

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.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 (Назавь)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

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. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

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

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

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

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

Prof. B.A. Volel, 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(6):1–152.

Подписано в печать 10.12.2021.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

2021, том 13, № 6

ЛЕКЦИЯ

Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Парфенов В.А., Богданов Э.И., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Салина Е.А., Чефранова Ж.Ю., Чичановская Л.В. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида продолжительного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины	14
Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Щербакова Л.В., Трипельгорн А.Н., Мальютина С.К., Рымар О.Д., Мустафина С.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Влияние продолжительности сна на риск развития сахарного диабета 2-го типа в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические исследования)	23
Мальгин В.Л., Мальгин Я.В., Искандирова А.С., Пахтусова Е.Е., Меркурьева Ю.А., Огарев В.В., Худяков А.В., Асасян М.А. Многофакторная модель готовности к вакцинации студентов медицинских вузов в период третьей волны пандемии COVID-19	29
Фанталис Д., Преображенская И.С. Когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения и их влияние на послеоперационную реабилитацию нейрохирургических пациентов	35
Котов С.В., Кодзокова Л.Х., Исакова Е.В., Котов А.С. Влияние срока начала физической реабилитации в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (второй этап медицинской реабилитации) на уровень повседневной активности и независимости пациентов	41
Петелин Д.С., Нийноя И.В., Сорокина О.В., Трошина Д.В., Воскресенская О.Н., Волель Б.А. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты observational исследования эффективности и переносимости агомелатина	48
Попляк М.О., Труфанов А.Г., Темный А.В., Мальцев Д.С., Чакчир О.Б., Михеев А.В., Скулябин Д.И., Бисага Г.Н., Литвиненко И.В., Одинак М.М. Изменения структур сетчатки глаза как маркеры прогрессирования рассеянного склероза	55
Вашенко Н.В., Коробкова Д.З., Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э. Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии	62
Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., Шипилова Н.Н. Возможности применения амантадинов в условиях новой коронавирусной инфекции у пациентов с болезнью Паркинсона	67
Табеева Г.Р., Кацарава З., Амелин А.В., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Ефименко И.В., Хорошевский В.Ф. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0	73

ОБЗОРЫ

Тювина Н.А., Высокова В.О., Максимова Т.Н., Прохорова С.В. Причины и предикторы психических нарушений в период пандемии COVID-19	85
Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Соловьева А.С. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм	91
Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Голиценко И.А. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск	98
Сарвелина И.В., Громова О.А., Максимова М.Ю., Шаров М.Н., Прокофьева Ю.С. Роль хондроитина сульфата в регуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде	105
Головачева В.А., Головачева А.А., Антоненко Л.М. