокаина. В российском рандомизированном открытом сравнительном исследовании оценивали эффективность препарата Мильгамма при острой БНЧС [11]. Исследование включало 60 пациентов с острой болью в спине, связанной с неспецифическими скелетно-мышечными причинами или дискогенной радикулопатией. Все пациенты были рандомизированы на три терапевтические группы: 1) монотерапия диклофенаком (75 мг в форме в/м инъекций 1 раз в день); 2) монотерапия Мильгаммой (2 мл препарата в форме в/м инъекций 1 раз в день); 3) комбинированная терапия диклофенаком (75 мг в/м) и Мильгаммой (2 мл в/м) 1 раз в день. Лечение проводилось амбулаторно, продолжалось 10 дней. Авторы отметили, что достоверно значимое снижение среднего значения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) отмечалось со второго дня лечения в группах монотерапии и уже с первого дня в группе комбинированного лечения. Через 10 дней терапии регресс боли в спине отметили 45% пациентов в группе Мильгаммы, 35% — в группе диклофенака, 70% — в группе комбинированного лечения. Частота побочных эффектов (боль в области эпигастрия, диарея) была выше в группах пациентов, принимавших диклофенак в качестве монотерапии и в комбинации с Мильгаммой. Среди пациентов, получающих монотерапию диклофенаком, побочные эффекты были отмечены в 35% случаев, в группе комбинированной терапии они отмечались у 25% пациентов, а среди пациентов, получавших Мильгамму, — только у 5%. Авторы пришли к заключению, что комбинированная терапия Мильгаммой и диклофенаком дает более выраженный и быстрый обезболивающий эффект, чем монотерапия. Применение комбинированной терапии при интенсивной острой БНЧС позволяет наиболее быстро помочь пациенту. Также авторы сформулировали гипотезу о том, что при комбинированном назначении НПВП и препарата Мильгамма возможно применение меньших доз НПВП. Однако подтверждение данной гипотезы требует проведения соответствующих клинических исследований.

В 2020 г. в журнале Американской академии медицины боли *Pain Medicine* был опубликован систематический обзор и метаанализ 5 РКИ, в которых оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) и диклофенака при БНЧС у 1207 пациентов [16]. Авторы заключили, что в лечении острой боли в спине или обострения хронической боли в спине комбинированная фармакотерапия, содержащая диклофенак и витамины группы В, более эффективна, чем монотерапия диклофенаком. Наиболее значимый эффект наблюдался в отношении уменьшения продолжительности лечения. Достоверно больше пациентов, получавших комбинированное лечение, достигли регресса боли к 3-му и 7-му дню терапии в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию. Между группами не обнаружено значимых различий по частоте развития побоч-

ных эффектов, что свидетельствует о безопасности добавления витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) к НПВП (диклофенаку).

Результаты РКИ по оценке эффективности комбинированной терапии, включавшей витамины группы В и НПВП, при острой боли в спине представлены в таблице. Авторы всех перечисленных исследований оценили комбинированную терапию как эффективную и безопасную [11, 32, 34, 37, 38, 40].

Практические аспекты применения высокодозного комплекса витаминов группы В при острой СМБ в спине

Для лечения острой СМБ в спине целесообразно использовать комбинацию витаминов группы В и препарата НПВП с первого дня терапии [16]. Как показали клинические исследования, для лечения острой боли в спине витамины группы В эффективны и в форме таблеток, и в форме растворов для в/м инъекций [11, 16].

*Данные РКИ по оценке эффективности комбинированной терапии при острой боли в спине
RCT data evaluating the effectiveness of combination therapy for acute back pain*

Исследование	Комбинированная терапия	Монотерапия	Характеристика боли	Число пациентов в исследовании	Результат лечения
G. Vetter и соавт., 1988 [32]	Диклофенак 50 мг каждые 8 ч п/о + тиамин 50 мг, пиридоксин 50 мг, цианокобаламин 0,25 мг/сут п/о до 2 нед	Диклофенак 50 мг каждые 8 ч п/о до 2 нед	Острая боль в спине	256	Регресса симптомов к 7-му дню лечения достигли значимо больше пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группой монотерапии (19 и 10 пациентов соответственно; $p < 0,05$)
A. Kuhlwein и соавт., 1990 [37]	Диклофенак 75 мг/сут п/о + тиамин 150 мг, пиридоксин 150 мг, цианокобаламин 0,75 мг/сут п/о до 7 дней	Диклофенак 75 мг/сут п/о до 7 дней	Острая боль в спине	123	Регресса симптомов к 3-му дню лечения достигли значимо больше пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группой монотерапии (30 и 15 пациентов соответственно; $p < 0,05$)
G. Brüggemann и соавт., 1990 [38]	Диклофенак 75 мг каждые 12 ч п/о + тиамин 150 мг каждые 12 ч, пиридоксин 150 мг каждые 12 ч, цианокобаламин 0,75 мг каждые 12 ч п/о до 2 нед	Диклофенак 75 мг каждые 12 ч п/о до 2 нед	Острая боль в спине	418	Регресса симптомов к 7-му дню лечения достигли больше пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группой монотерапии, но разница статистически не значима (53 и 48 пациентов соответственно; $p > 0,05$)
О.С. Левин и соавт., 2008 [34]	Диклофенак 75 мг каждые 12 ч п/о + бенфотиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 0,2 мг каждые 12 ч п/о	Диклофенак 75 мг каждые 12 ч п/о	Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия	38	К 24-му дню лечения снижение средней интенсивности боли в группе комбинированной терапии было значимо больше, чем в группе монотерапии ($p < 0,05$)
M.A. Mibielli и соавт., 2009 [40]	Диклофенак 50 мг каждые 12 ч п/о + тиамин 50 мг каждые 12 ч, пиридоксин 50 мг каждые 12 ч, цианокобаламин 1 мг каждые 12 ч п/о до 7 дней	Диклофенак 50 мг каждые 12 ч п/о до 7 дней	Острая боль в спине	372	Регресса симптомов к 3-му дню лечения достигли значимо больше пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группой монотерапии (87 и 55 пациентов соответственно; $p < 0,05$)
А.Б. Данилов, 2010 [11]	Диклофенак 75 мг в день в/м + тиамин 100 мг/сут, пиридоксин 100 мг/сут, цианокобаламин 1 мг/сут в/м в течение 10 дней	Диклофенак 75 мг/сут в/м в течение 10 дней или тиамин 100 мг/сут, пиридоксин 100 мг/сут, цианокобаламин 1 мг/сут в/м в течение 10 дней	Острая боль в спине	60	Клинически значимое уменьшение боли (на 30% и более по ВАШ) на 2-й день лечения отметили значимо больше пациентов, получающих комбинированную терапию, по сравнению с группой монотерапии ($p < 0,05$). Купирования боли в течение первых 5 дней лечения достигли значимо больше пациентов, получающих комбинированную терапию, в сравнении с пациентами, получающими монотерапию ($p < 0,05$)

Примечание. П/о — перорально.

При выраженном болевом синдроме в течение 5–10 дней пациенту назначается Мильгамма в дозе 2 мл в день (вводится глубоко в/м) и НПВП [10], доза и продолжительность приема которого зависят от инструкции к конкретному НПВП [5]. Обычно продолжительность приема НПВП при СМБ в спине составляет 7–10 дней [6]. В некоторых случаях, в соответствии с инструкцией, НПВП назначается менее чем на 7–10 дней. В большинстве исследований в комбинации с витаминами группы В назначался НПВП – диклофенак [25]. При регрессе боли менее чем через 7–10 дней терапии возможна отмена НПВП. Чем меньше продолжительность приема НПВП, тем ниже риск развития нежелательных явлений от него [5]. Известно, что в/м введение витаминов группы В – это болезненный для пациентов процесс. Наличие лидокаина в составе Мильгаммы позволяет проводить инъекции безболезненно, что повышает приверженность пациентов лечению [11].

При невозможности или нежелании пациента получать в/м инъекции препаратом Мильгамма возможно назначение таблетированных витаминов группы В в форме препарата Мильгамма композитум в дозе 1 таблетка 3 раза

в день курсом до 4 нед. В препарате Мильгамма композитум содержится 100 мг бенфотиамина (биодоступность близка к 100%) и 100 мг пиридоксина [17, 19].

Заключение

Таким образом, острая СМБ распространена в популяции и наиболее часто локализуется в нижней части спины. Ведение пациентов с острой СМБ в спине направлено на эффективное облегчение боли и предупреждение хронизации болевого синдрома. Для лечения острой СМБ в спине применяется базовая и дополнительная фармакотерапия, а также рекомендуется придерживаться активного образа жизни. В качестве базовой фармакотерапии назначается НПВП, в качестве дополнительной – могут использоваться миорелаксанты или витамины группы В. Комплекс высокодозных витаминов В₁, В₆, В₁₂ в форме препарата Мильгамма назначается совместно с НПВП, что приводит к повышению эффективности терапии и сокращению продолжительности приема НПВП. По данным клинических исследований, комбинированная терапия НПВП с Мильгаммой безопасна и эффективна в лечении острой СМБ в спине.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hawker GA. The assessment of musculoskeletal pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):8-12. Epub 2017 Sep 28.
- Arendt-Nielsen L, Fernandez-de-Las-Penas C, Graven-Nielsen T. Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain. *J Man Manip Ther*. 2011 Nov;19(4):186-93. doi: 10.1179/106698111X13129729551903
- Devereaux M. Low back pain. *Med Clin North Am*. 2009 Mar;93(2):477-501, x. doi: 10.1016/j.mcna.2008.09.013
- Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147:478-91. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
- 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.
- 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.)].
- Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006 Mar;99(3):132-40. doi: 10.1258/jrsm.99.3.132
- McGettigan P, Henry D. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12.
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: Nested case-control study. *BMJ*. 2013 Jan 8;346:e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525
- Камчатнов ПР, Умарова ХЯ. Поясничная боль – повышение эффективности терапии. *Клиницист*. 2013;7(1):64-9. doi: 10.17650/1818-8338-2013-1-64-69 [Kamchatnov PR, Umarova KhYa. Low back pain – increasing the effectiveness of therapy. *Klinitsist*. 2013;7(1):64-9. doi: 10.17650/1818-8338-2013-1-64-69 (In Russ.)].
- 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/bolevoiy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ [Danilov AB. Treatment of acute back pain: B vitamins or NSAIDs? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;(0):35-40. Available from: https://www.rmj.ru/articles/bolevoiy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ, Голубев ВЛ. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):137-42. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, Golubev VL. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137-42. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142 (In Russ.)].
- 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
- Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 [Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Кукушкин МЛ, Давыдов ОС и др. Совет экспертов, посвященный обсуждению ведения пациентов с острой неспецифической болью в спине и применению высокодозных нейротропных комплексов витаминов группы В в качестве ко-анальгетика. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):58-60. doi: 10.25731/RASP.2019.03.34

- [Parfenov VA, Kukushkin ML, Davydov OS, et al. Expert Council dedicated to the discussion of the management of patients with acute nonspecific back pain and the use of high-dose neurotropic complexes of B vitamins as a co-analgesic. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2019;17(3):58-60. doi: 10.25731/RASP.2019.03.34 (In Russ.)].
16. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, 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
17. Журавлева МВ, Ших ЕВ, Махова ЛА. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере милгаммы. *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. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;84(12):131-4. Available from: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31181> (In Russ.)].
18. 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.
19. Удовиченко ОВ, Курцева ТГ. Эффективность препарата Мильгамма в лечении болевого синдрома и трофических язв при диабетической полинейропатии (предварительное исследование). *Сахарный диабет*. 1999;2(2):32-4. doi: 10.14341/2072-0351-6147 [Udovichenko OV, Kurtseva TG. The effectiveness of the drug Milgamma in the treatment of pain syndrome and trophic ulcers in diabetic polyneuropathy (preliminary study). *Sakharnyy diabet*. 1999;2(2):32-4. doi: 10.14341/2072-0351-6147 (In Russ.)].
20. Головачева ВА, Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли: современные рекомендации и новые подходы в фармакотерапии. *Медицинский Совет*. 2019;(18):34-41. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-34-41 [Golovacheva VA, Parfenov VA. Management of acute nonspecific lumbosacral pain: modern guidelines and new approaches in pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):34-41. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-34-41 (In Russ.)].
21. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3
22. Парфенов ВА, Головачева ВА, Фадеев ВВ и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полинейропатией с помощью междисциплинарного подхода. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79 [Parfenov VA, Golovacheva VA, Fadeev VV, et al. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79 (In Russ.)].
23. Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ. Патогенез и лечение полиневропатий: роль витаминов группы В. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;40:42-8. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/patogenez_i_lechenie_polinevropatii_rol_vitaminov_gruppy_v_.html [Yemel'yanova AYU, Zinov'yeva OYe. Pathogenesis and treatment of polyneuropathies: the role of B vitamins. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;40:42-8. Available from: https://umedp.ru/articles/patogenez_i_lechenie_polinevropatii_rol_vitaminov_gruppy_v_.html (In Russ.)].
24. Камчатнов ПР. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28-33. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33 [Kamchatnov PR. Improving the effectiveness and safety of the treatment of patients with low back pain. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28-33. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33 (In Russ.)].
25. Torres A, Gutierrez R. Analgesic Effect of B Vitamins, 50 Years after the First Fixed Combination of Thiamine, Pyridoxine and Cyanocobalamin. *Med Int Mex*. 2012;28(5):473-82. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=37302>
26. Lemoine A, Le Devehat C. Clinical conditions requiring elevated dosages of vitamins. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989;30:129-47.
27. Franca DS, Souza AL, Almeida KR, et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001 Jun 15;421(3):157-64. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01038-X
28. Sanchez-Ramirez GM, Caram-Salas NL, Rocha-Gonzalez HI, et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006 Jan 13;530(1-2):48-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.11.016. Epub 2005 Dec 15.
29. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008 Jul;12(3):173-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762821/>
30. Bartoszyk GD. Zur Wechselwirkung der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Analgetika: Tierexperimentelle Befunde [The interactions of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ with non-steroidal antirheumatic and analgesic drugs: animal experiment results]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):121-4. doi: 10.1007/BF01646859 (In Germ.).
31. Jurna I, Carlsson KH, Komen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):129-35. doi: 10.1007/BF01646861
32. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Verkürzung der Diclofenac-Therapie durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Diclofenac 50 mg gegen Diclofenac 50 mg mit degenerativen Veränderungen [Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes]. *Z Rheumatol*. 1988 Sep-Oct;47(5):351-62 (In Germ.).
33. Deng XT, Han Y, Liu WT, Song XJ. B Vitamins Potentiate Acute Morphine Antinociception and Attenuate the Development of Tolerance to Chronic Morphine in Mice. *Pain Med*. 2017 Oct 1;18(10):1961-74. doi: 10.1093/pm/pnw358
34. Левин ОС, Мосейкин ИА. Комплекс витаминов группы В (милгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(10):30-5. [Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(10):30-5 (In Russ.)].
35. Bartoszyk GD, Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett*. 1989 Jun 5;101(1):95-100. doi: 10.1016/0304-3940(89)90447-3
36. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999 Oct;42(2):73-7. doi: 10.1016/S1056-8719(00)00045-9
37. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Einsparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akuten Lendenwirbelsäulensyndromen [Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):107-15. doi: 10.1007/BF01646857 (In Germ.).

38. 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.)].
39. Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-vitamine gegen Diclofenac, zur Priifung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheum Schmerz Entzündung.* 1986;(8):22-30 Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vvf-fcz55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1674395](https://www.scirp.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vvf-fcz55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1674395)
40. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.06.2021/19.07.2021/29.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «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 by LLC «Woerwag 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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Патобиохимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19 и роль хондроитина сульфата в восстановлении редокс-статуса

Сарвилина И.В.¹, Громова О.А.^{2,3}, Наумов А.В.⁴

¹ООО «Медицинский центр "Новомедицина"», Ростов-на-Дону; ²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН», Москва; ³Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2;

³Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ⁴Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В обзоре рассмотрены эпидемиология и клинические проявления неврологических долгосрочных эффектов COVID-19, основные патобиохимические механизмы и интегральные схемы нарушения редокс-статуса при COVID-19, такие как уменьшение выработки аденозинтрифосфата, снижение уровней жирных кислот, ацилкарнитина и аминокислот, нарушение окислительного фосфорилирования, нарушение гликолиза, гипометаболическое состояние, редокс-дисбаланс с повышением уровней пероксидов и супероксидов, изопропанов, снижением концентраций α -токоферола, веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, повышенный нитрозативный стресс с увеличением индуцибельной синтазы оксида азота, оксида азота, пероксинитрита и нитрата. Представлены нейропротективные подходы, направленные на подавление эксайтотоксичности, оксидативного стресса и нейровоспаления. Проанализированы современные данные о взаимосвязи механизмов возникновения нейропротективных эффектов хондроитина сульфата и его производных (дисахарид гликопротеина хондроитина сульфата) и особенностей их химической структуры. Обсуждаются механизм действия и нейропротективные эффекты хондроитина сульфата и его производных при синдроме усталости у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV2 (регуляция активности сигнального пути PKC/PI3K/Akt, увеличение уровня гемоксигеназы-1, уменьшение активных форм кислорода). Аргументирована позиция, согласно которой хондроитина сульфат и его производные могут стать перспективным средством лекарственной профилактики неврологических долгосрочных эффектов COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; неврологические симптомы; редокс-статус; хондроитина сульфат.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Громова ОА, Наумов АВ. Патобиохимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19 и роль хондроитина сульфата в восстановлении редокс-статуса. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115

Pathobiochemical pathways of redox imbalance in the neurological long-term effects of COVID-19 and the role of chondroitin sulfate in the redox status restoration

Sarvilina I.V.¹, Gromova O.A.^{2,3}, Naumov A.V.⁴

¹Medical Centre «Novomeditina», Rostov-on-Don; ²Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow; ³Big Data Storage and Analysis Center, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ²42, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia;

³27, Lomonosovskiy Prosp., Build. 1, Moscow 119192, Russia; ⁴16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

The review examines the epidemiology and clinical manifestations of COVID-19 long-term neurological effects, main pathobiochemical mechanisms, and integrated circuits of redox status impairment in COVID-19, such as the decrease of adenosine triphosphate production, fatty acids levels, acylcarnitine, and amino acids, impairment of oxidative phosphorylation and glycolysis, hypometabolic state, redox imbalance with the increase of peroxides and superoxides, isopropanes, the decrease of α -tocopherol, substances reacting with thiobarbituric acid, increased nitrosative stress with the increase of inducible synthase of nitric oxide, nitric oxide, peroxynitrite, and nitrate. Neuroprotective approaches aimed at suppressing excitotoxicity, oxidative stress, and neuroinflammation are presented. Recent data on the relationship between mechanisms of chondroitin sulfate and its derivatives (chondroitin sulfate glycoprotein disaccharide) neuroprotective effects and characteristics of their chemical structure are analyzed. The mechanism of action and neuroprotective effects of chondroitin sulfate and its derivatives in fatigue syndrome in patients with SARS-CoV2 infection are discussed (regulation of the PKC/PI3K/Akt activity, the increase of heme oxygenase-1 level, the decrease of reactive oxygen species). The position that chondroitin sulfate and its derivatives can become promising drugs to prevent the long-term neurological effects of COVID-19 is reasoned.

Keywords: COVID-19; neurological symptoms; redox status; chondroitin sulfate.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Gromova OA, Naumov AV. Pathobiochemical pathways of redox imbalance in the neurological long-term effects of COVID-19 and the role of chondroitin sulfate in the redox status restoration. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115

С момента регистрации в декабре 2019 г. новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в Китае (Ухань) более 200 млн человек инфицированы, в том числе в России — более 7 млн человек, и более 4,5 млн человек умерли от коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) в мире, в том числе в России — свыше 190 тыс. человек [1]. Около 10–30% человек в мире страдают от долгосрочных последствий этого заболевания [2]. В обзоре мы применяем термин «долгосрочные эффекты COVID-19», включающий симптомы, признаки или отклонения от физиологического диапазона клинических параметров, сохраняющиеся через 2 нед или более после перенесенного заболевания COVID-19 при отсутствии возвращения организма человека к исходному уровню здоровья [3]. Симптомы постковидного синдрома аналогичны синдрому постинфекционной усталости после других инфекционных заболеваний и похожи на симптомы миалгического энцефаломиелита (МЭ) / синдрома хронической усталости (СХУ) [4–6].

Сегодня проводятся исследования эффективности молекул, восстанавливающих редокс-статус при неврологических осложнениях COVID-19: глутатиона, микроэлементов (цинк, селен, витамины D, E и C, каротиноиды, полифенолы), N-ацетилцистеина, кверцетина, мелатонина, пентоксифиллина, цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината [7–13]. Перспективным является анализ применения хондроитина сульфата (ХС) по показаниям «реставрация редокс-статуса» и «эндотелиопротекция» в связи с присутствием ХС во внеклеточной матрице кровеносных сосудов и головного мозга. Целью обзора медицинской литературы явилась оценка роли ХС в восстановлении редокс-статуса в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде с учетом эпидемиологии, путей развития редокс-дисбаланса и неврологических эффектов COVID-19.

Эпидемиология и клинические проявления неврологических долгосрочных эффектов COVID-19

Представлен систематический обзор и метаанализ 15 исследований с 55 долгосрочными эффектами COVID-19 и преобладанием таких симптомов, как усталость, головная боль, боль в суставах, аносмия, агевзия и т. д., при этом отмечены дебют или прогрессирование цереброваскулярных заболеваний [14]. Наиболее частыми симптомами были утомляемость или мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%), тревога или депрессия (23%), которые часто встречаются при МЭ/СХУ [15]. В другом исследовании 80% пациентов с постковидным синдромом составляли женщины, и частыми симптомами были утомляемость (>75%), недомогание после нагрузки (>69%) и когнитивная дисфункция («туман в голове»; >52%) [16]. У 47% пациентов с COVID-19 аносмию зарегистрировали через 4,4 дня после начала инфекции [17].

Случай МЭ/СХУ определяется как:

- 1) существенное нарушение способности функционирования дома или на работе, продолжающееся >6 мес, сопровождающееся сильной усталостью, впервые возникшее или имеющее явное начало, без существенного улучшения после отдыха;
- 2) недомогание после нагрузки любого вида (длительное обострение исходных симптомов пациента после физического/когнитивного/ортостатического напряжения или стресса, может развиваться с задержкой относительно триггера);
- 3) сон, не приносящий отдыха, *плюс один из симптомов 4 или 5*;
- 4) когнитивные нарушения *или*
- 5) ортостатическая реакция [18].

При МЭ/СХУ обнаруживались гипоперфузия и/или метаболическая дисфункция глиальных клеток и нейровоспаление с активацией астроцитов и микроглии [19], подавление оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» [20], нарушение симпатической и парасимпатической активности со снижением церебральной перфузии [21], выявлялись аутоантитела к адренергическим, мускариновым и холинергическим рецепторам [22], снижение анаэробного порога и пиковой нагрузки при оценке нейромышечной передачи после нагрузки и повышение уровня молочной кислоты в мышцах [23], включение дополнительных областей мозга для ответа на когнитивные проблемы [24]. В исследованиях цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаруживались повышенные уровни белков ($\alpha 2$ -макроглобулина, кератина 16, оромукоида), связанные с повреждением и восстановлением тканей [25]. У 40% пациентов наблюдался повышенный уровень альбумина с переносом белков из системного кровообращения в ЦСЖ вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера [26].

Патобиохимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19

Один из механизмов прямого проникновения и распространения SARS-CoV-2 в ткани мозга — это его продвижение в направлении от горизонтальной пластинки решетчатой кости [27]. Прямое вирусное воздействие на ткань головного мозга с использованием рецептора к ангиотензин-превращающему ферменту 2 влияет на области мозга, связанные с пищеводом, щитовидной железой, селезенкой, лимфатическими узлами, костным мозгом, яичками, яичниками, маткой и сердцем [28]. Присутствие вируса в системе кровообращения обеспечивает его проникновение в мозговой кровоток [27]. Коронавирусы достигают ЦНС посредством антеро- и ретроградного транспорта с помощью кинезинов и динеина через сенсорные и моторные нервные окончания [29]. SARS-CoV-2 распространяется

в ЦНС через кишечную ветвь блуждающего нерва и симпатический афферентный нерв [30].

Активация микроглии и астроцитов усиливается продукцией активных форм кислорода и оксида азота (NO) [31]. Аденозинтрифосфат, образующийся при апоптозе нейронов, активирует микроглию, которая высвобождает глутамат, ингибирующий комплекс IV дыхательной цепи митохондрий [32]. Митохондриальная дисфункция объясняет сообщения о лактате в головном мозге и ЦСЖ пациентов с МЭ/СХУ.

Взаимодействие между белком эритроцитов Band 3 и белком S1 вируса SARS-CoV-2 при COVID-19 и МЭ/СХУ приводит к нарушениям доставки кислорода с повышением содержания ионов гема, ферритина, снижением уровней

гаптоглобина, гемопексина, гемоксигеназы-1 (HO-1), уменьшением детоксикации внеклеточного гемоглобина [33, 34]. Функцию эндотелия сосудов в ЦНС поддерживает эндотелиальный гликокаликс — протеогликаны (синдекан, глипикан), длинноцепочечная гиалуроновая кислота и боковые цепи гликозаминогликанов (гепарансульфат, ХС) [35]. SARS-CoV-2 использует гепарансульфат как кофактор для связывания S-белка с рецептором и инвазии вируса.

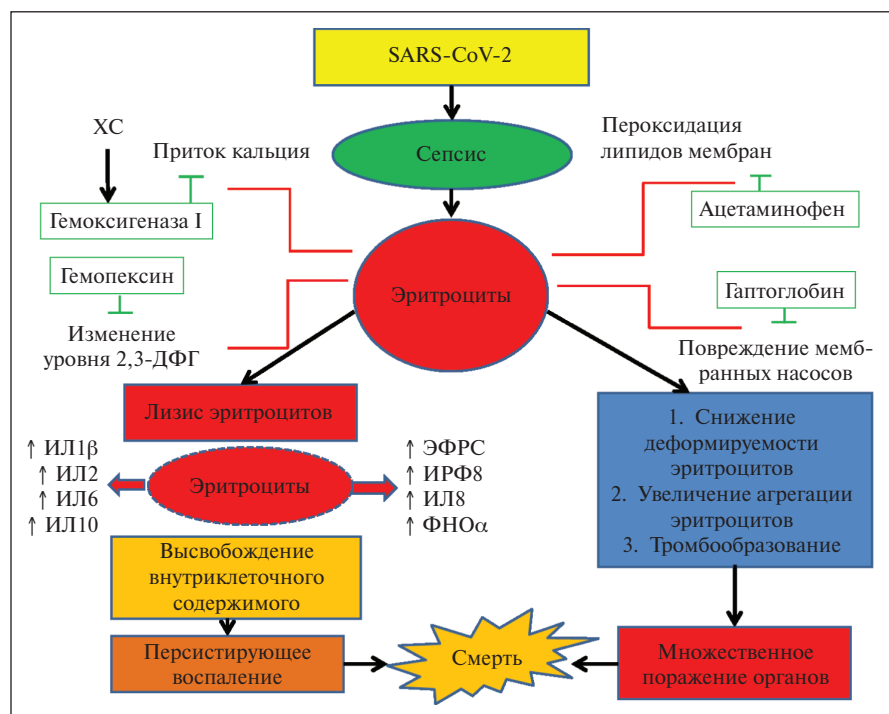
Метаболические изменения при МЭ/СХУ включают: 1) уменьшение выработки аденозинтрифосфата из глюкозы через цикл трикарбоновых кислот, снижение уровня жирных кислот, ацилкарнитина и аминокислот через цикл мочевины [36], нарушение окислительного фосфорилирования, увеличение/уменьшение гликолиза [37]; 2) гипомета-

Изменения окислительно-восстановительного потенциала, характерные для COVID-19 и МЭ/СХУ

Redox potential changes associated with COVID-19 and myalgic encephalitis / chronic fatigue syndrome

Показатели	COVID-19	МЭ/СХУ
Метаболизм железа и гема	Гиперферритинемия [46]. Повышение уровня биливердина, снижение — билирубина [47]	Снижение трансферрина, повышение гема в крови [48, 49]
Уровень гомоцистеина	Повышение в крови [50]	Повышение в ЦСЖ [51]
Изменение уровня СОД	Отрицательная корреляция между снижением СОД-3 при COVID-19 и тяжестью заболевания [52]	Снижение [53]
Нейтрофильный ответ	Повышение количества нейтрофилов и отношения нейтрофилов к лимфоцитам с положительной корреляцией со смертностью [54]	Нейтропения и снижение окислительного стресса, вторичные по отношению к изначально агрессивному нейтрофильному ответу, истощение нейтрофилов и лимфоцитов [55]
NO	NOS ₂ повышается у пациентов с тяжелым течением болезни [56]	Высокий уровень NO [7]; уровень цитрулина повышен [57]
H ₂ S	Повышение содержания H ₂ S в крови и высокие показатели циркулирующих лимфоцитов, стимуляция H ₂ S пролиферации Т-лимфоцитов [58]	Дисрегуляция H ₂ S [59]
Метаболиты триптофана	Снижение уровней триптофана, серотонина, индол-пирувата, повышение — кинуренина, кинуреновой кислоты, пиколиновой кислоты, никотиновой кислоты [60]. Метаболизм НАД подавлен в клетках с SARS-CoV-2, уровни ферментов НАД повышены в клетках с SARS-CoV-2 [61]	Уровни никотинамид-фосфорибозилтрансферазы изменены в мононуклеарных клетках периферической крови [62]
Глутатион	Низкий уровень восстановленного глутатиона в крови при тяжелом течении болезни [63]; тяжесть течения COVID-19 связана со снижением уровня витамина D [64]	Низкий уровень восстановленного глутатиона в коре головного мозга и плазме [65]. Снижение уровней СОД, каталазы, глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы в эритроцитах [53]
Цистеин	Снижение уровня цистеина, увеличение — окисленного цистеина. Повышение уровней цистина, метионина [60]	Снижение уровней цистина, окисленной формы цистеина, повышение — цистина, метионина в мононуклеарных клетках [42]
Селен	Уровень селена низкий и отрицательно коррелирует с восстановлением [66]	Не исследовали
Витамин С / аскорбат	Низкий уровень в плазме [67]	Низкий уровень в плазме [68]
Метаболизм НАД	Повышение уровней никотинамид-фосфорибозилтрансферазы и никотинамид-рибозидкиназы [61]	Повышение уровней никотинамид-фосфорибозилтрансферазы [69]
Витамин Е	Низкие сывороточные уровни у беременных [70]	Снижение уровня в сыворотке коррелирует с тяжестью симптомов, повышение уровня — с ремиссией [71]

Примечание. СОД — супероксиддисмутаза; НАД — никотинамидадениндинуклеотид.



Патогенез COVID-19 и возможное применение гаптоглобина, гемопексина, гемоксигеназы-1, ацетаминофена, ХС.

SARS-CoV2 – новая коронавирусная инфекция; 2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерофосфат;

ИЛ – интерлейкин; ЭФРС – эндотелиальный фактор роста сосудов; ИРФ8 – регуляторный фактор 8 интерферона; ФНО – фактор некроза опухоли

COVID-19 pathogenesis and the possible use of haptoglobin, hemopexin, heme oxygenase-1, acetaminophen, chondroitin sulfate

болическое состояние [38]; 3) редокс-дисбаланс с повышением уровней пероксидов и супероксидов [39], изопростанов [40], снижением концентрации α -токоферола [41], веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [42]; повышенный нитрозативный стресс с увеличением индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), NO, пероксинитрита и нитрата [43].

Накопление внеклеточных ловушек нейтрофилов вызывает при COVID-19 воспаление на клеточном уровне с участием НАДФН-оксидазы, эластазы нейтрофилов, миелопероксидазы, NOS и пептидиларгининдеиминазы 4 с образованием цитруллинированных белков [44]. При МЭ/СХУ снижается уровень кофермента Q10 в плазме, обратно коррелирующий со степенью утомляемости [45]. Изменения окислительно-восстановительного потенциала при COVID-19 и МЭ/СХУ представлены в таблице.

Митохондриальная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, способствует накоплению митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитозоле клетки, что приводит к активации инфламماسом и подавлению врожденного и адаптивного иммунитета [72].

Перспективы применения ХС и его производных у пациентов с неврологическими эффектами COVID-19

Дисахарид гликопротеина ХС (CSGP-DS) модулирует скорость воспалительных реакций в клетках нервной ткани, что было показано на моделях аутоиммунного энцефаломиелита и аутоиммунного увеита, где регистрировались уменьшение симптомов энцефаломиелита и защита от гибели нейронов при увеите [73, 74].

Перинейронные сети сформированы протеогликанами ХС, среди которых гликозаминогликаны имеют сильный отрицательный заряд и снижают выраженность локального окислительного стресса через улавливание и связывание редокс-активного железа [75]. Антиоксидантное и нейропротективное действие ХС продемонстрировано на линии клеток нейробластомы человека SH-SY5Y высокоочищенного 4,6-ХС в концентрации не менее 98% молекулярной массы 15–16 кДа. Нейропротективный и антиапоптотический эффекты связаны с уменьшением продукции свободных радикалов при добавлении ХС, который усиливал фосфорилирование Akt и HO-1 и посредством этого сигнального пути активировал протеинкиназу С, которая фосфорилирует Akt через PI3K/Akt, и увеличивал синтез HO-1, что важно при нейровоспалении в условиях COVID-19 (см. рисунок) [76]. ХС демонстрирует нейропротективный эффект *in vitro* на модели кальций-зависимой цитотоксичности и снижает гибель нейронов [77, 78].

Известно, что при внутримышечном введении фармацевтических форм ХС (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) происходит активация рецептора CD44, расположенного на поверхности клеток внеклеточного матрикса. Это приводит к повышению активности гиалуронидаз, инициирующих переработку цепей ХС в мышечном депо в более короткие олигосахариды, которые распространяются по межклеточной жидкости мышцы, поступают в системный кровоток и, вследствие весьма низкой молекулярной массы (<1 кДа), могут преодолевать гематоэнцефалический барьер [79].

Таким образом, с учетом современных данных о механизмах нарушения редокс-статуса в ЦНС при COVID-19, а также данных доклинических исследований, мы считаем, что перспективным средством лекарственной профилактики неврологических долгосрочных эффектов COVID-19 могут стать ХС и его производные.

1. Доступно по ссылке [Available from]: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Yu C. Study Probes the 'Long Haul' effects of COVID-19. *Johns Hopkins University Hub*. 2021. Available from: <https://hub.jhu.edu/2021/03/22/long-covid-long-haulers/> (accessed 25.04.2021).
3. 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
4. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et al. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med*. 1985 Jan;102(1):1–7. doi: 10.7326/0003-4819-102-1-7
5. Wray BB, Gaughf C, Chandler Jr FW, et al. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in patients with chronic fatigue. *Ann Allergy*. 1993 Sep;71(3):223–6.
6. Komaroff AL. Is human herpesvirus-6 a trigger for chronic fatigue syndrome? *J Clin Virol*. 2006 Dec;37 Suppl 1:S39–46. doi: 10.1016/S1386-6532(06)70010-5
7. Fraternali A, Paoletti MF, Casabianca A, et al. GSH and analogs in antiviral therapy. *Mol Aspects Med*. Feb–Apr 2009;30(1–2):99–110. doi: 10.1016/j.mam.2008.09.001. Epub 2008 Sep 27.
8. Camini FC, da Silva Caetano CC, Almeida LT, de Brito Magalhaes CL. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Arch Virol*. 2017 Apr;162(4):907–17. doi: 10.1007/s00705-016-3187-y. Epub 2016 Dec 30.
9. Rank N, Michel C, Haertel C, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 2000 Dec;28(12):3799–807. doi: 10.1097/00003246-200012000-00006
10. Bischoff SC. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):733–40. doi: 10.1097/MCO.0b013e32831394b8
11. Urata Y, Honma S, Goto S, et al. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 1999 Oct;27(7–8):838–47. doi: 10.1016/S0891-5849(99)00131-8
12. Harris E, Schulzke SM, Patole SK. Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs*. 2010 Oct 1;12(5):301–11. doi: 10.2165/11532600-000000000-00000
13. Баринов АН, Мошкхоева ЛС, Пархоменко ЕВ и др. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021;(3):14–22. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-14-22
14. [Barinov AN, Moshkhoeva LS, Parkhomenko EV, et al. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2021;(3):14–22. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-14-22 (In Russ.)].
15. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
16. World Health Organization (1969). Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, Causes of Death Based on the Recommendations of the Eighth Revision Conference (PDF). 2 (Eighth ed.). Geneva: WHO. p. 173. Available from: https://me-pedia.org/wiki/Epidemic_myalgic_encephalomyelitis (accessed 25.04.2021).
17. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *medRxiv*. 2020;12.24.20248802. doi: 10.1101/2020.12.24.20248802
18. Klopstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.04.006 [Epub ahead of print].
19. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb 10.
20. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an (1)(1)C-(R)-PK11195 PET study. *J Nucl Med*. 2014 Jun;55(6):945–50. doi: 10.2967/jnumed.113.131045. Epub 2014 Mar 24.
21. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol*. 2011 May;87(2):183–94. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.02.002. Epub 2011 Feb 18.
22. Van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients during mild orthostatic stress testing: an exploratory study at 20 degrees of head-up tilt testing. *Healthcare (Basel)*. 2020 Jun 13;8(2):169. doi: 10.3390/healthcare8020169
23. Baraniuk JN, Casado B, Maibach H, et al. A chronic fatigue syndrome – related proteome in human cerebrospinal fluid. *BMC Neurol*. 2005 Dec 1;5:22. doi: 10.1186/1471-2377-5-22
24. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):601–9. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.009. Epub 2018 Apr 7.
25. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Eur J Clin Invest*. 2012 Feb;42(2):186–94. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x. Epub 2011 Jul 12.
26. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):989–92. doi: 10.1056/NEJMc2019373. Epub 2020 Jun 12.
27. Lersy F, Benotmane I, Helms J, et al. Cerebrospinal fluid features in COVID-19 patients with neurologic manifestations: correlation with brain MRI findings in 58 patients. *J Infect Dis*. 2021 Feb 24;223(4):600–9. doi: 10.1093/infdis/jiaa745
28. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995–8. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13.
29. Lapina CMR, Peschanski D, Mesmoudi S. The potential genetic network of human brain SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2020.
30. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):552–5. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
31. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744–8. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19.
32. Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):918–34. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.016
33. Takeuchi H. Roles of glial cells in neuroinflammation and neurodegeneration. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2013;4:2–16. doi: 10.1111/cen3.12059
34. Gallagher PG. Hemolytic anemias: red blood cell membrane and metabolic defects. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
35. Janz DR, Bastarache JA, Sills G, et al.

- Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis. *Crit Care*. 2013 Nov 14;17(6):R272. doi: 10.1186/cc13108
35. Curry FE. Layer upon layer: The functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier *in vivo* and *in vitro*. *Cardiovasc Res*. 2017 May 1;113(6):559-61. doi: 10.1093/cvr/cvx044
36. Yamano E, Sugimoto M, Hirayama A, et al. Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles. *Sci Rep*. 2016 Oct 11;6:34990. doi: 10.1038/srep34990
37. Armstrong CW, McGregor NR, Lewis DP, et al. Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress pathways in chronic fatigue syndrome patients. *Metabolomics*. 2015;11:1626-39. doi: 10.1007/s11306-015-0816-5
38. Naviaux RK. Metabolic features and regulation of the healing cycle — a new model for chronic disease pathogenesis and treatment. *Mitochondrion*. 2019 May;46:278-97. doi: 10.1016/j.mito.2018.08.001. Epub 2018 Aug 9.
39. Maes M, Kubera M, Uytendaele M, et al. Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Med Sci Monit*. 2011 Apr;17(4):SC11-5. doi: 10.12659/msm.881699
40. Robinson M, Gray SR, Watson MS, et al. Plasma IL-6, its soluble receptors and F2-isoprostanes at rest and during exercise in chronic fatigue syndrome. *Scand J Med. Sci Sports*. 2010 Apr;20(2):282-90. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.00895.x. Epub 2009 Apr 13.
41. Miwa K, Fujita M. Increased oxidative stress suggested by low serum vitamin E concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol*. 2009 Aug 14;136(2):238-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.051. Epub 2008 Aug 6.
42. Fenouillet E, Vigouroux A, Steinberg JG, et al. Association of biomarkers with health-related quality of life and history of stressors in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *J Transl Med*. 2016 Aug 31;14(1):251. doi: 10.1186/s12967-016-1010-x
43. Suarez A, Guillo E, Roig T, et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Women's Health (Larchmt)*. 2010 Jun;19(6):1073-7. doi: 10.1089/jwh.2008.1255
44. Paula BD, Lemle MD, Komaroff AL, Solomon H. Snyder Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PNAS*. 2021 Aug 24;118(34):e2024358118. doi: 10.1073/pnas.2024358118
45. Yang X, Zhang Y, Xu H, et al. Neuroprotection of coenzyme Q10 in neurodegenerative diseases. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(8):858-66. doi: 10.2174/1568026615666150827095252
46. Kappert K, Jahic A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: Bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 2020 Dec;25(8):616-25. doi: 10.1080/1354750X.2020.1797880. Epub 2020 Nov 24.
47. Shen B, Yi X, Sun Y, et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell*. 2020 Jul 9;182(1):59-72.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.032. Epub 2020 May 28.
48. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, De Leeuw I. Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. *Life Sci*. 2001 Mar 16;68(17):2037-49. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01001-3
49. Song JW, Lam SM, Fan X, et al. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. *Cell Metab*. 2020 Aug 4;32(2):188-202.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.016. Epub 2020 Jun 24.
50. Ponti G, Ruini C, Tomasi A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:109859. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109859. Epub 2020 May 21.
51. Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, et al. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(4):301-7. doi: 10.3109/03009749709105320
52. Abouhashem AS, Singh K, Azzazy HME, Sen CK. Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxid Redox Signal*. 2020 Jul 10;33(2):59-65. doi: 10.1089/ars.2020.8111. Epub 2020 May 8.
53. Kurup RK, Kurup PA. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *Int J Neurosci*. 2003 May;113(5):683-701. doi: 10.1080/00207450390200026
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
55. Brenu EW, Huth TK, Hardcastle SL, et al. Role of adaptive and innate immune cells in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Int Immunol*. 2014 Apr;26(4):233-42. doi: 10.1093/intimm/dxt068. Epub 2013 Dec 16.
56. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell*. 2021 Jan 7;184(1):149-168.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025. Epub 2020 Nov 19.
57. Lemle MD. Hypothesis: Chronic fatigue syndrome is caused by dysregulation of hydrogen sulfide metabolism. *Med Hypotheses*. 2009 Jan;72(1):108-9. doi: 10.1016/j.mehy.2008.08.003. Epub 2008 Sep 16.
58. Renieris G, Katrini K, Damoulari C, et al. Serum hydrogen sulfide and outcome association in pneumonia by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Shock*. 2020 Nov;54(5):633-7. doi: 10.1097/SHK.0000000000001562
59. Blackstone E, Morrison M, Roth M. B. H2S induces a suspended animation-like state in mice. *Science*. 2005 Apr 22;308(5721):518. doi: 10.1126/science.1108581
60. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight*. 2020 Jul 23;5(14):e140327. doi: 10.1172/jci.insight.140327
61. Heer CD, Sanderson DJ, Voth LS, et al. Coronavirus infection and PARP expression dysregulate the NAD metabolome: An actionable component of innate immunity. *J Biol Chem*. 2020 Dec 25;295(52):17986-96. doi: 10.1074/jbc.RA120.015138. Epub 2020 Oct 13.
62. Kennedy G, Spence VA, McLaren M, et al. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radic Biol Med*. 2005 Sep 1;39(5):584-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020
63. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect Dis*. 2020 Jul 10;6(7):1558-62. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00288. Epub 2020 May 28.
64. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity — plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2, and thrombosis. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):97-115. doi: 10.1111/joim.13149. Epub 2020 Jul 22.
65. Aoki T, Miyakoshi H, Usuda Y, Herberman RB. Low NK syndrome and its relationship to chronic fatigue syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993 Dec;69(3):253-65. doi: 10.1006/clin.1993.1178
66. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020 Jun 1;111(6):1297-9. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095
67. Chiscano-Camon L, Ruiz-Rodriguez JC, Ruiz-Sanmartin A, et al. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020 Aug 26;24(1):522. doi: 10.1186/s13054-020-03249-y
68. Kennedy G, Khan F, Hill A, et al. Biochemical and vascular aspects of pediatric chronic fatigue syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 Sep;164(9):817-23. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.157

69. Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alpha-tocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome. *Heart Vessels*. 2010 Jul;25(4):319-23. doi: 10.1007/s00380-009-1206-6. Epub 2010 Jul 31.
70. Erol SA, Tanacan A, Anuk AT, et al. Evaluation of maternal serum afamin and vitamin E levels in pregnant women with COVID-19 and its association with composite adverse perinatal outcomes. *J Med Virol*. 2021 Apr;93(4):2350-8. doi: 10.1002/jmv.26725. Epub 2020 Dec 23.
71. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett*. 2003 Jan 2;335(3):151-4. doi: 10.1016/S0304-3940(02)01058-3
72. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
73. Rolls A, Avidan H, Cahalon L, et al. A disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan promotes central nervous system repair in rats and mice. *Eur J Neurosci*. 2004 Oct;20(8):1973-83. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03676.x
74. Rolls A, Cahalon L, Bakalash S, et al. A sulfated disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan protects against inflammation-associated neurodegeneration. *FASEB J*. 2006 Mar;20(3):547-9. doi: 10.1096/fj.05-4540ffe. Epub 2006 Jan 5.
75. Morawski M, Bruckner MK, Riederer P, et al. Perineuronal nets potentially protect against oxidative stress. *Exp Neurol*. 2004 Aug;188(2):309-15. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.04.017
76. Canas N, Valero T, Villarroya M, et al. Chondroitin sulfate protects SH-SY5Y cells from oxidative stress by inducing hemeoxygenase-1 via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Dec;323(3):946-53. doi: 10.1124/jpet.107.123505. Epub 2007 Sep 20.
77. Sivasankaran R, Pei J, Wang KC, et al. PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. *Nat Neurosci*. 2004 Mar;7(3):261-8. doi: 10.1038/nn1193. Epub 2004 Feb 8.
78. Sato Y, Nakanishi K, Tokita Y, et al. A highly sulfated chondroitin sulfate preparation, CS-E, prevents excitatory aminoacid-induced neuronal cell death. *J Neurochem*. 2008 Mar;104(6):1565-76. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05107.x. Epub 2007 Nov 7.
79. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137-43.
- [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-137-143>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.08.2021/21.09.2021/24.09.2021

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.

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.

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом

Зиновьева О.Е.¹, Остроумова Т.М.¹, Коняшова М.В.², Горбачев Н.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1

Распространенность предиабета в мире неуклонно увеличивается, при этом до трети пациентов уже имеют признаки диабетической невропатии (ДНП). Под предиабетом подразумевают наличие у пациента нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) либо их сочетания. Представлены современные критерии диагностики предиабета согласно российским, европейским и американским клиническим рекомендациям. В обзоре рассмотрены наиболее частые формы ДНП у пациентов с предиабетом (дистальная симметричная сенсорная полиневропатия, болевая ДНП, кардиоваскулярная автономная невропатия), а также их распространенность. Приведены рекомендуемые методы скрининга ДНП: диагностические шкалы, исследование чувствительности, электромиография, вегетативное тестирование, конфокальная микроскопия роговицы. Обсуждаются результаты исследований, посвященных инструментальным методам диагностики поражения периферической нервной системы (ПНС) в случаях предиабета. Рассмотрена тактика ведения пациентов с предиабетом с поражением ПНС, которая должна включать немедикаментозные и медикаментозные методы. Комбинация низкокалорийной диеты и регулярной физической активности позволяет отсрочить развитие сахарного диабета 2-го типа и уменьшить выраженность невропатической боли. При наличии болевой формы ДНП препаратами первой линии являются прегабалин, габапентин и дулоксетин. Поскольку в настоящее время нет данных о влиянии сахароснижающей терапии на риски развития и/или прогрессирования ДНП у пациентов с предиабетом, в качестве патогенетической терапии рассматриваются препараты из группы антиоксидантов. Обсуждается использование при ведении пациентов с предиабетом препаратов альфа-липоевой кислоты (Берлитион®).

Ключевые слова: предиабет; диабетическая невропатия; периферическая нервная система; альфа-липоевая кислота.

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева; zinovyevaolga@yandex.ru

Для ссылки: Зиновьева ОЕ, Остроумова ТМ, Коняшова МВ, Горбачев НА. Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):116–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-116-122

Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes

Zinovyeva O.E.¹, Ostroumova T.M.¹, Koniasheva M.V.², Gorbachev N.A.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Endocrinology №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²1, Pogodinskaya St., Build. 1, Moscow 119435, Russia

The worldwide prevalence of prediabetes is steadily increasing, with up to a third of patients already showing signs of diabetic neuropathy (DN). Prediabetes includes impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), or a combination of both.

Recent diagnostic criteria of prediabetes according to Russian, European, and American clinical guidelines are presented. The review covers the most common forms of DN in patients with prediabetes (distal symmetric sensory polyneuropathy, painful DN, cardiovascular autonomic neuropathy) and their prevalence. Recommended methods of DN screening are discussed: diagnostic scales, sensory testing, nerve conduction study, autonomic testing, corneal confocal microscopy. The results of studies evaluating instrumental methods for diagnosing peripheral nervous system (PNS) dysfunction in prediabetes are discussed. Management tactics in patients with prediabetes and PNS dysfunction should include non-pharmacological and pharmacological interventions. Combining a low-calorie diet and regular physical activity can delay the development of diabetes mellitus and reduce the severity of neuropathic pain. In patients with painful DN, the first-line therapy includes pregabalin, gabapentin, and duloxetine. Since there is no current data on the effect of hypoglycemic therapy on the risks of development and/or progression of DN in patients with prediabetes, antioxidants are considered pathogenetic therapy. Alpha-lipoic acid (Berlition®) in the management of patients with prediabetes is discussed.

Keywords: prediabetes; diabetic neuropathy; peripheral nervous system; alpha-lipoic acid.

Contact: Olga Evgenyevna Zinovyeva; zinovyevaolga@yandex.ru

For reference: Zinovyeva OE, Ostroumova TM, Koniasheva MV, Gorbachev NA. Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):116–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-116-122

Сахарный диабет (СД) — самое распространенное эндокринное заболевание, нередко приводящее к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов, что делает его важной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным федерального регистра, в России свыше 4,5 млн человек страдают СД, на долю СД 2-го типа приходится более 85% случаев заболевания [1]. СД рассматривается как важный модифицируемый фактор риска развития потенциально фатальных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. В последнее время все больше внимания уделяется предиабету — состоянию, при котором гликемические параметры уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих диагностировать СД 2-го типа. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) [4], в настоящее время 374 млн человек в мире страдают предиабетом, а к 2045 г. бремя предиабета увеличится до 548 млн (8,6% взрослого населения). Установлено, что своевременная диагностика и лечение предиабета позволит предотвратить развитие СД и связанных с ним осложнений, к которым относятся, в частности, диабетическая невропатия (ДНП), встречающаяся у половины пациентов с СД 2-го типа и у трети больных СД 1-го типа [5]. Следует отметить, что у 20–35% пациентов признаки ДНП обнаруживаются при постановке диагноза СД 2-го типа [5, 6], что может указывать на раннюю, субклиническую стадию болезни; в то же время известно, что диагноз СД 2-го типа нередко устанавливают через несколько лет от начала заболевания. В указанных случаях именно симптомы ДНП (боль, жжение, парестезии, онемение) становятся поводом для обращения пациента к врачу с последующим установлением диагноза СД 2-го типа [5, 6]. Распространенность периферической соматической и автономной невропатии при предиабете варьирует от 10 до 30% [7].

Определение предиабета

Согласно российским, европейским и американским клиническим рекомендациям [2, 3, 8], предиабет рассматривают как нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но у пациента имеются либо нарушенная гликемия натощак (НГН), либо нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), либо оба этих состояния. Однако в разных клинических рекомендациях значения гликемии разнятся (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии нарушений гликемии (по [2, 3, 8])

Table 1. Diagnostic criteria for glycemic disorders (from [2, 3, 8])

Показатель	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	российские клинические рекомендации (2020)	европейские клинические рекомендации (2019)	американские клинические рекомендации (2021)
НТГ:			
натощак (если определяется)	<6,1	<7,0	—
через 2 ч после ПГТТ	≥7,8, но <11,1	≥7,8, но <11,0	7,8–11,0
НГН:			
натощак (если определяется)	<5,6	5,6–6,9	5,6–6,9
через 2 ч после ПГТТ	≥6,1, но <7,8	<7,8	—

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

Наиболее частые формы ДНП при предиабете

Распространенность ДНП варьирует в широких пределах — от 2 до 77% [7]. В систематическом обзоре [7] авторы предприняли попытку проанализировать частоту периферической невропатии в зависимости от подтипа нарушения углеводного обмена. Так, ДНП чаще встречалась при НТГ, чем при НГН. У пациентов с сочетанием НТГ и НГН ДНП выявлялась чаще, чем в случаях с изолированной формой нарушения углеводного обмена. Однако в связи с использованием различных методов диагностики как предиабета, так и ДНП авторы не смогли провести качественный статистический анализ полученных данных.

Самой частой формой соматической периферической невропатии в случаях предиабета является дистальная симметричная преимущественно сенсорная полиневропатия: ее распространенность составляет от 10 до 25% [9]. Представляют интерес результаты популяционного исследования MONICA/KORA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases / Cooperative Research in the Region of Augsburg) [10], в котором изучалась частота полиневропатии при СД и предиабете. В работу были включены 195 пациентов с СД и 198 человек без СД (81 участник с нормогликемией, 71 — с НГН, 46 — с НТГ), составивших группы сравнения; возраст вошедших в исследование составлял от 25 до 74 лет. Авторы выявили увеличение распространенности полиневропатии в зависимости от типа нарушения углеводного обмена. Так, у пациентов с СД полиневропатия наблюдалась в 28% случаев, при НТГ — в 13%, при НГН — в 11,3%, а при нормогликемии — в 7,4% ($p \leq 0,05$).

Предполагается, что у пациентов с предиабетом развивается поражение тонких волокон нервов конечностей [6], проявляющееся нарушениями болевой и температурной чувствительности, что может приводить к развитию болевой формы ДНП.

В группе криптогенной сенсорной полиневропатии, на долю которой приходится до 20% всех случаев полиневропатического синдрома, достаточно часто выявляется предиабет в качестве этиологического фактора поражения периферических нервов [11]. По результатам другого анализа данных исследования MONICA/KORA [12] было выявлено статистически значимое ($p=0,003$) уменьшение распространенности невропатической боли в зависимости от типа нарушения углеводного обмена: при СД она составляла 13,3%, при НТГ — 8,7%, при НГН — 4,2%, а при нормогликемии — 1,2%.

По данным когортного исследования PROMISE (Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation) [13], в которое были включены 467 участников с нормогликемией (74%), предиабетом (21%) и впервые диагностированным СД (5%), распространенность сенсорной полиневропатии в группе пациентов, у которых через 3 года наблюдения развился СД, составила 50%, в случаях предиабета — 49%.

Установлено, что у пациентов с предиабетом повышен риск развития автономных невропатий, в част-

ности кардиоваскулярной невропатии (КАН) [14]. Результаты одного из эпидемиологических исследований [15] показали, что распространенность КАН при НГН составляла 8,1%, при НТГ — 5,9%, а при комбинации НГН и НТГ она достигала 11,4%. Кроме того, получены данные о более тяжелом течении КАН при НТГ по сравнению с НГН, а также в случаях сочетания НТГ и НГН [14].

Диагностика ДНП у пациентов с предиабетом

Экспертами Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) подчеркивается, что скрининг ДНП необходим всем пациентам с предиабетом [16]. Имеющиеся данные о методах скрининга ДНП, согласно клиническим рекомендациям, суммированы в табл. 2.

ЭНМГ относится к рутинным методам диагностики полиневропатий различной этиологии, в том числе ДНП, позволяющим объективизировать поражение нервов конечностей, определить ведущий патогенетический механизм (аксоно- или миелінопатия) и степень повреждения нервов. В случаях невропатии тонких волокон показатели ЭНМГ могут оставаться в пределах нормы, что не исключает наличие полиневропатии тонких сенсорных и вегетативных волокон. Анализ состояния ПНС при предиабете посвящено достаточно небольшое количество исследований, в результате которых получены противоречивые данные. В обзоре литературы N. Papanas и D. Ziegler [19] приводятся результаты ЭНМГ-исследования нервов конечностей в случаях предиабета, указывающие на наличие аксонопатии без признаков миелінопатии. В других исследованиях [20, 21], напротив, обнаружено нарушение проводящей функции нервов у ряда пациентов с предиабетом.

Метод количественного сенсорного тестирования (КСТ), в отличие от стандартной ЭНМГ, позволяет оценить состояние тонких сенсорных волокон нервов, которые чаще страдают при наличии предиабета [6]. С помощью КСТ проводится оценка порогов чувствительности различных модальностей. Результаты исследования S. Korf и соавт. [22] показали, что в случаях СД и предиабета волокна нервов конечностей, проводящие поверхностную чувствительность, страдают с одинаковой частотой, в то время как быстропроводящие хорошо миелинизированные волокна чаще повреждаются при СД 2-го типа.

Количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса, основанный на оценке объема выделенного пота в ответ на стимуляцию судомоторных волокон, позволяет оценить

функцию тонких волокон при невропатиях различной этиологии, в том числе при ДПН. Чувствительность метода составляет около 80%, однако воспроизводимость невысока, что ограничивает его применение в проспективных исследованиях [23].

Малоинвазивный метод биопсии кожи с последующим иммуногистохимическим исследованием биоптата позволяет оценить плотность интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ). Метод широко используется в диагностике невропатий тонких волокон, в том числе при СД. Чувствительность метода составляет более 80% [24]. В одном из исследований биоптатов кожи пациентов с предиабетом и СД 2-го типа, длившимся менее 3 лет, было выявлено уменьшение плотности ИЭНВ, указывающее на развитие невропатии [25]. Похожие результаты были получены в исследовании O. Asghar и соавт. [26] у пациентов с НТГ.

Конфокальная микроскопия роговицы. В последнее десятилетие в клиническую практику внедряется неинвазивный метод лазерной конфокальной микроскопии, позволяющий оценить количество, наличие патологической извитости и нарушение прямолинейного хода нервов роговицы при СД. Доказана связь изменений нервов роговицы с состоянием тонких волокон нервов конечностей [27].

Таблица 2. Методы скрининга ДНП (по [2, 16–18], с изменениями)
Table 2. DN screening methods (from [2, 16–18], with changes)

Метод	Российские клинические рекомендации	Американские клинические рекомендации
Диагностические шкалы	Шкала симптомов невропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS) Мичиганский опросник для скрининга невропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI) Опросник DN4 для диагностики болевой невропатии	—
Исследование чувствительности	Болевая — тонкие волокна Температурная — тонкие волокна Вибрационная (градуированный камертон 128 Гц) — оценка быстропроводящих волокон Тактильная (монофиламент 10 г)	
ЭНМГ	Для выявления различных форм поражения периферических нервов при СД или сопутствующей неврологической патологии	На этапе скрининга используется при нетипичных клинических проявлениях ДНП
Автономная невропатия	Вариабельность ЧСС при глубоком дыхании (мониторирование с помощью ЭКГ, 6 дыхательных движений в 1 мин) Ортостатическая проба Проба Вальсальвы	Наличие типичных жалоб Скрининг КАН: тахикардия покоя (ЧСС > 100 уд/мин) Ортостатическая гипотензия: ортостатическая проба
Конфокальная микроскопия роговицы	Для ранней диагностики ДНП. Метод используется для оценки состояния нервов роговицы, которое коррелирует с состоянием тонких волокон нервов нижних конечностей (при наличии соответствующего оснащения и квалифицированного специалиста)	—

Примечание. ЭНМГ — электронейромиография; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиография.

В вышеупомянутой работе О. Asghar и соавт. [26] при конфокальной микроскопии роговицы выявлено снижение плотности нервов роговицы на фоне НТГ, ретинопатии, микроальбуминурии и макроангиопатии, что говорит о поражении тонких сенсорных волокон в случаях предиабета.

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография. С помощью метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии получены данные о нарушении структурной целостности седалищных нервов у пациентов с СД и предиабетом в сравнении с нормогликемией в контрольной группе [28]. Таким образом, результаты нейровизуализации позволяют объективизировать наличие периферической невропатии у пациентов с гипергликемией.

Тактика ведения пациентов с предиабетом

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям [2, 16–18], главным методом коррекции ДНП у пациентов с СД является достижение целевых показателей углеводного обмена, что позволит предотвратить или отсрочить развитие ДНП при СД 1-го и 2-го типа. В отношении пациентов с предиабетом целесообразно придерживаться тех же принципов. Лечение поражений ПНС включают немедикаментозные (низкокалорийная диета, регулярная физическая активность) и медикаментозные методы.

Диета. Хорошо известно, что пациентам с СД рекомендованы определенные принципы питания, например ограничение употребления углеводов и жиров [2]. Однако имеются лишь экспериментальные исследования влияния диеты на состояние ПНС при предиабете. В экспериментальной работе М. Suo и соавт. [29] диета с высоким содержанием жиров была ассоциирована с развитием аллодинии у мышей с предиабетом. В исследовании L.M. Hinder и соавт. [30] невропатия у мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров, развилась на 36-й неделе, а через 4 нед стандартного режима питания электрофизиологические параметры вернулись к норме. Диета с низким содержанием жиров может снизить риск развития СД 2-го типа и связанной с ним ДНП у пациентов с предиабетом, причем в большей степени, чем средиземноморская диета [31].

Комбинация диеты и физической активности. По данным Кокрейновского систематического обзора [32] 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 5238 участников, только рекомендации по питанию или увеличению физической активности не могут снизить риск развития СД 2-го типа и его осложнений у пациентов с предиабетом. Однако комбинация указанных методов позволяет уменьшить частоту развития СД 2-го типа у пациентов с НТГ.

Влияние модификации образа жизни на развитие ДНП изучалось в исследовании Q. Gong и соавт. [33], включавшем 577 участников с НТГ, период наблюдения составил 30 лет. Пациенты были разделены на две группы: 405 участников рандомизированы в группу модификации образа жизни (комбинация диеты и физической активности), а 135 – составили группу контроля. Одной из первичных конечных точек стало развитие микроваскулярных осложнений (ретинопатия, нефропатия или невропатия). В группе модификации образа жизни выявлена меньшая

частота развития микрососудистых осложнений, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, а также увеличение продолжительности жизни в среднем на 1,44 года. Однако авторы не отметили статистически значимых различий по частоте развития невропатии в конце периода наблюдения. Следует отметить, что невропатия диагностировалась только при развитии у пациентов диабетической стопы, что могло повлиять на результаты исследования. Похожие данные получены и в РКИ DPP (Diabetes Prevention Program) [34], где использовался другой метод диагностики невропатии (оценивалась тактильная чувствительность в больших пальцах стоп). Авторы за 15-летний период наблюдения не выявили различий в отношении риска развития микрососудистых осложнений при сравнении пациентов с предиабетом, получавших метформин, плацебо или рандомизированных в группу модификации образа жизни.

Регулярная физическая активность и низкокалорийная диета потенциально могут приводить к уменьшению выраженности симптомов болевой формы ДНП у пациентов с предиабетом. В пилотном исследовании A.G. Smith и соавт. [35] изучалось влияние модификации образа жизни на выраженность ДНП. Участникам было рекомендовано снижение массы тела на 7% и увеличение еженедельной физической активности до 150 мин. Консультации по питанию проводились один раз в 3 мес, физическая активность оценивалась при помощи теста 6-минутной ходьбы. Для объективизации состояния тонких соматических и автономных нервных волокон проводились биопсия кожи с определением плотности ИЭНВ и количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса. В конце периода наблюдения авторы выявили статистически значимое уменьшение уровня глюкозы через 2 ч после ПГТТ, индекса массы тела, общего холестерина ($p < 0,01$) и объема потоотделения в стопах, а также увеличение плотности ИЭНВ в проксимальных отделах конечностей ($p < 0,004$). Выявлена также статистически значимая обратная корреляция между плотностью ИЭНВ и интенсивностью невропатической боли по визуальной аналоговой шкале. Аналогичные данные были получены в экспериментальном исследовании A.L. Groover и соавт. [36] на лабораторной модели мышей с предиабетом и болевой формой ДНП.

При анализе результатов исследования DPP [37] установлено, что комбинация диеты (снижение массы тела на 5–10%) и физической активности (30 мин в день как минимум 5 дней в неделю) приводила к увеличению вариабельности сердечного ритма и уменьшению ЧСС в покое у пациентов с НГН или НТГ, что может свидетельствовать о снижении риска развития КАН.

Этиотропная терапия. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на риск развития СД 2-го типа и его осложнений анализировались в нескольких Кокрейновских систематических обзорах [38–40].

Согласно данным обзора, опубликованного в 2019 г. [38], метформин, по сравнению с плацебо или модификацией образа жизни, позволяет снизить риск развития СД 2-го типа у пациентов с предиабетом. Однако в большинстве РКИ, включенных в обзор, не анализировались осложнения СД, включая ДНП. Прием метформина повышает риск развития дефицита витамина B_{12} , что может приводить к поражению ПНС [41]. В другом Кокрейновском система-

тическом обзоре [39] было показано, что ингибиторы альфа-глюкозидазы могут отсрочить или предотвратить развитие СД 2-го типа, но только у пациентов с НТГ. Положительного влияния ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и аналогов глюкагоноподобного пептида-1 на риск развития СД 2-го типа и невропатии в случаях предиабета выявлено не было [40].

Среди препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа только дапаглифлозин изучался у пациентов с предиабетом. При анализе результатов исследования DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [42], в которое были включены 4744 пациента с хронической сердечной недостаточностью (СД 2-го типа — у 2139, предиабет — у 1748, нормогликемия — у 857), в группе дапаглифлозина отмечалось снижение частоты развития СД 2-го типа на 32%. Отсутствуют данные о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на состояние ПНС при предиабете.

В настоящее время продолжается РКИ ePREDICE [43], в котором будет проанализировано влияние различных сахароснижающих препаратов в комбинации с модификацией образа жизни на риск развития ДНП у пациентов с предиабетом.

Симптоматическая терапия. Лечение болевой формы ДНП. При наличии у пациента невропатической боли в качестве препаратов первой линии показано назначение антиконвульсантов (прегабалин, габапентин) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин) [2, 16–18]. Также допускается использование трициклических антидепрессантов (амитриптилин), хотя они не обладают столь же значительной доказательной базой при ДНП и могут вызывать побочные эффекты, такие как сонливость, психические нарушения, ортостатическая гипотензия, аритмии. Из препаратов местного действия может быть использован крем с капсаицином. При неэффективности одного из рекомендуемых препаратов возможно назначение их комбинации.

Антиоксиданты. Основу развития периферической невропатии при СД составляет повреждение аксонов периферических нервов с последующим вовлечением миелиновых оболочек, что объясняет частоту поражения тонких (слабмиелинизированных) волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность, а также вегетативных (немиелинизированных) волокон [44]. Важную роль в развитии невропатии при СД играют оксидативный стресс и воспаление, связанное с выработкой специфических гуморальных факторов: интерлейкинов 6 и 1 β , фактора некроза опухоли α [44, 45]. Учитывая отсутствие четких данных о влиянии сахароснижающих препаратов на состояние ПНС у пациентов с предиабетом, актуальным представляется использование препаратов из группы антиоксидантов.

К хорошо изученным препаратам данной группы относится тиоктовая (α -липоевая) кислота (АЛК). В крупном метаанализе [46] было продемонстрировано статистически значимое уменьшение маркеров воспаления и оксидативного стресса (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6) при назначении АЛК, а также уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. В метаанализе 15 РКИ [47] внутривенное введение 300–600 мг АЛК в сутки в течение 2–4 нед было ассоциировано с увеличением скорости распространения возбуждения по периферическим нервам и уменьшением выраженности клинических симптомов ДНП. Поскольку внутривенное введение АЛК применимо не у всех пациентов с ДНП (например, из-за невозможности проведения курса инфузии), крайне важными представляются данные об эффективности ее таблетированной формы. Длительное назначение АЛК при ДНП может предотвратить прогрессирование и развитие синдрома диабетической стопы, что было установлено в РКИ NATHAN 1 [48].

В случаях предиабета АЛК также обладает определенными преимуществами. В пилотном РКИ L.E. Gosselin и соавт. [49], включавшем пациентов с предиабетом и дислипидемией, в группе, получавшей АЛК в дозе 600 мг/сут, в течение 1-го месяца уровень инсулина в сыворотке крови натощак был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо. К дополнительным механизмам действия АЛК относится ее способность оказывать положительное влияние на липидный профиль, что имеет большое значение для пациентов с предиабетом. Результаты метаанализа 12 РКИ [50] показали статистически значимое снижение уровня триглицеридов у пациентов с СД и предиабетом, принимавших АЛК, по сравнению с плацебо.

Берлитион® — широко используемый как в нашей стране, так и за рубежом препарат АЛК, который выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг), что позволяет проводить курсовую ступенчатую терапию. Берлитион назначается в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение 2–3 нед, затем рекомендован переход на таблетированную форму препарата — 600 мг перорально ежедневно в течение 2–4 мес.

Заключение

Ранняя диагностика поражений ПНС в случаях предиабета крайне важна, так как позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Для лечения предиабета и его осложнений целесообразно использовать комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов, включающие модификацию образа жизни, этиотропную сахароснижающую и симптоматическую терапию препаратами АЛК. Необходимы дальнейшие клинические исследования с участием пациентов с предиабетом для оценки эффективности различных методов коррекции метаболических нарушений и их последствий для ПНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие?

Терапевтический архив. 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has

changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (In Russ.).

2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102. doi: 10.14341/DM12507 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(2S):4-102. doi: 10.14341/DM12507 (In Russ.)].
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
5. Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative «diabetes and nerves». *Endocr Metab Sci*. 2020 Jul;1(1-2):100053. doi: 10.1016/j.endmts.2020.100053
6. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep;8(5):646-55. doi: 10.1111/jdi.12650
7. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 May;9(1):e002040. doi: 10.1136/bmjdr-2020-002040
8. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl. 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002
9. Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):383-97. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.006
10. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):464-9. doi: 10.2337/dc07-1796
11. Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021 Mar;63(3):285-93. doi: 10.1002/mus.27086
12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar;10(2):393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x
13. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyi S, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):793-800. doi: 10.2337/dc14-2585
14. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259
15. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):1118-28. doi: 10.1007/s00125-015-3534-7
16. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54. doi: 10.2337/dc16-2042
17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144. doi: 10.14341/DM221S1 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. Standards of specialized diabetes care: Clinical guidelines. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1-144 (In Russ.)].
18. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl. 1):S15-S167. doi: 10.2337/dc21-S011
19. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep*. 2012 Aug;12(4):376-83. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3
20. Zeng J, Xu Y, Shi Y, Jiang C. Inflammation role in sensory neuropathy in Chinese patients with diabetes/prediabetes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Mar;166:136-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.01.031
21. Van der Velde JHPM, Koster A, Strotmeyer ES, et al. Cardiometabolic risk factors as determinants of peripheral nerve function: the Maastricht Study. *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1648-58. doi: 10.1007/s00125-020-05194-5
22. Kopf S, Groener JB, Kender Z, et al. Deep phenotyping neuropathy: An underestimated complication in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes associated with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Dec;146:191-201. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.020
23. Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2013 Dec;48(6):883-8. doi: 10.1002/mus.23891
24. McArthur JC. Painful small fiber neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2012 Feb;18(1):106-25. doi: 10.1212/01.CON.0000411570.79827.25
25. Divisova S, Vlckova E, Hnojckikova M, et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst*. 2012 Sep;17(3):341-50. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x
26. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2643-6. doi: 10.2337/dc14-0279
27. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588-98. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
28. Jende JME, Kender Z, Mooshage C, et al. Diffusion Tensor Imaging of the Sciatic Nerve as a Surrogate Marker for Nerve Functionality of the Upper and Lower Limb in Patients With Diabetes and Prediabetes. *Front Neurosci*. 2021 Mar;15:642589. doi: 10.3389/fnins.2021.642589
29. Suo M, Wang P, Zhang M. Role of Fyn-mediated NMDA receptor function in prediabetic neuropathy in mice. *J Neurophysiol*. 2016 Aug;116(2):448-55. doi: 10.1152/jn.00229.2016
30. Hinder LM, O'Brien PD, Hayes JM, et al. Dietary reversal of neuropathy in a murine model of prediabetes and metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2017 Jun;10(6):717-25. doi: 10.1242/dmm.028530
31. Roncero-Ramos I, Alcalá-Díaz JF, Rangel-Zuniga OA, et al. Prediabetes diagnosis criteria, type 2 diabetes risk and dietary modulation: The CORDIOPREV study. *Clin Nutr*. 2020 Feb;39(2):492-500. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.027
32. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 4;12(12):CD003054. doi: 10.1002/14651858.CD003054.pub4
33. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jun;7(6):452-61. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2
34. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-75. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
35. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1294-9. doi: 10.2337/dc06-0224
36. Groover AL, Ryals JM, Guilford BL, et al. Exercise-mediated improvements in painful neuropathy associated with prediabetes in mice. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2658-67. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.052
37. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):914-9. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1729

38. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec;12(12):CD008558. doi: 10.1002/14651858.CD008558.pub2
39. Moelands SV, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec;12(12):CD005061. doi: 10.1002/14651858.CD005061.pub3
40. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May;5(5):CD012204. doi: 10.1002/14651858.CD012204.pub2
41. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B₁₂ deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021 Jul;12(7):916-31. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.916
42. Inzucchi SE, Docherty KF, Кнѣber L, et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):586-94. doi: 10.2337/dc20-1675
43. Gabriel R, Boukiche Abdelkader N, Acosta T, et al. Early prevention of diabetes microvascular complications in people with hyperglycaemia in Europe. ePREDICE randomized trial. Study protocol, recruitment and selected baseline data. *PLoS One*. 2020 Apr;15(4):e0231196. doi: 10.1371/journal.pone.0231196
44. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1
45. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014 Feb;80:21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005
46. Rahimlou M, Asadi M, Banaei Jahromi N, Mansoori A. Alpha-lipoic acid (ALA) supplementation effect on glycemic and inflammatory biomarkers: A Systematic Review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Aug;32:16-28. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.03.015
47. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012 Oct;167(4):465-71. doi: 10.1530/EJE-12-0555
48. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 year in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503
49. Gosselin LE, Chrapowitzy L, Rideout TC. Metabolic effects of α -lipoic acid supplementation in pre-diabetics: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Food Funct*. 2019 Sep;10(9):5732-8. doi: 10.1039/c9fo00390h
50. Haghighatdoost F, Hariri M. Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2019 Mar;847:1-10. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.001

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 11.07.2021/23.08.2021/01.09.2021

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.

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>
 Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>
 Коняшова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3667-7959>
 Горбачев Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>

Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа *sinus venosus*

Кулеш А.А.¹, Мехряков С.А.², Сыромятникова Л.И.^{1,2}, Горст Н.Х.¹, Дробаха С.О.², Николаева Е.В.³

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Минздрава России, Пермь; ²ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №4», Пермь;

³ГБУ Ставропольского края «Пятигорская городская клиническая больница №2», Пятигорск

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2;

³Россия, 357538, Пятигорск, ул. Адмиральского, 6

Представлено описание клинического случая ишемического инсульта, который развился у пациента среднего возраста по механизму парадоксальной эмболии на фоне редкого варианта дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) типа *sinus venosus*. Оклюзия передней мозговой артерии привела к своеобразной клинической картине инсульта с возникновением когнитивных нарушений, акалькулии и апраксии. Обсуждаются особенности ультразвуковой диагностики при подозрении на данную аномалию. В представленном случае верификация причины инсульта стала возможна благодаря проведению компьютерной томографии сердца с контрастированием. Выявление ДМПП позволило направить пациента на хирургическое лечение, необходимое для профилактики как повторных мозговых катастроф, так и прогрессирования легочной гипертензии, предотвращения развития правожелудочковой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: инсульт; дефект межпредсердной перегородки; *sinus venosus*; парадоксальная эмболия.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Мехряков СА, Сыромятникова ЛИ и др. Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа *sinus venosus*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-123-129

Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke in patient with sinus venosus atrial septal defect
Kulesh A.A.¹, Mekhryakov S.A.², Syromyatnikova L.I.^{1,2}, Gorst N.H.¹, Drobakha S.O.², Nikolaeva E.V.³

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

²City Clinical Hospital Four, Perm; ³Pyatigorsk City Clinical Hospital №2, Pyatigorsk

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²2, KIM St., Perm 614107, Russia; ³6, Admiralskogo St., Pyatigorsk 357538, Russia

We present a case report of a middle-aged patient with a rare sinus venosus atrial septal defect (ASD) and ischemic stroke that developed due to paradoxical embolism. Occlusion of the anterior cerebral artery led to a stroke with cognitive impairment, acalculia, and apraxia. Diagnostic ultrasound features of this anomaly in suspected cases are discussed. In the presented case, verification of the stroke cause became possible due to the contrast-enhanced computed tomography of the heart. ASD detection made it possible to refer the patient to the surgical treatment necessary to prevent both recurrent cerebral accidents and the progression of pulmonary hypertension, and the prevention of the development of right ventricular heart failure.

Keywords: stroke; atrial septal defect; sinus venosus; paradoxical embolism.

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

For reference: Kulesh AA, Mekhryakov SA, Syromyatnikova LI, et al. Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke in patient with sinus venosus atrial septal defect. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-123-129

У пациентов молодого возраста второй причиной ишемического инсульта (ИИ) после цервикальной/церебральной диссекции является парадоксальная эмболия на фоне открытого овального окна (ООО) или, реже, дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП). С учетом этого стандартный диагностический алгоритм у молодых пациентов с ИИ в качестве скринингового метода включает транскраниальную доплерографию с пузырьковой пробой (bubble-тест), при положительном результате которой проводится чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) [1–6]. В по-

давляющем большинстве случаев данный подход достаточен для верификации аномалии межпредсердной перегородки (МПП). Однако существует редкий вариант ДМПП по типу *sinus venosus*, для выявления которого требуется использование ЧП-ЭхоКГ с модификацией стандартных позиций с целью осмотра МПП на всем протяжении или проведение компьютерной томографии (КТ) сердца. В статье представлено описание клинического случая ИИ на фоне ДМПП по типу *sinus venosus*, верификация которого оказалась трудна и включала помимо ЧП-ЭхоКГ проведение КТ сердца.

Пациент М., 47 лет, директор. С 15 лет беспокоили головные боли по типу мигрени без ауры, сердечно-сосудистый анамнез не былотягощен. В апреле 2020 г. зафиксирован эпизод одышки и отека нижних конечностей, по поводу чего за медицинской помощью не обращался. 26.09.2020 г. пациентом совершен перелет на самолете общей длительностью 5,5 ч. На следующее утро во время работы за компьютером внезапно развились слабость и онемение в правых конечностях, нарушение речи. Данное состояние длилось около 2 ч. За амбулаторной медицинской помощью пациент обратился через 2 сут, поставлен диагноз «транзиторная ишемическая атака», рекомендована госпитализация, от которой пациент отказался. Утром 01.10.2020 г. родственниками отмечены снижение интеллектуальных функций и сонливость. Вызванной бригадой скорой медицинской помощи пациент доставлен в региональный сосудистый центр, госпитализирован.

При объективном обследовании состояние расценено как средней степени тяжести, отмечена избыточная масса тела (рост — 170 см, масса тела — 80 кг, индекс массы тела — 28 кг/м²), артериальное давление на обеих руках — 125/80 мм рт. ст., пульс — 72 в 1 мин, ритмичный. В неврологическом статусе выявлены выраженные когнитивные нарушения (акалькулия, апраксия), снижение силы в правых конечностях до 4 баллов, оживление рефлексов справа. При поступлении также выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, визуализированы очаги инфаркта в бассейне левой передней мозговой артерии на фоне ее окклюзии (рис. 1).

В течение стационарного этапа проведено развернутое обследование для верификации причин ИИ. По данным электрокардиографии (ЭКГ) покоя в динамике и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ фибрилляция/трепетание предсердий не выявлены. При проведении трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ) выявлены: дилатация правых камер сердца (рис. 2, а), митральная регургитация I и трикуспидальная регургитация II степени (рис. 2, б), признаки легочной гипертензии I степени (систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт. ст.). При этом клапанный аппарат сердца интактен, зон нарушения локальной сократимости не установлено, систолическая функция удовлетворительная. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, вен нижних конечностей — без патологии. Общих клинический и биохимический анализы крови без значимых отклонений, результат полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2 отрицательный.

Для исключения парадоксальной эмболии проведена транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой: в средней мозговой артерии на фоне кровотока с нормальным спектром зарегистрировано 15 высокоинтенсивных сигналов (HITS; рис. 2, в). При полипозиционном серошкальном сканировании ЧП-ЭхоКГ (рис. 2, г—е) в камерах сердца, ушках предсердий дополнительных образований не выявлено; обращал на себя внимание феномен спонтанного эхоконтрастирования во всех отделах сердца, при неизменной скорости изгнания из ушка левого предсердия, равной 0,52 м/с. В стандартных позициях МПП выгля-

дела интактной, при цветовом доплеровском картировании признаков шунтирования крови не обнаружено. При внутривенном введении 10 мл азрированного физиологического раствора после тугого заполнения правых камер при натуживании зафиксирован моментальный (в течение первого кардицикла) массивный сброс микропузырьков (HITS) в полость левого предсердия. Важно отметить, что появление микропузырьков отмечалось не со стороны МПП, что позволило на тот момент исключить наличие ДМПП, ООО. По результатам ЧП-ЭхоКГ сделано заключение о наличии ультразвуковых признаков выраженного право-левого шунта, вероятно, внесердечной локализации.

Отсутствие установленной причины ИИ, подозрение на наличие внесердечного право-левого шунта потребовало расширенного обследования. По результатам КТ легких в S_{II}, S_X справа, S_X слева визуализированы участки консолидации легочной ткани, широким основанием прилежащие к паракостальной плевре, а также небольшое количество жидкости в плевральных полостях с диастазом ее листков до 4—5 мм, субплевральные уплотнения дорсальных отделов легких. Данные изменения расценены как КТ-картина последствий инфаркт-пневмонии. С целью исключения легочной артериальной мальформации как причины право-левого шунта выполнена КТ-ангиография легочной артерии, патологии не визуализировано.

На фоне проводимой терапии (ривароксабан, антигипертензивная терапия, аторвастатин) достигнуто полное восстановление когнитивных функций. Пациент выписан на 14-е сутки с диагнозом «криптогенный инсульт. Перенесенная тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт-пневмония». Из-за установленного перенесенного венозного тромбоэмболического события и подозрения на парадоксальную эмболию как причины инсульта назначен ривароксабан в дозе 20 мг в день.

При повторном визите через 5 мес пациент жалоб не предъявлял, при выполнении ТТ-ЭхоКГ существенной динамики не отмечено, сохранялась дилатация правых камер сердца, легочная гипертензия оставалась на прежнем уровне. Скрининг на тромбофилию (антифосфолипидный синдром, анти-тромбин III, протеин С) отрицательный, D-димер — в пределах критериев возрастной нормы.

Для верификации причины право-левого шунта установлены показания для выполнения КТ сердца, по результатам которой выявлен ДМПП по типу sinus venosus размером 16×11 мм, частичный аномальный дренаж легочных вен (ЧАДЛВ), впадение правых верхних легочных вен в верхнюю полую вену (ВПВ). Также визуализирована дилатация правых камер сердца (правое предсердие 70×47×73 мм) и послед-

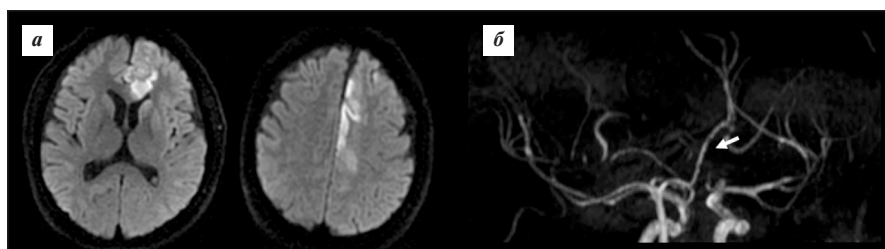


Рис. 1. Диффузионно-взвешенные изображения, полученные при МРТ головного мозга (а), и МР-ангиограмма (б) пациента М.
Fig. 1. Diffusion-weighted imaging (a) and MR-angiogram (b) of patient M.

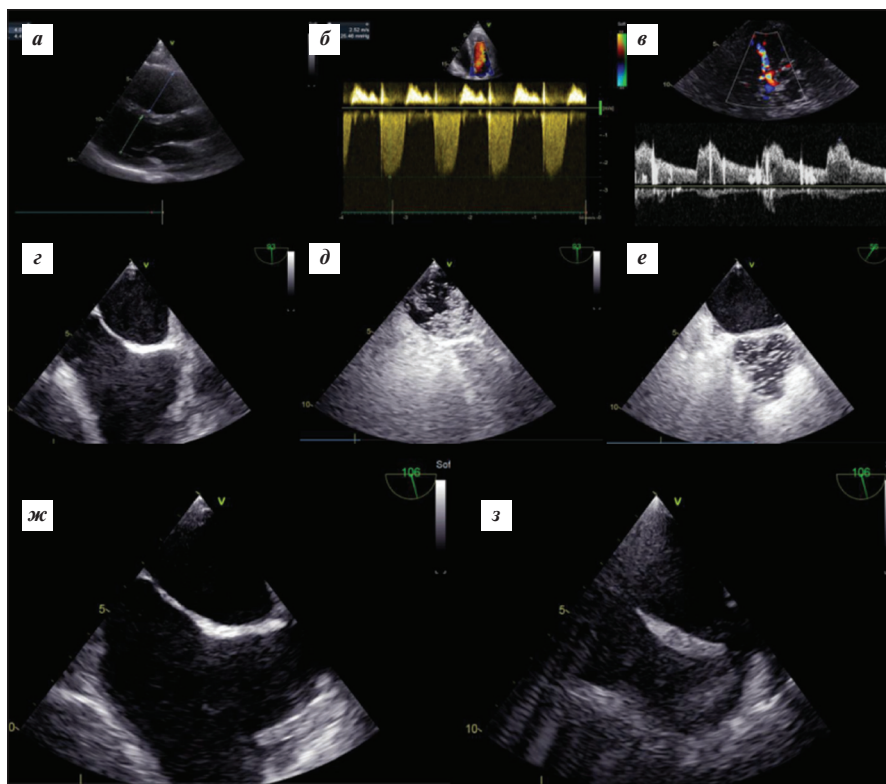


Рис. 2. Изображения, полученные при использовании ультразвуковых методов исследования сердца пациента М.

а — ТТ-ЭхоКГ, парастеральная позиция, длинная ось: определяется дилатация правого желудочка с преобладанием его размеров над левым; б — ТТ-ЭхоКГ, CW, поток трикуспидальной регургитации с признаками повышения систолического давления в легочной артерии; в — дуплексное сканирование транскраниальных артерий, контрольный объем PW установлен в средней мозговой артерии. На фоне нормально-го спектра определяются гиперэхогенные сигналы от микропузырьков (HITS); г — ЧП-ЭхоКГ, стандартная бикавальная позиция, межпредсердная перегородка выглядит интактной; д — ЧП-ЭхоКГ с контрастированием, стандартная бикавальная позиция. На фоне маневра Вальсальвы отмечается массивный сброс микропузырьков в левое предсердие, источник не визуализирован; е — ЧП-ЭхоКГ с контрастированием, средняя треть пищевода, короткая ось на уровне аортального клапана.

После тугого контрастирования правых камер отмечается появление большого количества микропузырьков в левых камерах (зафиксированы уже в аорте), межпредсердная перегородка выглядит интактной; ж — повторная ЧП-ЭхоКГ после верификации sinus venosus по данным КТ сердца. Стандартная бикавальная позиция не позволяет визуализировать дефект; з — ЧП-ЭхоКГ, модифицированная бикавальная позиция, в правой части экрана визуализируется дефект по типу sinus venosus

Fig. 2. Images obtained with ultrasound methods for examining the patient's M heart. а — transthoracic echocardiogram (TTE), parasternal long-axis plane: right ventricular dilatation, with a predominance of its size over the left; б — TTE, CW, tricuspid regurgitation with signs of increased systolic pressure in the pulmonary artery; в — transcranial duplex ultrasonography, control PW volume is set in the middle cerebral artery. Against the background of a normal signal, hyperechoic signals from microbubbles (HITS) are seen; д — transesophageal echocardiography (TEE), standard bicaval position, the atrial septum looks intact; е — TEE with contrast, standard bicaval position. During the Valsalva maneuver a massive discharge of microbubbles into the left atrium is seen, the source is not visualized; ф — TEE with contrast, middle third of the esophagus, short axis views in the vicinity of the aortic valve. After agitated saline injection in the right chambers, a large number of microbubbles appear in the left chambers (already fixed in the aorta), the interatrial septum looks intact; г — follow-up TEE after CT-verification of sinus venosus. Standard bicaval position does not allow visualization of the defect; з — TEE, modified bicaval position, a sinus venosus atrial septal defect is visualized on the right side of the screen

ствия перенесенной вирусной пневмонии (субплевральный участок сетчатой деформации интерстициального рисунка; рис. 3).

Повторно выполнена ЧП-ЭхоКГ (см. рис. 2, ж, з), по результатам которой в модифицированной бикавальной позиции (ротация датчика против часовой стрелки, небольшое извлечение, антефлексия) визуализирован ДМПП диаметром 15 мм со сбросом слева направо типа sinus venosus на уровне ВПВ.

Через 6 мес пациент не имел неврологического дефицита и функциональных нарушений, вернулся к работе. Выполнена консультация кардиохирурга, рекомендовано оперативное лечение врожденного порока сердца. 07.05.2021 г. пациенту успешно проведена операция Вардена (отсечение ВПВ, выполнение соустья между аномальным дренажом легочных вен и левым предсердием через ДМПП с помощью заплаты из аутоперикарда, рассечение верхушки правого предсердия и формирование анастомоза с дистальным концом ВПВ).

Обсуждение

ДМПП — третий по частоте вариант врожденной аномалии сердца. Существует четыре вида ДМПП: ostium secundum (80%), ostium primum (10%), sinus venosus (5–10%) и дефект венозного синуса (1–5%) [7, 8].

Наиболее часто встречаемый дефект ostium secundum располагается в области овальной ямки и является истинным. Он не сливается с другими структурами и чаще всего связан с парадоксальной эмболией и развитием инсульта. После ООС, вторичный ДМПП выступает в качестве наиболее частой причины межпредсердного шунта.

Sinus venosus представляет собой сообщение между одной или несколькими правыми легочными венами и кардиальным концом ВПВ (тип superior vena cava) или задненижней стенкой предсердия чуть выше соединения нижней полой вены и правого предсердия (дефект inferior sinus venosus). Наиболее часто дефект образуется между правой верхней легочной веной и ВПВ в результате недостаточности ткани, разделяющей данные структуры. Дефект обычно сочетается с аномальным впадением легочных вен, особенно правой верхней легочной вены.

Дефект венечного синуса по типу непокрытого синуса — наиболее редкий вариант ДМПП. В этом случае введение микропузырьков через левую руку приводит к появлению контраста сначала в левом, затем в правом предсердии.

Многие пациенты с ДМПП в детстве остаются бессимптомными, однако в течение жизни у них, как правило, возникает ряд клинических проявлений в виде снижения толерантности к физической нагрузке, фибрилляции предсердий (ФП), парадоксальной эмболии, легочной гипертензии и декомпенсации правожелудочковой недостаточности. Развитие инсульта у пациентов с ДМПП может быть связано как с парадоксальной эмболией, так и с ФП [7–10].

В представленном случае у пациента имел место ЧАДЛВ в виде впадения правых легочных вен в ВПВ. ЧАДЛВ — это порок, приводящий к формированию право-левого шунта, который обнаруживается при аутопсии у 0,4% людей в популяции. Изолированная форма ЧАДЛВ встречается редко, в 90% случаев этот порок сопровождается ДМПП типа *sinus venosus* [11], который усугубляет гемодинамическую перегрузку правого предсердия. Как правило, если из легочных вен в систему ВПВ перенаправляется менее 50% крови, порок остается клинически бессимптомным, тогда как при более массивном шунте у пациентов развивается клинически явная перегрузка правых камер сердца с их дилатацией, признаки легочной гипертензии и застойные явления в легких, что и наблюдалось у пациента М. [12].

Гемодинамическая перегрузка приводит к электрофизиологическому ремоделированию правых камер сердца и формированию предсердных нарушений ритма сердца, в первую очередь — ФП [13]. В исследовании, включающем 1168 пациентов с ДМПП, показано, что риск развития ФП у таких больных выше, чем в сопоставимой по полу и возрасту контрольной группе (для когорты пациентов без хирургического закрытия ДМПП: скорректированное отношение рисков 11,9%) [14]. С возрастом риск развития предсердной аритмии у пациентов с ДМПП увеличивается [15]. По данным С.Н. Attenhofer Jost и соавт. [16], среди 115 кандидатов на хирургическое закрытие ДМПП по типу *sinus venosus* частота ФП составила 4; 28 и 53% в возрастных группах 1,5–40; 41–60 и 60–80 лет соответственно.

Эмпирически ожидаемо, что риск сосудистых катастроф у пациентов с ДМПП будет выше за счет увеличения частоты кардиоэмболии.

Действительно, показано, что риск развития инсульта и ФП у пациентов с верифицированным в детстве ДМПП выше, чем в сопоставимой по полу и возрасту контрольной группе (отношение рисков 3,8 и 18,2 соответственно), однако связь между этими рисками осталась недоказанной, поскольку в когорте исследования ни у одного пациента с инсультом ФП не выявлена [17]. Этот парадоксальный на первый взгляд результат дает почву для размышлений: с одной стороны, нельзя не принять во внимание ограничения исследования (медиана возраста пациентов на момент завершения наблюдения — 29 лет; исключение из анализа случаев инсультов, развившихся до установления диагноза ДМПП) и пределы возможностей диагностических методов (ограниченная продолжительность монито-

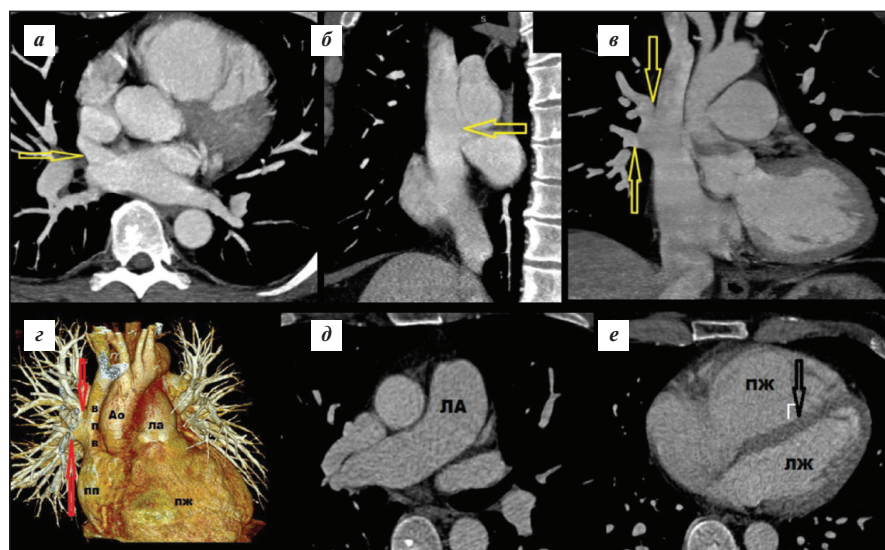


Рис. 3. Изображения, полученные при КТ сердца пациента М. с контрастированием. а — аксиальный срез: стрелкой указан ДМПП по типу *sinus venosus*, дефект расположен между левым (ЛП) и правым предсердием (ПП) на уровне устья ВПВ; б — сагиттальная реформация: стрелкой указан ДМПП по типу *sinus venosus*, расположенный между ЛП и ПП (ближе к устью ВПВ); в — корональная (фронтальная) реконструкция: аномальный дренаж правых легочных вен в ВПВ, аномально дренирующиеся легочные вены указаны стрелками; г — объемная (3D) реконструкция: частичный аномальный дренаж правых легочных вен в ВПВ (указаны стрелками); д — аксиальный срез на уровне ствола легочной артерии (ЛА): дилатация ствола ЛА (диаметр увеличен в сравнении с восходящей аортой) составляет 35 мм — признак легочной гипертензии; е — аксиальный срез на уровне желудочков: признаки высокого давления в правом желудочке (ПЖ): дилатация ПЖ, изгиб межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка (ЛЖ). Стрелкой указана межжелудочковая перегородка, отклоненная в сторону ЛЖ. Ao — аорта

Fig. 3. Contrast-enhanced CT of the heart of patient M.

а — axial plane: the arrow shows sinus venosus ASD, the defect is located between the left (LA) and right atrium (RA) at the level of the orifice of the superior vena cava (SVC); б — sagittal reformation: the arrow shows sinus venosus ASD, located between LA and RA (closer to the orifice of SVC); в — coronal (frontal) reconstruction: abnormal drainage of the right pulmonary veins into the SVC, abnormally draining pulmonary veins are shown by arrows; г — volumetric (3D) reconstruction: partial abnormal drainage of the right pulmonary veins into the SVC (indicated by arrows); д — axial slice at the level of the pulmonary artery (PA) trunk: dilatation of the PA trunk (the diameter is increased in comparison with the ascending aorta) is 35 mm — a sign of pulmonary hypertension; е — axial slice at the level of the ventricles: signs of increased pressure in the right ventricle (RV): dilatation of the RV, bending of the interventricular septum towards the left ventricle (LV). The arrow shows the interventricular septum bended towards the LV. Ao — aorta

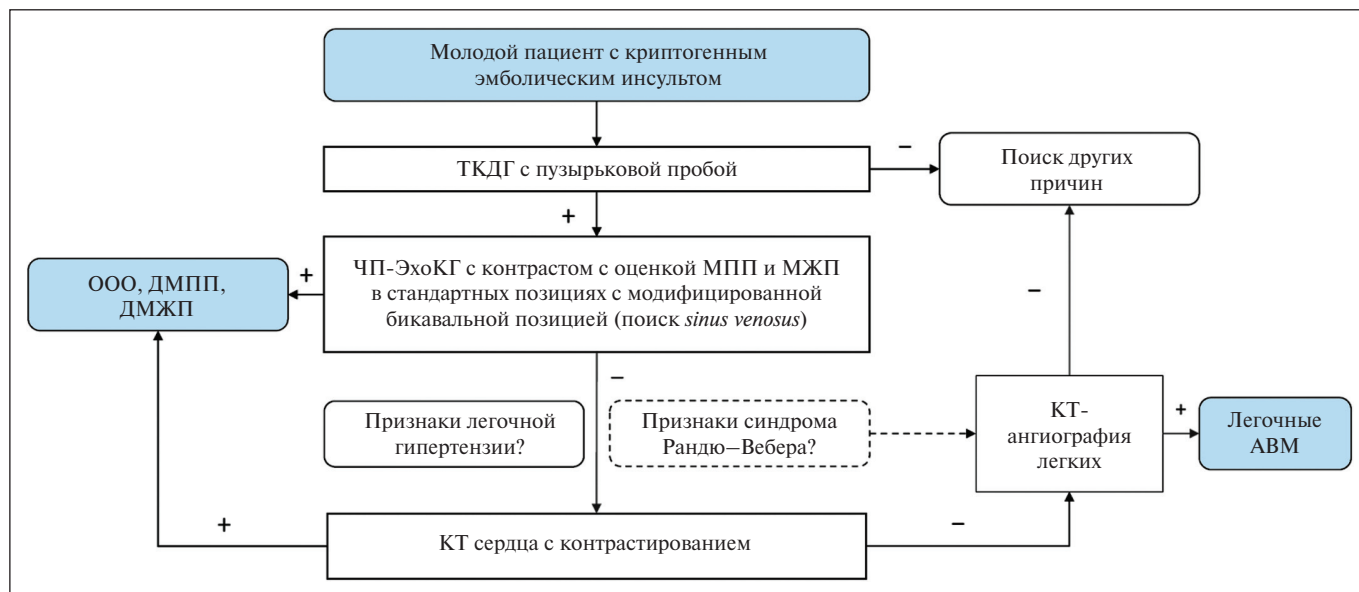


Рис. 4. Алгоритм верификации причины право-левого шунта.
 ТКДГ – транскраниальная доплерография; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; АВМ – артериовенозная мальформация
Fig. 4. Algorithm for verifying the cause of a right-left shunt

ринга ЭКГ не всегда позволяет уловить пароксизмы ФП). С другой стороны, учитывая молодой возраст пациентов, правомерно рассматривать и другой механизм развития инсульта – парадоксальную эмболию. Эта идея отчетливее звучит в уже упоминавшемся исследовании [14] с участием 1168 взрослых пациентов с ДМПП (медиана возраста установления диагноза – 47,7 года, доля пациентов с *sinus venosus* – 4%). В этом исследовании риски развития ФП и инсульта в когорте пациентов с ДМПП предсказуемо были выше, чем в группе сравнения. Однако больший интерес представляет тот факт, что ФП имела место лишь у 28% пациентов с ДМПП, у которых инсульт случился до хирургического закрытия ДМПП, тогда как в группе пациентов, у которых инсульт развился после хирургического вмешательства, частота ФП составляла 77%; таким образом, можно предположить, что риск инсульта при открытом дефекте в части случаев опосредован парадоксальной эмболией, а после его закрытия большую значимость приобретает ФП [14].

Хотя риск парадоксальной эмболии при ДМПП не так высок, как при ООС, он общепризнан и составляет 14% [10, 18]. Трудно сказать, какая доля случаев парадоксальной эмболии при ДМПП приходится именно на дефект типа *sinus venosus*, но, с учетом его невысокой распространенности, вероятно, она не велика. В литературе представлены отдельные описания случаев инфаркта миокарда и ИИ по механизму парадоксальной эмболии через ДМПП типа *sinus venosus* [19, 20]. Во всех случаях авторы подчеркивают особую значимость обширного и неформального диагностического поиска, подкрепленную потенциальной курабельностью причины ишемических событий.

Следует учитывать, что ФП и парадоксальная эмболия – не взаимоисключающие механизмы. Транзиторные нарушения ритма могут форсировать миграцию тромбов,

формирующихся непосредственно в области дефекта перегородки, в том числе после его закрытия [21, 22].

Неизвестно, как меняются риски развития инсульта, ФП и парадоксальной эмболии в зависимости от типа ДМПП. Вероятно, на данном этапе риски цереброваскулярных событий при ДМПП по типу *sinus venosus* следует условно рассматривать наравне с соответствующими рисками для других типов дефектов.

Ультразвуковая диагностика ДМПП типа *sinus venosus* сопряжена с рядом трудностей. ЧП-ЭхоКГ, в отличие от ТТ-ЭхоКГ, обладает высокой чувствительностью в диагностике ДМПП, в том числе такого редкого варианта, как *sinus venosus* [23]. Однако существуют особенности, к которым можно отнести расположение данного дефекта в высоких отделах МПП и недостаточный опыт врача-эхокардиографа в диагностике редких врожденных пороков сердца у взрослых пациентов. Стандартная бикавальная позиция с одновременной визуализацией обеих полых вен в качестве ориентиров корректной визуализации МПП, используемая для диагностики ООС и наиболее распространенных ДМПП, не оптимальна для визуализации дефектов типа *sinus venosus* из-за их расположения в высокой части МПП [24]. Эхокардиографист должен иметь особую настороженность в отношении данной патологии, в первую очередь при наличии признаков необъяснимой легочной гипертензии [25, 26]. Для оценки наличия, локализации, количества, морфологии ДМПП, показаний для установки окклюдера следует визуализировать МПП в ряде позиций [27], а именно: четырехкамерная на уровне средней трети пищевода (ME 4C), короткая ось аортального клапана на уровне средней трети пищевода (ME AV SAX), приносящий и выносящий тракты правого желудочка на уровне средней трети пищевода (ME RV In-Out) и бикавальная позиция на уровне средней трети пищевода (ME bicaval). Стандартный протокол ЧП-ЭхоКГ необходимо дополнять модифицированной бикавальной

позицией с целью исключения возможного ДМПП по типу *sinus venosus* путем легкого вращения датчика против часовой стрелки, смещения датчика на уровень верхней или нижней трети пищевода.

Для своевременной верификации ДПММ типа *sinus venosus* как причины ИИ можно использовать следующий алгоритм (рис. 4).

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует возможность развития ИИ у пациента среднего возраста по механизму парадоксальной эмболии, реализующейся через

редкий вариант ДМПП — *sinus venosus*. Верификация причины инсульта стала возможной благодаря проведению КТ сердца. Ультразвуковая диагностика данного вида ДМПП также возможна, но требует использования особого протокола. Источник парадоксальной эмболии остался неизвестен, однако, с учетом провоцирующих факторов (длительный перелет), можно предположить, что им явились вены нижних конечностей. Выявление ДМПП как причины ИИ позволило направить пациента на хирургическое лечение, необходимое как для профилактики повторных мозговых катастроф, так и для предотвращения развития сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018 Sep;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
2. Renna R, Pilato F, Profice P, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Mar;23(3):e221-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008. Epub 2014 Jan 11.
3. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(8):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young adults. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(8-2):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 (In Russ.)].
4. Кулеш АА, Нуриева ЮА, Сыромиятникова ЛИ. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):24-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-24-30 [Kulesh AA, Nurieva YuA, Syromyatnikova LI. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):24-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-24-30 (In Russ.)].
5. Кулеш АА, Огнерубов ДВ, Мехряков СА и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):72-78. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 [Kulesh AA, Ognerubov DV, Mekhryakov SA, et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):72-78. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 (In Russ.)].
6. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11 [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11 (In Russ.)].
7. Leppert M, Poisson SN, Carroll JD. Atrial Septal Defects and Cardioembolic Strokes. *Cardiol Clin.* 2016 May;34(2):225-30. doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.004. Epub 2016 Mar 9.
8. Bradley EA, Zaidi AN. Atrial Septal Defect. *Cardiol Clin.* 2020 Aug;38(3):317-24. doi: 10.1016/j.ccl.2020.04.001. Epub 2020 Jun 6.
9. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet.* 2014 May 31;383(9932):1921-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5. Epub 2014 Apr 8.
10. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Dec 1;74(7):1066-9. doi: 10.1002/ccd.22170
11. Broy C, Bennett S. Partial anomalous pulmonary venous return. *Mil Med.* 2008 Jun;173(6):523-4. doi: 10.7205/milmed.173.6.523
12. Kivistö S, Hänninen H, Holmström M. Partial anomalous pulmonary venous return and atrial septal defect in adult patients detected with 128-slice multidetector computed tomography. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Sep 30;6:126. doi: 10.1186/1749-8090-6-126
13. Blake GE, Lakkireddy D. Atrial Septal Defect and Atrial Fibrillation: The Known and Unknown. *J Atr Fibrillation.* 2008 Sep 16;1(3):45. doi: 10.4022/jafib.45. eCollection Sep-Nov 2008.
14. Nyboe C, Olsen MS, Nielsen-Kudsk JE, Hjortdal VE. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and the long-term effect of closure. *Heart.* 2015 May;101(9):706-11. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306552. Epub 2015 Feb 17.
15. Berger F, Vogel M, Kramer A, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jul;68(1):75-8. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00478-6
16. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Danielson GK, et al. Sinus venous atrial septal defect: long-term postoperative outcome for 115 patients. *Circulation.* 2005 Sep 27;112(13):1953-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493775. Epub 2005 Sep 19.
17. Karunanithi Z, Nyboe C, Hjortdal VE. Long-Term Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients with Atrial Septal Defect Diagnosed in Childhood. *Am J Cardiol.* 2017 Feb 1;119(3):461-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.015. Epub 2016 Nov 1.
18. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 29;64(4):403-15. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.063
19. Cakmak S, Goldman C, Bozio A, et al. Sinus venous-type atrial septal defect: a rare curable cause of recurrent neurological deficits. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2385-6. doi: 10.1161/01.STR.0000236635.44539.d4. Epub 2006 Aug 10.
20. O'Sullivan CJ, Magarzo JG, Bernheim AM, Eberli F. Paradoxical embolism via a sinus venous atrial septal defect causing an inferior ST-segment elevation myocardial infarction in a 23-year-old woman. *BMJ Case Rep.* 2016 Apr 29;2016:bcr2016215184. doi: 10.1136/bcr-2016-215184
21. Amarenco P. Patent foramen ovale and the risk of stroke: smoking gun guilty by association? *Heart.* 2005 Apr;91(4):441-3. doi: 10.1136/hrt.2004.052241

22. Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):302-9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.030
23. Pascoe RD, Oh JK, Warnes CA, et al. Diagnosis of sinus venosus atrial septal defect with transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):1049-55. doi: 10.1161/01.cir.94.5.1049
24. Gaibazzi N, Montresor G, Poeta ML. Anatomy of a wrong diagnosis: false sinus venosus atrial septal defect. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003 Nov 7;1:15. doi: 10.1186/1476-7120-1-15
25. Sharma AK, Nath RK, Pandit N. A case of sinus venosus atrial septal defect misdiagnosed as primary pulmonary hypertension. *Hellenic J Cardiol*. 2016 Mar-Apr;57(2):124-8. doi: 10.1016/j.hjc.2016.03.005
26. Vodusek Z, Khaliqdina S, Borz-Baba C, Scandrett R. Sinus Venosus Atrial Septal Defect: A Challenging Diagnosis. *Cureus*. 2019 Oct 17;11(10):e5936. doi: 10.7759/cureus.5936
27. Puchalski MD, Lui GK, Miller-Hance WC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Feb;32(2):173-215. doi: 10.1016/j.echo.2018.08.016

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2021/01.07.2021/20.08.2021

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.

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

Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

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

Горст Н.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>

Дробаха С.О. <https://orcid.org/0000-0001-8523-2692>

Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-2449>

Alcohol-Induced Psychotic Disorder and Depressive Disorder: a Dual Diagnosis Case Series

Elbelushi A., Muravec Z., Masood H., Masood B.

Trinity College Dublin & Health Service Executive, Ireland

Trinity College Dublin, the University of Dublin, College Green, Dublin 2, D02 PN40, Ireland

Alcohol-induced psychotic disorder (AIPD) is a diagnosis in the ICD 10. Previous studies of AIPD do not appear to have reported the co-morbid presence of depressive disorder in either prevalence studies or treatment studies. Five cases are presented with a dual diagnosis of AIPD and depressive disorder. These cases were assessed using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Clinical Global Impression Severity score (CGI-S), Clinical Global Impression Improvement score (CGI-I), Drug Attitude Inventory 10 (DAI 10), Short Assessment Personality-Abbreviated Scale (SAPAS) and Modified Sainsbury Tool. Antidepressants and antipsychotics were chosen based on drug attitude scores from DAI 10. Cases demonstrate inpatient and outpatient treatment with good treatment outcomes after six months. Three cases demonstrate suicide risk. The majority did not have a personality disorder. These cases highlight the importance of treating a depressive disorder in AIPD and of tailored medication treatments for poor medication compliance.

Keywords: depression; alcohol; hallucinosis; medications; compliance; alcoholic psychoses; AIPD.

Contact: Barkat Masood; barkat.masood@hse.ie

For reference: Elbelushi A, Muravec Z, Masood H, Masood B. Alcohol-Induced Psychotic Disorder and Depressive Disorder: a Dual Diagnosis Case Series. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):130–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-130-133

Alcohol-induced psychotic disorder (AIPD) is a diagnosis in the ICD 10 [1]. There has been some difficulty in understanding its onset and prognosis [2, 3]. It has been compared to schizophrenia and important differences have been found between the two conditions. Patients with AIPD had a significantly lower educational level, later onset of psychosis, higher levels of depressive and anxiety symptoms, fewer negative and disorganized symptoms, better insight and judgment, and less functional impairment compared with patients with schizophrenia [4]. High suicide risk has been found in cases of AIPD [5].

Clear effective treatments have also been difficult to describe because of a lack of homogenous trials. One systematic review found that antipsychotic use resulted in full or partial remission of AIPD. Standard treatment for alcohol withdrawal states was the most studied treatment with good outcomes [6].

One important factor that may affect treatment of alcohol-induced psychotic disorder is the co-morbid presence of a depressive disorder. Previous studies of alcohol-induced psychotic disorder do not appear to have reported the presence of a depressive disorder in either prevalence studies or treatment studies. This is an important observation because depressive disorder is a common occurrence with alcohol dependence syndrome [7, 8].

This case series describes the treatment of alcohol-induced psychotic disorder and depressive disorder in five patients. Informed consent was obtained from all patients. Assessment scales of BPRS, HDRS, CGI-S and CGI-I were used to judge severity of symptoms [9–11]. SAPAS was used to determine the presence of a personality disorder [12]. DAI 10 was used to assess attitudes to medications which correlates highly with medication compliance [13]. Low scores on DAI 10 suggest poor compliance to medication. Suicide risk was assessed using Modified Sainsbury Tool [14].

Case A. A 53-year-old male who was in a long-term relationship and had a diagnosis of alcohol dependence syndrome was referred to the accident and emergency department (A&E) by his primary care physician. He had binge alcohol use of 20 units per day over 2 to 3 day period (maximum 60 units) every fortnight. He had an alcohol problem for 30 years. He had a long attendance of psychiatry services over 30 years with approximately 10 admissions to psychiatry units for complaints of low mood, suicidal thoughts, aggression and auditory hallucinations. He was treated on an outpatient basis and was prescribed antidepressants, antipsychotics and mood stabilisers over the years. He had a history of frequent non-attendance to psychiatry service sessions. He had a diagnosis of a mixed personality disorder with emotionally unstable, narcissistic and antisocial features. His alcohol consumption increased during the previous six months and he consumed 12 units per day. He had not attended psychiatry services for 2 years and was not on any psychotropic medication. He did not have any mood or psychotic symptoms prior to his current presentation. He had no previous suicide history. There was a family history of depression but no alcohol or illicit drug addiction. Over three weeks he reported command auditory hallucinations telling him to kill himself and derogatory auditory hallucinations. He attempted to tie a rope around his neck on three occasions. He reported low mood, irritability, poor sleep, poor concentration, no appetite loss and suicidal thoughts. He stayed in the hospital for 2 weeks. He was treated with reducing doses of chlorthalidopoxide, vitamin B complex, fluoxetine and risperidone. He had a CGI-S: 6, BPRS: 44, SAPAS: 4, HDRS: 20 & DAI 10: -4. He was treated in the community with paliperidone depot instead of oral risperidone. He reported sexual dysfunction which responded to a phosphodiesterase inhibitor. At a review six months later, his mood improved and he did not have auditory hallucinations. He found it difficult to maintain alcohol abstinence and intermittently consumed alcohol of 12 units at a time. He had a CGI-I: 1.

Case B. A 60-year-old male who was in a long-term relationship with a diagnosis of alcohol dependency syndrome self-presented to the A&E. He was abstinent from alcohol for three years following completion of a 6-month residential alcohol detoxification and rehabilitation programme. His alcohol problem started from his teenage years. It never affected his ability to work, but it did cause his divorce. His son had an illicit drug addiction. There was no other family history of mental illness. He had started to consume 20 units per day for four weeks. He described persecutory delusions and persecutory auditory hallucinations which started when he resumed alcohol consumption. He thought that he might have a transistor implanted in his body causing him to hear voices. He barricaded his room because he felt people were after him and attempted to hang himself due to the distress. He described low mood, suicidal thoughts, agitation, poor concentration, disturbed sleep, poor appetite with weight loss. He had no previously treated mental illness. He stayed in the hospital for two weeks and was treated with fluoxetine and risperidone. While on the ward he attempted to cut his throat. He had a CGI-S: 6, BPRS: 43, SAPAS: 1, HDRS: 28 & DAI: +10. He did not describe any side effects to the medications prescribed. While in the community he did have problems remembering to obtain his prescription, however he maintained compliance with medication. He maintained good alcohol abstinence. At a review six months later, his mood improved, and he did not have auditory hallucinations. He had a CGI-I: 1.

Case C. A 36-year-old single male with low mood, suicidal thoughts, persecutory and derogatory auditory hallucinations self-presented to A&E on 2 occasions. He reported low mood, poor concentration, poor motivation, tiredness, poor appetite with weight loss of 1 year's duration. He reported a 7-month duration of persecutory and derogatory auditory hallucinations, which worsened in the last two months. He thought he heard his work colleagues talking about him, verbally abusing him and calling him derogatory names. He was also stressed due to busy workload. Eight weeks prior to his A&E presentation, his primary care physician prescribed citalopram 10mg which he took for 1 week but these seemed to worsen his auditory hallucinations and so he stopped it. He reported one year of alcohol consumption of 6 units per day. He reported drinking alcohol because he felt low in mood. He was treated for a depressive episode 2 years ago with citalopram 20 mg which he took for 3 months, and which had good effect. He took an overdose at that time. He reported an untreated depressive episode 14 years ago. He would not normally take alcohol to excess. His father died by suicide. There was no other family history of mental illness or alcohol and illicit drug addiction. He never had auditory hallucinations before this current episode. Two weeks prior to his presentation to A&E, he described poor sleep and intense suicidal thoughts of hanging himself or cutting his wrists. He was treated in the community and prescribed sertraline and olanzapine. He had a CGI-S: 5, BPRS: 43, SAPAS: 1, HDRS: 26 & DAI 10: +4. He reported weight gain and sedation to olanzapine, however he was happy to continue with medication. He found it difficult to maintain alcohol abstinence. He described intermittent alcohol use with worsening of auditory hallucinations on two occasions. This coincided with discontinuation of his medication. At a review six months later, he reported auditory hallucinations to a lower degree. He had a CGI-I: 2.

Case D. A 56-year-old male self-presented to A&E with low mood, poor coping, hopelessness, poor sleep and disturbed appetite for the duration of approximately 8 months. His family noticed that he was unwell for 8 months and indicated that he felt he was being watched by people. He had cameras installed which were monitoring suspected

burglars and drug dealers. His son had issues with drug dealers who would come to the house. He believed his body was being tortured and that unknown persons were doing this. He was searching for a particular man who, he believed, could resolve his problem. He believed he may have been having these experiences (persecutory delusions) for 20 years which started after stopping 20 years of binge alcohol use of 90 units per week. His brother completed suicide and his son had illicit drug addiction. He had no previously treated mental illness. He was admitted to hospital for 4 days and prescribed both olanzapine and fluoxetine. He was diagnosed with a depressive episode with psychotic features. He attended an outpatient clinic but was non-compliant with medications due to sedation from olanzapine after 6 months. He took medication intermittently but became increasingly unwell over a number of weeks. He was admitted again 1 year after his initial presentation because he was distressed, acting on his delusions and was not compliant with oral medication. He stayed in the hospital for four weeks and was treated with fluoxetine and risperidone. He had a CGI-S: 5, HDRS: 33, BPRS: 43, SAPAS: 0 & DAI 10: -5. He was treated in the community with paliperidone depot instead of oral risperidone. At a review six months later, his mood improved, and he had no further persecutory delusions, however, he did not believe he had a mental illness. He reported extra pyramidal side effects to paliperidone depot which improved on reduction of the dose. He had a CGI-I: 1.

Case E. A 65-year-old male was referred by his primary care physician to the community psychiatry service with a 10-year history of consuming 40 units of alcohol per day which was reduced to 28 units per week for the last seven years. He reported low mood, poor concentration, disturbed appetite, disturbed sleep, poor motivation, decreased energy, tiredness and visual hallucinations for seven years. The visual hallucinations comprised seeing relatives at a funeral. He was not disturbed by these experiences. He saw an ophthalmologist who found no visual abnormality. He had no previously treated mental illness. He had no suicide attempts. His mother was treated for depressive disorder. His father had alcohol addiction. He had a CGI-S: 4, HDRS: 21, BPRS: 35, SAPAS: 0 & DAI 10: +10. He was treated in the community with venlafaxine XL and quetiapine. He did not describe any side effects with the medications. At a review six months later, he partially described visual hallucinations. He had a CGI-I: 2. (See Table).

Results

Five cases are presented with a diagnosis of alcohol-induced psychotic disorder and depressive episodes. These five cases demonstrate a degree of heterogeneity. All five cases are male. Four cases are above the age of 50. These cases support existing findings of AIPD in males of working age [15]. Four cases describe persecutory auditory hallucinations and persecutory delusions. One case describes visual hallucinations, which is supported by the literature [16]. Three cases demonstrated suicide risk, which is supported by the literature [5]. Three cases had inpatient treatments and were prescribed fluoxetine because of its long half-life to offset any missed doses due to non-compliance in the community [17]. Two of these 3 inpatient cases had low DAI 10 scores and were prescribed paliperidone depot medication in the community to help compliance with medication [18–23]. All 3 inpatient cases did not have any re-hospitalisations at one year follow-up. All cases at a review six months after admission reported improvement in symptoms as measured by CGI-I and self-reported compliance with medication. Four cases did not have a personality disorder.

Case	Age	HDRS	BPRS	SAPA-A	CGI-S	DAI-10	Suicide Risk	Inpatient	Treatment	Post 6 months treatment CGI-I
A	53	20	44	4	6	-4	no	yes	Fluoxetine 20 mg per day & Paliperidone depot 150 mg per month	1
B	60	28	43	1	6	+10	yes	yes	Fluoxetine 60 mg per day & Risperidone 4 mg per day	1
C	36	26	43	1	5	+4	yes	no	Sertraline 200 mg per day & Olanzapine 10 mg per day	2
D	56	33	43	0	5	-5	yes	yes	Fluoxetine 60 mg per day & Paliperidone depot 150 mg per month	1
E	65	21	35	0	4	+10	no	no	Venlafaxine XI 150 mg per day & Quetiapine 150 mg per day	2

Discussion

AIPD has a general population lifetime prevalence of 0.41%, or 4% for people with alcohol dependence syndrome. It is most common amongst men of working age [15]. AIPD is said to manifest immediately after the consumption of large amounts of alcohol. It may not be related to duration of alcohol dependence syndrome [15, 24]. Symptoms may develop during alcohol intoxication or withdrawal or soon thereafter. The diagnosis cannot be made until clear consciousness is restored. AIPD is said to usually resolve within 18 to 35 days with antipsychotic and/or benzodiazepine treatment [25]. A minority of patients may have persistent symptoms for six months or more [26, 27]. AIPD may end through alcohol abstinence alone and return soon after reinstatement of drinking [2, 3]. Antipsychotics are thought by some to be the treatment of choice [28, 29], however, this is not supported by published randomised controlled trials. In the 1950s, three large-scale seminal studies followed patients with AIPD for 5-23 years in order to examine prognosis and diagnosis [26, 27, 30]. However, the presence of a depressive disorder was not described here. A two-part study by Glass 1989 did not include the impact of depressive disorders on AIPD either [2, 3]. Presence of depressive and anxiety symptoms were recognised in a later study, however the main emphasis of this study was to differentiate between AIPD and schizophrenia, and so depressive disorder was not diagnosed clearly [4].

These cases describe the comorbid presence of a depressive disorder and alcohol-induced psychotic disorder. These cases also show a degree of heterogeneity in age of onset, presentation, treatment compliance and suicide risk which can sometimes cause difficulty in clearly making diagnoses, which may have an impact on appropriate treatment. In particular, these cases highlight the need to be aware of diagnosing and treating depressive symptoms in alcohol-induced psychotic disorder.

Participants are likely to live in difficult social situations due to alcohol excess which would affect medication compliance [31]. Hence, compliance to treatment is important and should be a factor in the choice of medications. Medications with long half-lives were hypothesised to be a better choice in cases with low DAI 10 scores, to offset any missed doses due to non-compliance [18, 19]. Hence, fluoxetine was chosen as the antidepressant in the inpatient cases because they had low DAI 10 scores and because of its long half-life [17]. Cases were also prescribed long-acting paliperidone depot because of its association with good medication compliance [21–23]. Inpatient cases were initially prescribed oral risperidone as a trial of medication compliance. If oral risperidone compliance was poor, they were switched to paliperidone depot. The patients who were prescribed paliperidone depot /oral risperidone and fluoxetine combination were also cases that required inpatient treatment which is a high level of intervention. This is consistent with the literature describing high re-hospitalisation rates in AIPD cases [32]. It would be hypothesised that non-compliance with alcohol abstinence and medications would be the cause for these high rates of re-hospitalisations. The 2 cases who were prescribed treatment other than paliperidone / risperidone and fluoxetine combination, were treated on an outpatient basis and had higher DAI-10 scores.

Conclusion

Treatment of AIPD should consider the presence of comorbid depressive disorder. Medication compliance should be taken account when delivering treatment interventions. Attention should be given to the fact that AIPD cases are associated with high re-hospitalisation rates and suicide risk [5, 32]. Further robust studies are needed to describe optimum hospital and community treatment associated with AIPD.

REFERENCES

1. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992.
2. Glass IB. Alcoholic hallucinosis: a psychiatric enigma-1. The development of an idea. *Br J Addict.* 1989 Jan;84(1):29-41. doi: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00549.x
3. Glass IB. Alcoholic Hallucinosis: a psychiatric enigma-2. Follow-up Studies. *Br J Addict.* 1989 Feb;84(2):151-64. doi: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00564.x

4. Jordaаn GP, Nel DG, Hewlett RH, Emsley R. Alcohol-induced psychotic disorder: a comparative study on the clinical characteristics of patients with alcohol dependence and schizophrenia. *J Stud Alcohol Drugs*. 2009 Nov;70(6):870-6. doi: 10.15288/jsad.2009.70.870
5. Narasimha VL, Patley R, Shukla L, et al. Phenomenology and course of alcoholic Hallucinosiс. *J Dual Diagn*. 2019 Jul-Sep;15(3):172-6. doi: 10.1080/15504263.2019.1619008. Epub 2019 Jun 4.
6. Masood B, Lepping P, Romanov D, Poole R. Treatment of alcohol-induced psychotic disorder (alcoholic hallucinosiс) – A systematic review. *Alcohol Alcohol*. 2018 May 1;53(3):259-67. doi: 10.1093/alcalc/axx090
7. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med*. 2005 Apr;118(4):330-41. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.007
8. Pettinati HM. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov 15;56(10):785-92. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.07.016
9. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull*. 1988.
10. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
11. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edmont)*. 2007 Jul 1;4(7):28.
12. Moran P, Leese M, Lee T, et al. Standardised Assessment of Personality – Abbreviated Scale (SAPAS): preliminary validation of a brief screen for personality disorder. *Br J Psychiatry*. 2003 Sep;183:228-32. doi: 10.1192/bjp.183.3.228
13. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med*. 1983 Feb;13(1):177-83. doi: 10.1017/s0033291700050182
14. Stein W. Modified Sainsbury Tool: an initial risk assessment tool for primary care mental health and learning disability services. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2005 Oct;12(5):620-33. doi: 10.1111/j.1365-2850.2005.00885.x
15. Perikl K, Kuoppasalmi K, Pirkola S, et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):200-6. doi: 10.1192/bjp.bp.109.070797
16. Gordon AG. Otopathic voices and alcoholic visions. *Irish J Psychol Med*. 1998 Sep;15(3):110-1.
17. Cheer SM, Goa KL. Fluoxetine. *Drugs*. 2001;61(1):81-110. doi: 10.2165/00003495-200161010-00010
18. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L. Relevance of Half-Life in Drug Design: Miniperspective. *J Med Chem*. 2018 May 24;61(10):4273-82. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00969. Epub 2017 Nov 17.
19. Broder MS, Bates JA, Jing Y, et al. Association between second-generation antipsychotic medication half-life and hospitalization in the community treatment of adult schizophrenia. *J Med Econ*. 2012;15(1):105-11. doi: 10.3111/13696998.2011.632042. Epub 2011 Oct 28.
20. Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs*. 2010 Mar;24(3):227-44. doi: 10.2165/11203810-000000000-00000
21. Attard A, Olofinjana O, Cornelius V, et al. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jul;130(1):46-51. doi: 10.1111/acps.12201. Epub 2013 Oct 1.
22. Taylor DM, Sparshatt A, O'Hagan M, Dzahini O. Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort – a four-year mirror image study. *Eur Psychiatry*. 2016 Sep;37:43-8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.009. Epub 2016 Jul 20.
23. Maestri TJ, Mican LM, Rozea H, Barner JC. Do Long-Acting Injectable Antipsychotics Prevent or Delay Hospital Readmission? *Psychopharmacol Bull*. 2018 Mar 13;48(3):8.
24. George S, Chin CN. A 3 year case study of alcohol related psychotic disorders at Hospital Seremban. *Med J Malaysia*. 1998 Sep;53(3):223-6.
25. Muelas V. Alcoholic hallucinosiс: response to treatment. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1990 Sep-Oct;53(5):192-5.
26. Benedetti, G. Die Alkoholhalluzinose. Stuttgart: Thieme; 1952.
27. Burton-Bradley BG. Aspects of alcoholic hallucinosiс. *Med J Aust*. 1958 Jul 5;45(1):8-11. doi: 10.5694/j.1326-5377.1958.tb60543.x
28. Jordaаn GP, Emsley R. Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metab Brain Dis*. 2014 Jun;29(2):231-43. doi: 10.1007/s11011-013-9457-4. Epub 2013 Dec 5.
29. Soyka M, Raith L, Steinberg R. Mean age, sex ratio and psychopathology in alcohol psychoses. *Psychopathology*. 1988;21(1):19-25. doi: 10.1159/000284535
30. Victor M, Hope JM. The phenomenon of auditory hallucinations in chronic alcoholism. *J Nerv Ment Dis*. 1958 May;126(5):451-81. doi: 10.1097/00005053-195805000-00006
31. Ali IM, McBride AJ. Attendance rate in an alcohol problem clinic. *Psychiatr Bull*. 1997 Jun;21(6):343-5.
32. Soyka M, Helten B, Cleves M, Schmidt P. High rehospitalization rate in alcohol-induced psychotic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Jun;263(4):309-13. doi: 10.1007/s00406-012-0374-z. Epub 2012 Nov 1.

Received/Reviewed/Accepted
16.07.2021/25.08.2021/28.08.2021

Conflict of Interest Statement

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.

Masood B. <https://orcid.org/0000-0002-0811-7639>

Обсессивно-компульсивное расстройство в период пандемии SARS-CoV-2 (клиническое наблюдение)

Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Высокова В.О.

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

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) повлияла не только на соматическое здоровье людей, но и на их психическое состояние и организацию психиатрической помощи. Самоизоляция, карантин, широкое освещение ситуации в средствах массовой информации, большое количество недостоверных сведений и противоречивых рекомендаций — все это привело к повышению обращаемости к психиатрам пациентов, ранее не страдавших психическими заболеваниями. В качестве подтверждения влияния вышеуказанных факторов на психическое здоровье населения представлено клиническое наблюдение пациента 25 лет, впервые обратившегося в Клинику психиатрии в связи с возникновением у него на фоне пандемии обсессивно-компульсивного расстройства.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; обсессивно-компульсивное расстройство.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Максимова ТН, Прохорова СВ, Высокова ВО. Обсессивно-компульсивное расстройство в период пандемии SARS-CoV-2 (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):134–139. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-134–139

Obsessive-compulsive disorder during the SARS-CoV-2 pandemic (case report)

Tiuvina N.A., Maksimova T.N., Prokhorova S.V., Vysokova V.O.

*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*

The novel coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic has affected not only the somatic health of people but also their mental health and the organization of mental health care. Self-isolation, quarantine, extensive media coverage of the situation, a large amount of inaccurate information, and conflicting recommendations — all this has led to an increase in admission of patients who have not previously had mental illness to psychiatrists. As a confirmation of the influence of the above factors on the population's mental health, we present a case report of a 25-year-old patient who first came to a psychiatric clinic due to the obsessive-compulsive disorder that developed due to the pandemic.

Keywords: novel coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; obsessive-compulsive disorder.

Contact: Nina Arkadevna Tiuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tiuvina NA, Maksimova TN, Prokhorova SV, Vysokova VO. Obsessive-compulsive disorder during the SARS-CoV-2 pandemic (case report). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):134–139. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-134–139

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) оказала серьезное влияние на здоровье людей во всем мире. По состоянию на июнь 2021 г. в мире зафиксировано более 175 млн случаев заражения коронавирусом COVID-19, что стало причиной более чем 3,7 млн смертей. На Российскую Федерацию приходится свыше 5 млн подтвержденных случаев и более 125 тыс. смертей [1]. Пандемия повлияла не только на соматическое здоровье людей, но и на их психическое состояние, а также на организацию психиатрической помощи. Ограничительные меры, принятые государствами для снижения скорости передачи SARS-CoV-2, стали причиной серьезных социальных и экономических потрясений во всем мире. Множество людей оказались в изоляции, были вынуждены перейти на

дистанционную работу, расстаться с близкими [2–5]. Информация о непредсказуемом, быстром распространении вируса, широко отражавшаяся в СМИ, вызвала среди населения беспокойство и стресс, которые, по мнению Всемирной организации здравоохранения, являются естественными психологическими реакциями на изменяющееся состояние среды [6]. Кроме того, к нарушению психологического благополучия приводили ежедневно появляющиеся новости о количестве зараженных и погибших, а также малая изученность и отсутствие патогенетического лечения заболевания [7–14].

Психические нарушения, возникающие во время эпидемии, обусловлены разными причинами и делятся по крайней мере на две группы. Нарушения первой группы вы-

званы непосредственно воздействием вируса на психику. Могут возникать различные экзогенно-органические реакции вследствие инфицирования SARS-CoV-2 и прямого его воздействия на головной мозг; а также вследствие вызванных вирусом гипервоспалительных и гиперкоагуляционных состояний и постинфекционных иммуноопосредованных процессов [15].

Психические нарушения второй группы, на которых хотелось бы остановиться более подробно, возникают в результате воздействия психотравмирующих факторов: изоляции, расставания с близкими, изменения условий работы и снижения дохода, страха заражения и беспокойства за здоровье родных. Люди стали испытывать значительную тревогу относительно своего соматического здоровья, что выражалось в повышенном спросе на средства индивидуальной защиты, увеличении обращаемости в медицинские учреждения, часто без видимых причин. Эти обстоятельства привели и к повышению спроса на психиатрическую помощь, в том числе среди людей, ранее никогда за ней не обращавшихся.

Среди диагностируемых во время эпидемии расстройств преобладают посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства адаптации, тревожно-депрессивные реакции, нарушения сна [12, 16]. Чаще всего люди предъявляют жалобы на постоянный страх, ожидание угрозы, чувство одиночества, постоянные мысли о возможном заражении, раздражительность, иррациональные поступки, связанные с карантином (отрицание его необходимости или, напротив, фанатичное следование всем установленным предписаниям, создание своих собственных правил) [17].

Статистика указывает на то, что наиболее подвержены возникновению психических расстройств во время эпидемии молодые люди, обучающиеся в учебных заведениях или имеющие высшее образование, не состоящие в браке, активно следящие за новостями [18]. Также стоит отметить предрасположенность к развитию симптомов психических нарушений у личностей с тревожно-мнительными чертами характера [19].

В подтверждение влияния психотравмирующих факторов, связанных с эпидемией, на психическое здоровье людей приводим клиническое наблюдение.

Больной Б., 1995 года рождения. Предъявляет жалобы на тревогу, «тяжесть в голове», на то, что сложно сосредоточиться, невозможно работать.

Анамнез: наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Мать по профессии инженер, по характеру эмоциональная, тревожная, склонна к проявлениям излишней опеки над сыном. Отец был генеральным директором фирмы по продаже морепродуктов, в данное время не работает, находится на инвалидности по причине перенесенного тяжелого огнестрельного ранения. Единственный ребенок в семье. Рос послушным, спокойным ребенком, в развитии не отставал. Родители его баловали, ни в чем не отказывали. Посещал детский сад с 3 лет, был стеснительным и робким, изредка проявлял инициативу в играх и общении. В школу пошел с 7 лет. С трудом адаптировался в коллективе, был малообщителен. Учиться не нравилось, любимых предметов не было. До 7-го класса страдал от лишнего веса, из-за чего подвергался травле со стороны сверстников, реагировал на это болезненно,

делился своими переживаниями с матерью. Старался больше общаться со сверстниками, чтобы они не обижали его. Мать, обеспокоенная лишним весом сына и отношением к нему детей, стала обращаться к различным специалистам и проводить назначенные ими обследования. В том числе была рекомендована консультация эндокринолога, который диагностировал гипергликемию и назначил метформин, на фоне которого масса тела нормализовалась. Начал заниматься спортом, следить за питанием, появилась уверенность в себе, стало легче общаться со сверстниками. В то же время ухудшились отношения с родителями: те хотели развестись; уговаривал их этого не делать. Возник конфликт: пригрозил, что в случае развода уйдет из дома. В старших классах стал с удовольствием ходить в школу, появилось много друзей, своя компания. Большую часть свободного времени проводил, занимаясь спортом, так как опасался повторного набора веса. В 11-м классе стал готовиться к поступлению в МАИ на экономический факультет. Во время сдачи ЕГЭ сильно волновался, не смог собраться и сосредоточиться, сдал хуже, чем пробные экзамены. Тем не менее баллов хватило для поступления в институт. На первом курсе возникли сложности в отношениях с одногруппниками, так как вернулся неуверенность в себе, стеснительность. В дальнейшем, привыкнув к новым людям, стал более общительным, отношения наладились. Стал чаще посещать вечеринки, где употреблял спиртные напитки, иногда пробовал курить марихуану. Начал встречаться с девушками, чтобы «прокачивать навык общения», серьезных отношений заводить не хотел. Для сохранения физической формы и привлечения внимания противоположного пола активно занимался в тренажерном зале. После окончания института устроился на работу аналитиком в фармацевтическую компанию. Вновь сложно адаптировался в новом коллективе, с трудом справлялся с работой. Спустя полгода попал под сокращение, перешел на настоящее место работы в той же сфере. На новом месте быстро сложились хорошие отношения с коллегами, работа нравилась. Стал встречаться с сотрудницей, вскоре начали жить вместе. Быстро дослужился до повышения — был назначен на должность главного аналитика.

В феврале 2020 г., после объявления начала эпидемии новой коронавирусной инфекции, появились тревога, страх заражения. Читал много литературы, посвященной инфекционным заболеваниям, внимательно следил за новостями, пытался проводить собственный анализ развития эпидемии, строить прогноз. Появился страх заражения в общественных местах, в том числе на работе. Тщательно соблюдал социальную дистанцию, масочный режим, избегал людей с симптомами ОРВИ. Принял решение самостоятельно изолироваться, взял отпуск. Закупил средства индивидуальной защиты, боялся, что они вдруг исчезнут из продажи. Также создал запас продуктов первой необходимости. После окончания отпуска был введен официальный карантин и всех сотрудников перевели на удаленную работу. Во время изоляции выходил из дома только для того, чтобы вынести мусор. С его слов, выходя из дома, бежал по лестнице и старался не вдыхать воздух в подъезде. Возвратившись домой, мылся и обрабатывал всю одежду антисептиком. Девушке, с которой он жил, постоянно говорил о том, что ей нужно строже соблюдать правила индивидуальной защиты, потому что она может его заразить. Категорически запрещал ей к нему прикасаться, если она несколько раз не обработала руки ан-

тисептиком и не сменяла одежду после улицы. Тщательно следил за обработкой любых предметов, которые она брала с собой на улицу. Также просил ее соблюдать социальную дистанцию и в течение часа после возвращения домой носить маску и перчатки. Обработывал сам и требовал от подруги обрабатывать моющими средствами продукты из магазина, сначала в упаковке, потом после снятия упаковки. Возникали частые ссоры из-за того, что пациент настаивал на том, чтобы партнерша большую часть времени оставалась дома, в то время как она не боялась выходить на улицу. Когда был дома и ни с кем не контактировал, чувствовал себя в безопасности, в остальное время испытывал сильную тревогу и страх заражения. К концу мая 2020 г. на работе отменили режим самоизоляции, необходимо было возвращаться в офис. Первые 2 нед ездил на такси, старался ни с кем не взаимодействовать, использовал все средства индивидуальной защиты (респиратор, перчатки), соблюдал социальную дистанцию. При этом допускал, что остальные люди могут не так строго следовать правилам и остается высокая вероятность заражения. Спустя 2 нед на работе испытал ощущение нехватки воздуха, «удушья». Сразу стал звонить матери, расценив свои ощущения как симптомы коронавирусной инфекции. Врача вызывать не стал, чтобы не быть источником заражения. Два дня пробыл дома, приступы нехватки воздуха не повторялись. Принимал валокордин, дышал паром. В июне состояние вновь ухудшилось: появились ощущение «помутнения в голове», тошнота, ухудшение памяти, головокружение, бессонница, напряжение в глазах, сильная усталость. Обратился к врачу, прошел обследование: сделал МРТ головы, УЗИ сосудов, множество анализов. Диагноз коронавирусной инфекции не подтвердился, однако оставалась тревога. Состояние немного улучшалось только при прогулках, физических упражнениях. Самостоятельно сделал вывод о том, что его переживания по поводу возможного заражения привели к тому, что «нарушилась психика». По назначению невролога принимал мексидол, актовегин, мильгамму, однако улучшения не чувствовал. Продолжал работать, но снизилась продуктивность, нарушилась концентрация внимания, постоянно испытывал тревогу, которая не уходила при тщательном соблюдении всех рекомендуемых средствами массовой информации мер защиты от коронавируса. Девушка, с которой он жил, приняла решение о разрыве отношений из-за того, что не могла больше выносить его постоянный контроль над ее поведением и подозрения в том, что она может его заразить. На фоне этих событий принял решение о необходимости обратиться за помощью в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова. Был проконсультирован врачом и госпитализирован.

Психический статус при поступлении: больной, войдя в кабинет, сел на стул прямо у двери, подальше от врачей. На лице медицинская маска, на руках — резиновые перчатки. По просьбе врача снял перчатки. Кожа на руках сухая, мацерированная, в мелких трещинах от бесконечного мытья и обработки рук дезинфицирующими средствами. Правильно ориентирован во времени, месте, собственной личности. Тревожен, сосредоточен на своем состоянии. Жалуется врачу на тяжесть в голове, неприятные ощущения при повороте головы, повышенную утомляемость, «снижение кратковременной памяти», «невозможность концентрации внимания», «помутнение в глазах», нарушения сна. Говорит, что жалеет о том, что так пристально следил за развитием

ситуации с эпидемией и фанатично следовал всем предписаниям. Хотя он все понимает, но справиться с собой не может, так как если перестанет это делать, то будет постоянная тревога и страх. Рассказывает, что с февраля 2020 г. почти не выходил из дома, передвигался на такси, испытывал постоянное беспокойство относительно достаточности средств гигиены и противовирусной защиты. Замечает, что «раньше действительно была угроза, а сейчас уже хочется перестать об этом думать». Настроение снижено, переживает о том, какой ущерб настоящее состояние нанесло работе и личной жизни. Отмечает, что в отделении чувствует себя спокойнее, но продолжает соблюдать режим. Активно интересуется прогнозом, длительностью предстоящей терапии. Испытывает беспокойство относительно ухудшения психического состояния. Обманов восприятия, суицидальных мыслей не выявлено. Ищет помощи, настроен на лечение. Чувствует себя неспособным самостоятельно избавиться от тягостных мыслей.

Диагноз при поступлении по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): «F42. Обсессивно-компульсивное расстройство».

Проводилась терапия: гидроксизин — 25 мг 3 раза в день, миртазапин — 15–30 мг на ночь. На фоне терапии в течение 2 нед положительной динамики в состоянии не наблюдалось: сохранялись тревога, страх, сниженное настроение, нарушения сна, чувство постоянной угрозы заражения. Было принято решение об изменении схемы терапии на флувоксамин 100 мг на ночь, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5 мг на ночь.

Магнитно-резонансная томография головы не выявила существенных изменений.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: эхографически без признаков гемодинамически значимых изменений на внечерепном уровне, незначительное локальное уплотнение комплекса интима-медиа в области устья правой подключичной артерии и бифуркации общей сонной артерии справа. Ход позвоночных артерий относительно прямолинейный с двух сторон, скоростные показатели — в рамках физиологической возрастной нормы, без значимой асимметрии сторон.

Заключение по данным экспериментально-психологического обследования: при проведении исследования охотно беседует. Отвечает на вопросы по существу, положительно. Указывает страх как основную жалобу.

Реагирует на поощрение, дистанцию соблюдает. В поведении несколько скован, стеснителен. Использует возможность поговорить о себе и своих переживаниях, получить внимание, поддержку и сочувствие. Придерживается инструкции при выполнении экспериментальных заданий. Темп работы равномерный. Утомления не наблюдается. Память и внимание без особенностей. Нарушений мыслительной деятельности не выявлено. Операции анализа, синтеза, обобщения, абстрагирования сохранены. Из индивидуальных особенностей обращает на себя внимание выраженный тревожный радикал в структуре личности, что отражалось в повышении суммы баллов по шкалам невротической триады, но не выходило за границы нормальных значений (Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. ММРП «Методика многостороннего исследования личности»); также по шкале Спилберга—Ханина выявлен высокий уровень реактивной тревоги и личностной тревожности. Отмечаются снижение порога толерантности к стрессу и несформированность способов

совладающего поведения (методика копинг-теста Лазаруса «Оценка поведения в трудной жизненной ситуации»): растерянность — на когнитивном уровне (неадаптивный копинг-механизм); самообвинение — на эмоциональном уровне (неадаптивный копинг-механизм); компенсация — на поведенческом уровне (относительно адаптивный копинг-механизм). Для диагностики механизмов психологических защит использован опросник LSI Г. Келлермана Р. Плутчика «Методика Индекс жизненного стиля». Ведущие психологические защиты: «отрицание», «подавление», «интеллектуализация». Таким образом, проведенное обследование не показывает снижения протекания отдельных психических функций, а именно — памяти и внимания. Темп речи, ассоциаций, психомоторных реакций не замедлен. Нарушений мыслительной деятельности не выявлено. Операции анализа, синтеза, обобщения, абстрагирования сохранены. Общее состояние интеллектуально-познавательной деятельности без патологии. Из индивидуальных особенностей обращает на себя внимание высокий уровень реактивной тревоги и личностной тревожности. Снижение адаптивных возможностей вследствие недостаточности механизмов совладающего поведения. Ведущие психологические защиты: «отрицание», «подавление», «интеллектуализация».

Динамика в отделении: на фоне проводимого лечения состояние улучшилось — ушел страх заражения, уменьшилось количество соблюдаемых мер предосторожности (продолжал носить маску, однако стал общаться с другими больными, выходить на улицу), улучшилось настроение, ушли соматические симптомы. Стал активнее, общительнее, высказывает активное желание вернуться на работу. Мысли о возможном заражении сократились, думает об этом, только если кто-то начинает разговор или если слышит в новостях. Ночью спит без пробуждений, аппетит не снижен. Стал тяготиться пребыванием в клинике, строить планы на будущее.

Рекомендовано продолжить лечение: флувоксамин — 100 мг на ночь, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — 0,5 мг на ночь.

Амбулаторное наблюдение: по истечении 6 мес наблюдается значительное повышение качества жизни и адаптации больного — сменил работу на более высокооплачиваемую, прошел страх заражения, колебаний настроения не отмечает. Живет с девушкой, регулярно занимается спортом. Остается внимателен к своему здоровью, регулярно проводит обследования гормонального фона, а также консультируется у психиатра. В феврале 2021 г. переболел новой коронавирусной инфекцией в легкой форме, ухудшения психического состояния в связи с этим выявлено не было.

Рекомендована поддерживающая терапия флувоксамином (50 мг на ночь).

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении речь идет об обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), впервые возникшем во время эпидемии COVID-19 у личности с тревожно-мнительными чертами характера. В состоянии больного выражены навязчивые страхи заражения, соблюдение характерных ритуалов: обработка всех вещей после посещения улицы, купленных в магазине продуктов, стремление не покидать дом, строгое соблюдение социальной дистанции и постоянное использование средств индивидуальной защиты даже в тех ситуациях, где это не требуется. При этом

больной не может отвлечься от мыслей о возможном заражении, поэтому постоянно в тревоге и безуспешен в борьбе с навязчивыми страхами. В психическом статусе доминируют тревога, фиксированность на страхе заражения, постоянное возвращение к данной теме в беседе, сниженное настроение, желание перестать думать о заражении и вернуться к привычной жизни.

Тревожно-мнительные черты, как преморбидные личностные особенности, проявляются с раннего детства: с трудом адаптировался в коллективе, стеснялся проявлять инициативу в кругу других детей, подстраивался под общие интересы и старался не выделяться. С раннего возраста (14 лет) пристально следит за своим здоровьем, обращает внимание на любые изменения в состоянии. Пандемия коронавирусной инфекции и связанные с ней необходимые мероприятия и действия средств массовой информации легли на благодатную личностную почву и способствовали развитию невроза.

Таким образом, психическое расстройство можно квалифицировать по МКБ-10 как «F42. Обсессивно-компульсивное расстройство у тревожно-мнительной личности».

Особенностью данного случая является то, что пациент был практически здоров, социально адаптирован, а первые симптомы заболевания появились на фоне пандемии COVID-19, представляющей собой стрессовую и психотравмирующую ситуацию. Это также подтверждается исследованиями, в которых отмечается рост числа пациентов, впервые обратившихся к психиатру во время пандемии. Массовый страх перед COVID-19, справедливо именуемый «коронафобией» [20], вероятно, связан с неопределенным характером и непредсказуемым течением заболевания, нетерпимостью к неопределенности, предполагаемым риском заражения инфекцией и реакцией избегания среди людей, ранее не обращавшихся за психиатрической помощью [21]. Зарубежные источники также подтверждают повышение первичной диагностики ОКР в период пандемии [22].

В нашем случае первым симптомом психического нарушения был страх заражения и беспокойство за свое здоровье. Несмотря на то что ни сам больной, ни кто-либо из его близких не сталкивался с инфекцией, он испытывал панический страх заражения, который сам для себя не мог истолковать. Это также совпадает с результатами исследований предикторов развития психических нарушений в период пандемии, в том числе ОКР. Так, исследование M.G. Wheaton и соавт. [23] указывает на выраженную степень корреляции возникновения ОКР с опасениями за здоровье и страхом перед распространением вируса.

В статусе больного обращают на себя внимание несущие характер навязчивостей методы предотвращения заражения: фанатичная обработка дезинфицирующими средствами любых предметов и продуктов, приносимых домой, страх вдохнуть воздух на улице, принуждение партнерши соблюдать с ним дистанцию, не касаться его, обрабатывать одежду и руки, носить маску в квартире, решение о прекращении посещения работы до объявления самоизоляции. У больного вызывала беспокойство возможная нехватка средств защиты, в связи с чем он закупал их в больших количествах. Исследования психических заболеваний, возникших на фоне пандемии, также подтверждают, что ухудшение психического состояния людей чаще проявляется

в чрезмерном и часто носящем характер ритуалов соблюдении правил индивидуальной защиты в попытке предотвратить заражение. Люди, чрезмерно обеспокоенные соблюдением вышеуказанных ритуалов, могут беспокоиться о нехватке экстренной помощи и основных услуг, связанных с изоляцией, и эта нереалистичная паника может привести к попыткам накопления продуктов, предметов первой необходимости или ресурсов (таких как дезинфицирующие средства для рук, лекарства, защитные маски или даже туалетная бумага) [17, 24].

Наш пациент не перенес инфекцию, не состоял в группе риска развития серьезных последствий инфекции. При этом он регулярно следил за статистикой заражений, новостями о развитии эпидемии, самостоятельно проводил аналитику заболеваемости. Последние исследования, в которых изучались клинические особенности психических расстройств, возникших во время новой коронавирусной инфекции, подтверждают зависимость возникающих расстройств от степени погруженности пациента в информационное поле, стремления быть в курсе последних новостей [8, 13, 25].

Учитывая особенности клинической картины заболевания, было решено использовать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Выбор флувоксамина в средней суточной дозе, соответствующей выраженности тревожно-депрессивных переживаний, обусловлен профилем его психофармаколо-

гической активности: выраженное антидепрессивное действие в сочетании с мощным анксиолитическим и антиобсессивным эффектами, а также определенное воздействие на соматоформную симптоматику [26]. Поддерживающая монотерапия флувоксамином оказала положительное влияние на тревожно-фобические переживания: состояние стабилизировалось. Практически купировался страх заражения, даже при инфицировании коронавирусом у пациента не возникало ухудшения психического состояния; также он стал более адаптирован, улучшилось качество жизни. Выбор данного препарата также совпадает с результатами исследований терапии психических нарушений в условиях пандемии, учитывающих его безопасность, выраженное антидепрессивное и противотревожное действие [27].

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует зависимость развития психических нарушений во время пандемии не столько от страха тяжелого заболевания и возможной смерти, сколько от постоянного потока информации о количестве зараженных и умерших, о необходимых мерах предосторожности и от общих панических настроений в обществе. Возможность оперативной психиатрической помощи больным с развивающимися на фоне эпидемии психическими нарушениями поможет предотвратить их прогрессирование и ускорить адаптацию пациентов, что особенно важно, учитывая непредсказуемый и быстро развивающийся характер эпидемии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения, 2020. Новый коронавирус (2019-nCoV): обзор ситуации. По состоянию на 7 июня 2021 года. [World Health Organization, 2020. New coronavirus (2019-nCoV): situation overview. As of 7 June 2021].
2. Czeisler ME, Marynak K, Clarke KEN, et al. Delay or avoidance of medical care because of COVID-19-related concerns – United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 11;69(36):1250-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6936a4
3. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): a review. *Int J Surg.* 2020 Jun;78:185-93. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.04.018. Epub 2020 Apr 17.
4. Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city *BMJ.* 2020 Jan 28;368:m313. doi: 10.1136/bmj.m313
5. Pulla P. Covid-19: India imposes lockdown for 21 days and cases rise *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1251. doi: 10.1136/bmj.m1251
6. Kluge HNP. Statement e physical and mental health key to resilience during COVID-19 pandemic. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-physical- and-mental-health-key-to-resilience-during-covid-19-pandemic> (accessed 30.03.2020).
7. Ahmed MZ, Ahmed O, Aibao Z, et al. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr.* 2020 Jun;51:102092. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102092. Epub 2020 Apr 14.
8. Gao J, Zheng P, Jia Y, et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One.* 2020 Apr 16;15(4):e0231924. doi: 10.1371/journal.pone.0231924
9. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020 Jun;288:112954. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112954. Epub 2020 Apr 12. Erratum in: *Psychiatry Res.* 2021 May;299:113803.
10. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit.* 2020 Apr 26;26:e924609. doi: 10.12659/MSM.924609
11. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 2;17(9):3165. doi: 10.3390/ijerph17093165
12. Wang C, Pan R, Wan X, et alC. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 6;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729
13. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord.* 2020 Mar;70:102196. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102196. Epub 2020 Feb 10.
14. Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of COVID-19 Beyond Paranoia and Panic. *Ann Acad Med Singap.* 2020 Mar 16;49(3):155-60.
15. Zhang Y, Lange KW. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and global mental health. *Glob Health J.* 2021 Mar;5(1):31-6. doi: 10.1016/j.glohj.2021.02.004. Epub 2021 Feb 13.
16. Tmgh-Global Covid-Collaborative. Psychological Impacts and Post-Traumatic Stress Disorder among People under COVID-19 Quarantine and Isolation: A Global Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 26;18(11):5719. doi: 10.3390/ijerph18115719
17. Singh AK, Misra A. Editorial: Herd mentality, herds of migrants/people, and COVID-19 in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):497. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.004. Epub 2020 May 5.

18. Меркин АГ, Акинфиева СС, Мартюшев-Поклад АВ и др. Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112 [Merkin AG, Akinfieva SS, Martyshev-Poklad AV, et al. Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112 (In Russ.)].
19. Wang Y, Di Y, Ye J, Wei W. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of China. *Psychol Health Med*. 2021 Jan;26(1):13-22. doi: 10.1080/13548506.2020.1746817. Epub 2020 Mar 30.
20. Lee SA, Jobe MC, Mathis AA, Gibbons JA. Incremental validity of coronaphobia: Coronavirus anxiety explains depression, generalized anxiety, and death anxiety. *J Anxiety Disord*. 2020 Aug;74:102268. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102268. Epub 2020 Jul 1.
21. Taha S, Matheson K, Cronin T, Anisman H. Intolerance of uncertainty, appraisals, coping, and anxiety: the case of the 2009 H1N1 pandemic. *Br J Health Psychol*. 2014 Sep;19(3):592-605. doi: 10.1111/bjhp.12058. Epub 2013 Jul 9.
22. Fineberg NA, van Ameringen M, Drummond L, et al. How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the international college of obsessive compulsive spectrum disorders (ICOCS) and the obsessive-compulsive research network (ocrn) of the European college of neuropsychopharmacology. *Comprehensive Psychiatry*. 2020 Jul;100:152174. doi: 10.1016/j.comppsy.2020.152174. Epub 2020 Apr 12.
23. Wheaton MG, Messner GR, Marks JB. Intolerance of uncertainty as a factor linking obsessive-compulsive symptoms, health anxiety and concerns about the spread of the novel coronavirus (COVID-19) in the United States. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2021 Jan;28:100605. doi: 10.1016/j.jocrd.2020.100605. Epub 2020 Nov 23.
24. Abhijit V. Banerjee, A Simple Model of Herd Behavior. *Quart J Econom*. 1992 Aug;107(3):797-817. doi: 10.2307/2118364
25. Depoux A, Martin S, Karafillakis E, et al. The pandemic of social media panic travels faster than the COVID-19 outbreak. *J Travel Med*. 2020 May 18;27(3):taaa031. doi: 10.1093/jtm/taaa031
26. Шацберг АФ, Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии: Пер. с англ. под общ. ред. АБ Смулевича, СВ Иванова. 3-е изд. Москва: МЕД-пресс-информ; 2019. 588 с. [Shatsberg AF, DeBattista Ch. Clinical Psychopharmacology Manual. Eds AB Smulevich, SV Ivanov. 3rd ed. Moscow: MED-press-inform; 2019. 588 p. (In Russ.)].
27. Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 [Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.06.2021/30.07.2021/03.08.2021

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>

Максимова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9012-1727>

Прохорова С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5349-1187>

Высокова В.О. <https://orcid.org/0000-0002-4087-1025>

Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита

Бойко А.Н.^{1,2}, Бахтиярова К.З.³, Брылев Л.В.⁴, Захарова М.Н.^{5,6}, Касаткин Д.С.⁷, Коробко Д.С.⁸, Котов С.В.⁹, Краснов В.С.¹⁰, Малкова Н.А.^{8,11}, Попова Е.В.^{1,12}, Сиверцева С.А.^{13,14}, Симанив Т.О.⁵, Соколова А.А.¹⁵, Тотолян Н.А.¹⁰, Трушников Т.Н.^{16,17}, Хабилов Ф.А.^{18,19}, Хачанова Н.В.^{1,12}

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; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ⁴1-е неврологическое отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», Москва; ⁵факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁶6-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁷кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁸Центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ⁹кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁰кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹¹кафедра клинической неврологии и нейрогерiatrics ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ¹²Межкрупное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», Москва; ¹³кафедра неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров; ¹⁴АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень; ¹⁵кафедра неврологии и психиатрии БУ ВО ХМАО-Югра «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск; ¹⁶кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пермь; ¹⁷Центр рассеянного склероза Пермского края ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹⁸кафедра неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ¹⁹Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 450008, Уфа, ул. Заки Валиди, 47; ⁴Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 26; ⁵Россия, 119991, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ⁶Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁷Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁸Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1; ¹⁰Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ¹¹Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1; ¹²Россия, 127015, Москва, Писцовая ул., 10; ¹³Россия, 610998, Киров, ул. К. Маркса, 112; ¹⁴Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ¹⁵Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; ¹⁶Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ¹⁷Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина 85; ¹⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ¹⁹Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — это группа аутоиммунных воспалительных состояний, сопровождающихся поражением центральной нервной системы, распространенной иммуноопосредованной демиелинизацией и аксональным повреждением, вовлекающим преимущественно зрительные нервы, спинной мозг, *area postrema*. В настоящее время диагностические возможности и постановка диагноза, учет и маршрутизация пациентов, терапевтические подходы к данному заболеванию нуждаются в совершенствовании. В ходе нескольких экспертных советов, проведенных в 2019–2021 гг. в разных регионах Российской Федерации, были обсуждены вопросы, связанные с разнообразными аспектами медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ. Экспертами были выработаны дальнейшие шаги, необходимые для улучшения оказания медицинской помощи данным пациентам: написать и опубликовать согласованные клинические рекомендации по диагностике и терапии ЗСОНМ; рассмотреть возможность оптимизации программы диагностики ЗСОНМ с включением тестирования на наличие антител к аквапорино-4 (AQP4-IgG); оценить проведение комплекса мероприятий, направленных на включение соответствующего лабораторного исследования в систему государственных гарантий (совместно с учреждениями Минздрава России) при наличии клиничко-экономической целесообразности; включать вопросы своевременной постановки диагноза ЗСОНМ в образовательные программы, инициируемые научным медицинским сообществом, в целях повышения осведомленности неврологов первичного звена в отношении клиничко-нейровизуализационных признаков вероятного ЗСОНМ; оценить возможность внедрения схем маршрутизации пациентов с ЗСОНМ на региональном уровне; выработать решение по сбору эпидемиологических и клинических данных в отношении ЗСОНМ в Российской Федерации.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; оптиконевромиелит; аквапорин-4; экспертный совет.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Брылев ЛВ и др. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):140–147. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147

Consensus of expert advices on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Boyko A.N.^{1,2}, Bakhtiyarova K.Z.³, Brylev L.V.⁴, Zakharova M.N.^{5,6}, Kasatkin D.S.⁷, Korobko D.S.⁸,
Kotov S.V.⁹, Krasnov V.S.¹⁰, Malkova N.A.^{8,11}, Popova E.V.^{1,12}, Sivertseva S.A.^{13,14}, Simaniv T.O.⁵,
Sokolova A.A.¹⁵, Totolyan N.A.¹⁰, Trushnikova T.N.^{16,17}, Khabirov F.A.^{18,19}, Khachanova N.V.^{1,12}

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; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁴First Neurological Departments, V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow; ⁵Department of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁶Sixth Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow; ⁷Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁸Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ⁹Department of Neurology, Faculty of Advanced Medical Training, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁰Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹¹Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ¹²Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital №24, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹³Department of Neurology, Neurosurgery, and Neurorehabilitation, Kirov State Medical University, Kirov; ¹⁴Medical and Sanitary Unit «Neftyanik», Tyumen; ¹⁵Department of Neurology and Psychiatry, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Khanty-Mansi State Medical Academy, Khanty-Mansiysk; ¹⁶Department of Neurology, Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ¹⁷Center for Multiple Sclerosis of the Perm Territory, The «Badge of Honor» Order Perm Regional Clinical Hospital, Perm; ¹⁸Department of Neurology, Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁹Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia; ³47, Zaki Validi St., Ufa 450008, Russia; ⁴26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia; ⁵27, Lomonosovskiy Prospekt, Build. 1, Moscow 119192, Russia; ⁶80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ⁷5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁸130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁹61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia; ¹⁰6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ¹¹1, Pirogov St., Novosibirsk 630090, Russia; ¹²10, Pisticovaya St., Moscow 127015, Russia; ¹³112, K. Marksa St., Kirov 610998, Russia; ¹⁴8/1, Yuria Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; ¹⁵40, Mir St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ¹⁶26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ¹⁷85, Pushkin St., Perm 614990, Russia; ¹⁸36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ¹⁹13, Vatutin St., Kazan 420021, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) are autoimmune inflammatory disorders accompanied by central nervous system damage, widespread immune-mediated demyelination, and axonal damage, involving mainly the optic nerves, spinal cord, and area postrema. The diagnostic capabilities, administration and routing of patients, and therapeutic approaches to this disease need to be improved. During several expert councils held in 2019–2021 in different regions of the Russian Federation, we discussed multiple issues related to various aspects of medical care for patients with NMOSDs. As a result, the experts developed further steps necessary to improve the medical care to these patients: to write and publish clinical guidelines for the diagnosis and treatment of NMOSDs; to consider the possibility of optimizing the NMOSDs diagnostic program including the aquaporin-4 antibodies (AQP4-IgG) testing; to evaluate the implementation of a set of measures aimed at including the corresponding laboratory investigations into the system of state guarantees (together with the institutions of the Ministry of Health of Russia), if there is clinical and economic feasibility; to include the issues of timely NMOSDs evaluation in educational programs initiated by the scientific medical community, in order to raise awareness of primary care neurologists in relation to the clinical and neuroimaging signs of probable NMOSDs; to assess the possibility of introducing routing schemes for patients with NMOSDs at the regional level; to work out a decision on the collection of NMOSDs epidemiological and clinical data in the Russian Federation.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; neuromyelitis optica; aquaporin-4; expert advice.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Brylev LV, et al. Consensus of expert advices on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):140–147. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147

Оптиконевромиелит (ОНМ) — это аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), при котором наблюдаются распространенная иммуноопосредованная демиелинизация и аксональное повреждение, вовлекающее преимущественно зрительные нервы и спинной мозг. В 2014 г. в ходе выработки Международного консенсуса по диагностическим критериям было принято решение, что термин «оптиконевромиелит» следует включить в единый описательный термин «заболевания спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ; neuromyelitis optica spectrum disorders). Распространенность ЗСОНМ в мире варьирует от 0,1 до 5 случаев на 100 тыс. населения [1].

В настоящее время в Российской Федерации выявление пациентов с ЗСОНМ затруднено ввиду объективных сложностей постановки диагноза, отсутствия широкого доступа к тестированию биомаркера заболевания (антител

к аквапорину-4 — AQP4-IgG), отсутствия настороженности и развернутой информации о заболевании как у врачей-неврологов, так и у врачей-рентгенологов, а также отсутствие клинических рекомендаций по диагностике данной группы пациентов. Ведение пациентов с ЗСОНМ осуществляется в условиях отсутствия доступной и зарегистрированной патогенетической терапии. В связи с высокой актуальностью вопросов выявления, учета и ведения пациентов с ЗСОНМ в 2019–2021 гг. были проведены экспертные советы, в рамках которых рассматривались обозначенные проблемы и возможные пути решения.

Эволюция определения ОНМ и ЗСОНМ. Лабораторная диагностика

Первоначально под термином «оптиконевромиелит» понимали монофазное или рецидивирующее заболевание,

при котором одновременно возникают двусторонний оптический неврит и поперечный миелит [2]. В 2004 г. в сыворотке крови больных ЗСОНМ были идентифицированы специфические для этого заболевания антитела, иммуноглобулины класса G, которые селективно связываются с аквапорином-4 (AQP4) [3]. Выявление AQP4-IgG примерно у 70% пациентов с ЗСОНМ позволило продемонстрировать разнобразие спектра заболевания, выделить ОНМ в самостоятельную нозологическую единицу и разделить пациентов на серопозитивных и серонегативных к AQP4 [3, 4].

Важно понимать, что клинические характеристики, иммунопатогенез и терапия не различаются в зависимости от того, какой термин был использован при постановке диагноза — ОНМ или ЗСОНМ. Кроме того, следует отметить, что пациенты с неполными формами ОНМ часто с течением времени начинают соответствовать классическому пониманию ОНМ [5, 6]. Исторически сохраняющийся термин «оптиконевромиелит» остался внутри термина «заболевания спектра оптиконевромиелита». Пересмотренные критерии подчеркивают, что для постановки диагноза необходимо интегрировать клинические, серологические и нейровизуализационные данные; диагноз не может базироваться только на обнаружении AQP4-IgG.

Поскольку при рассеянном склерозе (РС) также возможно развитие оптических невритов и/или миелита, практическая значимость дифференцировки двух демиелинизирующих заболеваний заключается в том, что подходы к их лечению принципиально различаются: препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), могут провоцировать обострения у пациентов с ЗСОНМ [5].

Таким образом, в 2014 г., согласно консенсусу международной группы экспертов, стало возможным устанавливать диагноз серопозитивного по AQP4-IgG ЗСОНМ пациентам с поражением ЦНС, у которых еще не развились клинические признаки вовлечения в патологический процесс зрительного нерва или спинного мозга при серопозитивном статусе AQP4-IgG. Подобное решение было обусловлено следующими причинами: 1) не было получено данных о биологических различиях между пациентами с ОНМ в сравнении с ЗСОНМ (при использовании определений 2006 и 2007 гг.) у пациентов, серопозитивных по AQP4-IgG; 2) у пациентов, серопозитивных по AQP4-IgG, начало ЗСОНМ с поражения других областей нервной системы, нежели зрительный нерв или спинной мозг, часто предшествует последующим типичным клиническим синдромам ОНМ; 3) современные иммунотерапевтические подходы одинаковы для рецидивирующего ОНМ и ЗСОНМ, независимо от серологического статуса по AQP4-IgG.

Учитывая разнобразие клинических проявлений, во многих случаях дебют заболевания ЗСОНМ может быть поводом для обращения пациента к врачам различных специальностей: неврологам, гастроэнтерологам, ревматологам, офтальмологам и др. Зачастую срок постановки диагноза удлинняется в связи с отсутствием настороженности в отношении ЗСОНМ, и пациент длительное время может получать симптоматическое лечение у непрофильных специалистов. В повседневной клинической практике в России сохраняется проблема своевременности выполнения исследования сыворотки крови на AQP4-IgG в различных клинических ситуациях. Это может быть обусловлено как рядом объективных причин, включая возможности проведения

исследования, так и недостаточной информированностью врачей о показаниях к его выполнению [7].

Для верификации диагноза оптимально лабораторное исследование с целью выявления AQP4-IgG в сыворотке крови методом клеточной презентации антигена (англ. cell-based assay) с применением непрямой иммуофлюоресценции, однако чаще пока используется менее чувствительный для данной диагностической задачи метод иммуноферментного анализа. Для обеспечения высокой доступности лабораторной диагностики с должными характеристиками чувствительности и специфичности в отношении AQP4-IgG необходимо включение анализа на AQP4-IgG методом непрямой иммуофлюоресценции в номенклатуру медицинских услуг, оказываемых гражданам Российской Федерации в рамках обязательного медицинского страхования, а также в клинические рекомендации по ЗСОНМ. Перечисленные шаги требуют подготовки клинко-эпидемиологических и экономических обоснований включения исследования на AQP4-IgG в программу государственных гарантий по оказанию бесплатной медицинской помощи гражданам Российской Федерации [5].

Эпидемиологические особенности ЗСОНМ в России и в мире

ЗСОНМ относится к орфанным заболеваниям, поскольку суммарная распространенность ОНМ по всем географическим регионам может составлять около 1,82 случая на 100 тыс. населения [1, 8].

На данный момент нет точных данных об эпидемиологии и клиническом течении ЗСОНМ в российской популяции; также отсутствует механизм регулярного сбора эпидемиологических данных. На государственном уровне и в регионах Российской Федерации не существует регистра ЗСОНМ, в связи с чем актуален вопрос о сборе статистических данных об эпидемиологии, демографических и клинических характеристиках пациентов с ЗСОНМ.

Данные о распространенности этого заболевания в России практически отсутствуют [2]. В 2019–2021 гг. было выполнено первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению клинко-эпидемиологических характеристик ЗСОНМ. В 25 субъектах Российской Федерации, имеющих различное географическое расположение, было проведено поперечное интервальное исследование. На основании полученных данных, прогнозируемое число пациентов в России может составлять от 660 при низкой степени прогноза до 6179 при высокой степени прогноза, что соответствует распространенности от 0,45 до 4,21 на 100 тыс. населения [5].

На заседаниях экспертных советов были представлены данные по количеству, демографическим и клиническим характеристикам пациентов с ЗСОНМ и ОНМ, наблюдаемых в 2020–2021 гг. в различных регионах специалистами-неврологами.

Согласно представленным в таблице данным, средний возраст дебюта чаще всего соответствует аналогичным мировым данным (30–40 лет и старше) [9]. Частота серопозитивных форм также соответствует международным данным и составляет примерно 65–70% от общего числа случаев; однако в некоторых субъектах Российской Федерации данный показатель ниже ввиду недоступности анализа на AQP4-IgG. Время от дебюта заболевания до постановки диагноза,

к сожалению, на текущий момент составляет в среднем от 2,5 года до 5 лет. Средний уровень инвалидизации, оцениваемый по EDSS, в большинстве случаев превышает 4–5 баллов, что отражает выраженную степень нетрудоспособности пациентов.

Учитывая представленные данные, актуальным представляется поиск решений для своевременной диагностики ЗСОНМ и улучшения доступности диагностики в отношении AQP4-IgG. Перечисленные шаги позволят в будущем начинать патогенетическое лечение пациентов с ЗСОНМ и ОНМ безотлагательно, сразу после дебюта заболевания, и сохранять на невысоком уровне степень инвалидизации у них. В рамках советов экспертов была обсуждена необходимость актуализации проблемы ЗСОНМ и более плотного взаимодействия, обмена опытом между специалистами, чтобы сократить время постановки диагноза. Тем не менее данные по эпидемиологии ЗСОНМ в России носят разрозненный характер, так как на государственном уровне и в регионах Российской Федерации не существует системы учета пациентов с ЗСОНМ, а также в большинстве регионов не разработаны правила маршрутизации таких пациентов.

Путь пациента с ЗСОНМ: маршрутизация

Маршрутизация пациентов с подозрением на ЗСОНМ остается нерешенной проблемой. Учитывая наличие общих

патогенетических и клинических черт между такими нозологиями, как РС и ЗСОНМ, демиелинизирующий и аутоиммунный характер обеих патологий, в подавляющем большинстве случаев пациенты с ЗСОНМ в итоге своего пути направляются в специализированные центры, которые оказывают помощь пациентам с РС.

На государственном уровне система оказания помощи пациентам с РС представлена сетью специализированных центров, организация которых регламентируется приказами регионального или городского значения и служит целям совершенствования организации оказания специализированной медицинской помощи больным РС. Специалисты-неврологи, работающие в данных центрах (межкрупные центры РС, региональные, республиканские, областные и городские центры РС, кабинеты РС), в повседневной клинической практике ведут пациентов с разнообразными неврологическими аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями, в том числе (но не ограничиваясь ими) ЗСОНМ, острым рассеянным энцефаломиелитом, поражением ЦНС, ассоциированным с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, и другими состояниями. Однако практически повсеместное отсутствие в приказах указания на маршрутизацию пациентов с ЗСОНМ в данные специализированные центры приводит к удлинению времени до установления диагноза, не гарантирует пациенту постановку

Результаты наблюдений пациентов с ОНМ и ЗСОНМ специалистами неврологами в разных регионах, представленные на серии экспертных советов в 2020–2021 гг.

The results of neurologists' observations of patients with NMO and NMOSDs in different regions, presented at a series of expert councils in 2020–2021

Эксперт, учреждение, регион	Число пациентов всего	из них женщин, n (%)	Средний возраст дебюта, годы	Время до постановки диагноза, годы	Наличие антител к AQP4, n (%)	Уровень EDSS, средний балл
Попова Е.В., МО РС ГБУЗ ГКБ №24, Москва	21	16 (76)	42,8±10,8	4,9±6,9	14 (67)	3,88
Касаткин Д.С., Клиническая больница №2 (Центр демиелинизирующих заболеваний), Ярославль	6	5 (83)	52,5	Не определялось	4 (67)	4,73
Котов С.В., ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Московская обл.	23	16 (70)	35,5	То же	0	5
Соколова А.А., Окружной центр рассеянного склероза, Ханты-Мансийск	10	8 (80)	37	« «	7 (70)	4,6
Трушников Т.Н., Областной центр рассеянного склероза, Пермь	15	14 (93)	35,7	« «	13 (87)	4,6 (для 9 пациентов с ЗСОНМ)
Хабиров Ф.А., ГАУЗ РКДЦ ДЗ МЗ РТ, Казань	35	24 (69)	43,4	« «	17 (49)	5,4 / 3,8 (анти-AQP4 + / – соответственно)
Сиверцева С.А., Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень	52	41 (79)	46,2	« «	7 (13)*	5,4
Бахтиярова К.З., РКБ им. Куватова, Центр рассеянного склероза, Уфа	35	25 (71)	39	« «	5 (14)**	5,3
Малкова Н.А., Областной центр РС и других АИЗ НС, Новосибирск	19	10 (53)	37,5	« «	14 (73)	<6,5 у 16 (84% пациентов)

Примечания. *У 24 пациентов исследование не проводилось; ** исследование не проводилось всем пациентам. EDSS (Expanded Disability Status Scale) – Расширенная шкала инвалидизации; МО РС – Межкрупное отделение рассеянного склероза; РКДЦ ДЗ МЗ РТ – Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан; РКБ – республиканская клиническая больница; Областной центр РС и других АИЗ НС – Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы.

на учет в подобном центре и затрудняет лекарственное обеспечение пациента необходимой патогенетической терапией. Решение проблемы на текущий момент видится в разработке схемы маршрутизации для данных пациентов и в обновлении региональных приказов относительно специализированных центров для больных РС, включения в перечень пациентов, которые имеют право обращаться, наблюдаться и получать лечение в этих центрах, пациентов с ЗСОНМ.

Учитывая вышеизложенное, в рамках экспертного совета было предложено разработать схему маршрутизации пациентов с ЗСОНМ. Цель этого шага — обеспечить быструю постановку диагноза пациентам, четкий порядок их обследования и лечения, а также сформировать основу для улучшения сбора эпидемиологических данных о пациентах с ЗСОНМ и подходов к их ведению.

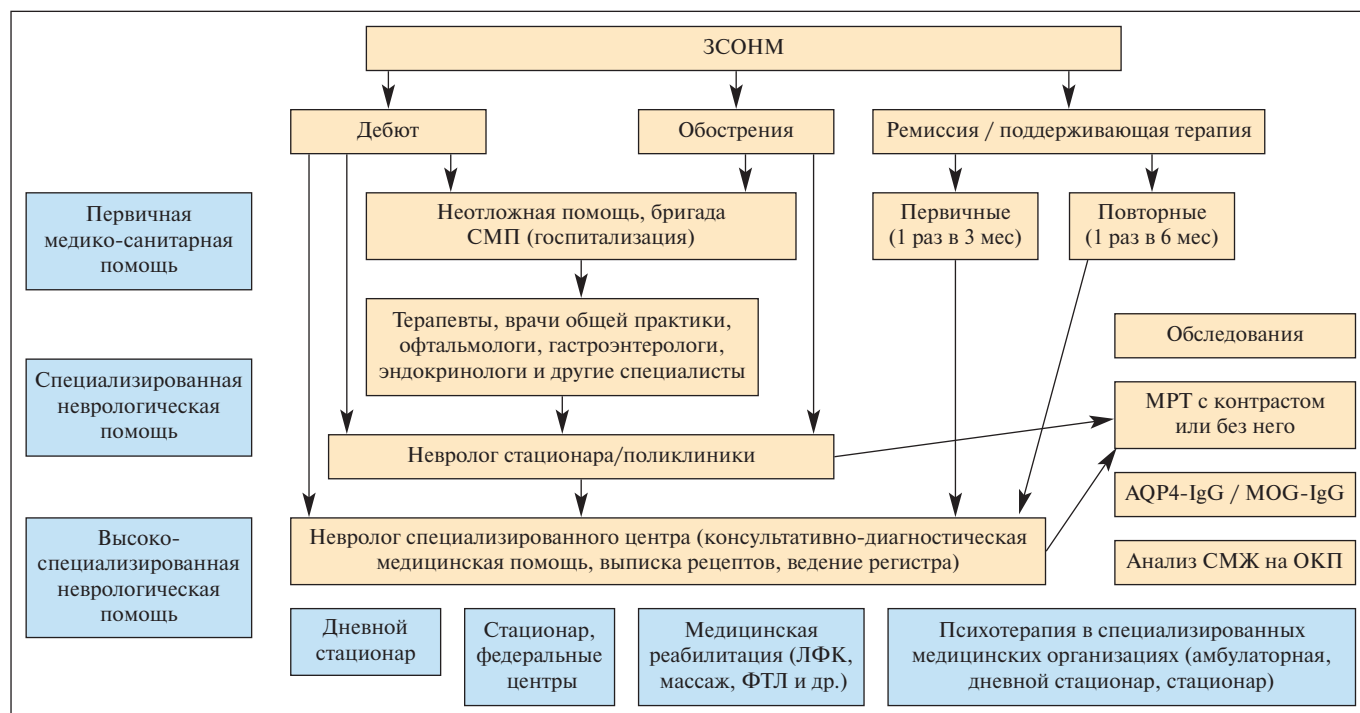
В ходе экспертного совета 10 декабря 2020 г. были оценены ответы экспертов на анкету со сформулированными предложениями по маршрутизации пациентов для ознакомления и выражения уровня своего согласия с тем или иным утверждением. Шкала согласия составила от 0 до 10 баллов, где 0 баллов означает «нет согласия»; 1–3 балла — низкий уровень согласия; 4–6 баллов — средний уровень согласия; 7–10 баллов — высокий уровень согласия. Получены ответы от 14 экспертов. Максимальный уровень согласия экспертов получили следующие утверждения:

1. Пациенты с установленным диагнозом «заболевание спектра оптиконевромиелита / оптиконевромиелит / болезнь Девика» (далее — ЗСОНМ) должны состоять на диспансерном учете, наблюдаться врачом-неврологом, по возможности в специализиро-

ванном центре (кабинете) РС / демиелинизирующих заболеваний / аутоиммунных заболеваний, а также в иных центрах, которые занимаются ведением больных с РС (уровень согласия — 9,9 из 10).

2. Терапия обострений пациентов с ЗСОНМ должна проводиться в условиях стационара в профильных отделениях (неврологических, отделениях реанимации и интенсивной терапии, нейрореанимационных, палатах интенсивной терапии при неврологическом отделении) с использованием пульс-терапии глюкокортикоидами и/или плазмафереза (уровень согласия — 9,7 из 10).
3. Схема маршрутизации потоков пациентов старше 18 лет с ЗСОНМ в зависимости от цели обращения за медицинской помощью представлена на рисунке (уровень согласия — 8,9 из 10).
4. Постановка диагноза основана на Диагностических критериях заболеваний спектра оптиконевромиелита, разработанных в 2015 г. международной группой под руководством D.M. Wingerchuk (приведены на русском языке в работах А.Н. Беловой и соавт. [10], Т.О. Симанива и соавт. [5] (уровень согласия — 9,9 из 10).

Сформулированная в результате схема маршрутизации и ведения пациентов может быть использована на региональном/федеральном уровне в качестве основы для нормативной документации по маршрутизации и порядку оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ и другими аутоиммунными заболеваниями ЦНС (см. рисунок).



Маршрутизация потоков пациентов старше 18 лет с ЗСОНМ в зависимости от цели обращения за медицинской помощью.

ЛФК — лечебная физическая культура; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОКП — олигоклональные полосы; СМЖ — спинномозговая жидкость; СМП — скорая медицинская помощь; ФТЛ — физиотерапевтическое лечение; AQP4-IgG — иммуноглобулины класса G к аквапору-4; MOG-IgG — иммуноглобулины класса G к гликопротеину миелина олигодендроцитов
Routing of NMOSDs patients over 18 years, depending on the purpose of seeking medical care

Патогенетическая терапия

На сентябрь 2021 г. в Российской Федерации не существует коммерчески доступной и зарегистрированной патогенетической терапии, изменяющей течение заболевания при ЗСОНМ. Применяемые вне зарегистрированных показаний для профилактики обострений азатиоприн, микофенолата мофетил и ритуксимаб не всегда позволяют добиться удовлетворительного результата в отношении как эффективности, так и безопасности терапии. Четких рекомендаций относительно продолжительности и подбора дозы препаратов, применяемых вне зарегистрированных показаний, не разработано.

При опросе участников советов экспертов были выявлены низкие уровни удовлетворенности эффективностью (2,75 из 5), безопасностью (2,75 из 5) и доступностью (2,1 из 5) существующей терапии. Таким образом, на данный момент у научного и медицинского сообщества существует потребность в эффективной, безопасной и доступной терапии. Эксперты обсудили необходимость создания клинических рекомендаций от профессионального сообщества, одобренных Министерством здравоохранения, которые позволят повысить уровень оказания специализированной медицинской помощи при данной патологии.

В последние годы были проведены клинические исследования, в которых изучалась возможность применения ряда препаратов при ОНМ и ЗСОНМ. В частности, для терапии, направленной на подавление пути интерлейкина 6, была показана эффективность и безопасность при ЗСОНМ [11], также опубликованы результаты исследований ингибитора C5-компонента комплемента [12]. В ряде стран мира данная терапия уже зарегистрирована и является доступной, и в ближайшее время ожидается регистрация препарата, действие которого направлено на подавление пути интерлейкина 6, и в России.

Заключение

Учитывая рассмотренные выше вопросы, в ходе проведенных советов экспертов были сформулированы и зафиксированы ряд положений, направленных на улучшение выявления, наблюдения, учета и лечения пациентов с ЗСОНМ. Рекомендуются:

- 1) написать и опубликовать согласованные клинические рекомендации по диагностике и терапии ЗСОНМ;
- 2) рассмотреть возможность оптимизации программы диагностики ЗСОНМ с включением тестирования на наличие антител к аквапориному-4 (AQP4-IgG) у тех пациентов, у которых симптоматика и клиническая картина позволяют предположить наличие ЗСОНМ; оценить проведение комплекса мероприятий, направленных на включение соответствующего лабораторного исследования в систему государственных гарантий (совместно с учреждениями Министерства здравоохранения) при наличии клинико-экономической целесообразности;
- 3) включать вопросы своевременной постановки диагноза ЗСОНМ в образовательные программы, инициируемые научным медицинским сообществом, в целях повышения осведомленности неврологов первичного звена в отношении клинико-нейровизуализационных признаков вероятного ЗСОНМ;
- 4) оценить возможность внедрения схем маршрутизации пациентов с ЗСОНМ на региональном уровне;
- 5) выработать решение по сбору эпидемиологических и клинических данных в отношении ЗСОНМ в Российской Федерации.

Приложение

В основу данной статьи легли результаты работы четырех экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Экспертные советы проводились

13 июня 2019 г. (Санкт-Петербург), 10 декабря 2020 г. (онлайн-мероприятие), 15 мая 2021 г. (Санкт-Петербург), 26 июня 2021 г. (онлайн-мероприятие). Авторы благодарным всем экспертам, принявшим участие в обсуждении.

Обобщенный список экспертов

1. **Аброськина Мария Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, *Красноярск*
2. **Алифирова Валентина Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, *Томск*
3. **Арзуманян Наринэ Шагеновна**, к.м.н., заведующая Межотделным отделением рассеянного склероза, *Москва*
4. **Арефьева Елена Геннадиевна**, к.м.н., врач-невролог кабинета рассеянного склероза ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», *Кемерово*
5. **Бахтиярова Клара Закиевна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель Республиканского центра рассеянного склероза, *Уфа*

6. **Белова Анна Наумовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, главный невролог Нижегородской области, *Нижний Новгород*
7. **Бисага Геннадий Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, *Санкт-Петербург*
8. **Богданов Ринат Равилович**, д.м.н., главный внештатный специалист-невролог Минздрава Московской области, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», *Московская обл.*
9. **Бойко Алексей Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский универ-

- ситет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отдела нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС), *Москва*
10. **Бойко Ольга Владимировна**, д.м.н., заведующая неврологическим отделением ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, *Москва*
11. **Брылев Лев Вадимович**, к.м.н., зав. неврологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», *Москва*
12. **Брюхов Василий Валерьевич**, к.м.н., нейрорентгенолог, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики и отдела трансляционных нейронаук ФГБНУ «Научный центр неврологии», *Москва*
13. **Вергунова Илона Юрьевна**, врач-невролог Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, *Новосибирск*

14. **Волков Андрей Игоревич**, к.м.н., невролог, старший научный сотрудник отдела нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, *Москва*
15. **Гавриленко Анна Андреевна**, руководитель Краевого центра рассеянного склероза, *Владивосток*
16. **Главинская Наталья Георгиевна**, заведующая неврологическим отделением ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», *Южно-Сахалинск*
17. **Грешнова Ирина Владимировна**, к.м.н., главный невролог Ульяновской области, *Ульяновск*
18. **Давыдовская Мария Вафаевна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместитель директора ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», президент Медицинской ассоциации врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС), *Москва*
19. **Желнин Александр Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, главный внештатный специалист-невролог Минздрава Пермского края, *Пермь*
20. **Жуковская Наталья Владимировна**, к.м.н., главный внештатный невролог Ленинградской области, *Санкт-Петербург*
21. **Захарова Мария Николаевна**, д.м.н., профессор факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующая 6-м неврологическим отделением ФГБНУ «Научный центр неврологии», *Москва*
22. **Золоторьев Искандер Гусманович**, к.м.н., доцент кафедры неврологии Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, *Пенза*
23. **Карпова Мария Ильинична**, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, *Челябинск*
24. **Касаткин Дмитрий Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, *Ярославль*
25. **Коробко Денис Сергеевич**, к.м.н., врач-невролог Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», *Новосибирск*
26. **Котов Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», *Московская обл.*
27. **Краснов Владимир Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, *Санкт-Петербург*
28. **Лапин Сергей Владимирович**, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, *Санкт-Петербург*
29. **Лукашевич Ирина Геннадьевна**, главный специалист-невролог г. Челябинска, заслуженный врач Российской Федерации, *Челябинск*
30. **Лунев Константин Валерьевич**, аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-невролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница», *Барнаул*
31. **Малкова Надежда Алексеевна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель Новосибирского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, *Новосибирск*
32. **Нилов Алексей Иванович**, руководитель Самарского областного лечебно-консультативного центра для больных рассеянным склерозом, *Самара*
33. **Оконешникова Людмила Тимофеевна**, заведующая отделением неврологии ГМУ РС(Я) «Республиканская больница №2», *Якутск*
34. **Павлюкова Ольга Сергеевна**, невролог, врач высшей категории, руководитель Центра демиелинизирующих и аутоиммунных заболеваний нервной системы Калининградской области, *Калининград*
35. **Попова Екатерина Валерьевна**, д.м.н., заведующая Межклубным отделением рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», *Москва*
36. **Прахова Лидия Николаевна**, д.м.н., врач-невролог, заведующая отделением неврологии, заведующая лабораторией нейрореабилитации ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук», *Санкт-Петербург*
37. **Сиверцева Стелла Анатольевна**, д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель Тюменского областного центра рассеянного склероза, *Тюмень*
38. **Симанив Тарас Олегович**, к.м.н., старший научный сотрудник 6-го отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», *Москва*
39. **Смагина Инна Вадимовна**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, *Барнаул*
40. **Соколова Азалия Айсаровна**, к.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии и психиатрии БУ ВО ХМАО-Югра «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», *Ханты-Мансийск*
41. **Соколова Ирина Александровна**, д.м.н., профессор, невролог, ГБУЗ НО «Городская больница №33», *Нижний Новгород*
42. **Солдатова Ольга Анатольевна**, врач-невролог БУЗ ОО «Клинико-диагностический центр», *Омск*
43. **Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС), *Ярославль*
44. **Стрекнев Андрей Геннадьевич**, к.м.н., руководитель Саратовского центра рассеянного склероза, *Саратов*
45. **Тотоян Наталья Агафоновна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, *Санкт-Петербург*
46. **Трушников Татьяна Николаевна**, к.м.н., заведующая Пермским краевым центром рассеянного склероза, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, *Пермь*
47. **Хабиров Фарит Ахатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, *Казань*
48. **Хайбуллин Тимур Ильдусович**, к.м.н., доцент кафедры неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, *Казань*
49. **Хачанова Наталья Валерьевна**, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Межклубное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница №24», *Москва*
50. **Цорнев Андрей Эльдарович**, к.м.н., главный специалист по лучевой диагностике Свердловской области, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ассистент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, консультант ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», *Екатеринбург*
51. **Шерман Михаил Айзикович**, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, *Киров*
52. **Шмидт Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), *Москва*
53. **Шумилина Мария Васильевна**, к.м.н., руководитель амбулаторного отделения с дневным стационаром Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», *Санкт-Петербург*
54. **Щур Сергей Геннадьевич**, к.м.н., заведующий Межклубным отделением рассеянного склероза, *Москва*

- Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020 Jun 26;11:501. doi: 10.3389/fneur.2020.00501. eCollection 2020.
- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013 Jan 15;10:8. doi: 10.1186/1742-2094-10-8
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- Зихова АР, Березгова ЛМ, Тлапшкова ЛБ, Бойко АН. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(10-2):5-7. doi: 10.17116/jnevro201911905S [Zikhova AR, Berezgova LM, Tlapshokova LB, Boyko AN. Epidemiological characteristics of multiple sclerosis in the Kabardino-Balkaria Republic. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(10-2):5-7 (In Russ.)].
- Симанив ТО, Кочергин ИА, Захарова МН и др. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний спектра оптиконеуромиелиита в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):1-8. doi: 10.17116/jnevro20211210611 [Simaniv TO, Kochergin IA, Zakharova MN, et al. Clinical and epidemiological aspects of neuromyelitis optic spectrum diseases in the russian population. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):96-103. doi: 10.17116/jnevro202112107196 (In Russ.)].
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
- Краснов ВС, Тотолян НА, Назаров ВД и др. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконеуромиелиита при определении антител к аквапорино-4 в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 [Krasnov VS, Totolyan NA, Nazarov VD, et al. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 (In Russ.)].
- Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Int*. 2015;2015:174720. doi: 10.1155/2015/174720. Epub 2015 Apr 20.
- Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al; GJCF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis*. 2015 Jun;21(7):845-53. doi: 10.1177/1352458515572406. Epub 2015 Apr 28.
- Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
- Pittock SJ, Berthele A., Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.06.2021/29.07.2021/08.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Рош-Москва». 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 JSC «Roche-Moscow». 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.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>
 Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
 Брылев Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-2314-6523>
 Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
 Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
 Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
 Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
 Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>
 Малкова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>

Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>
 Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
 Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
 Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>
 Тотолян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
 Трушников Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>
 Хабилов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
 Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>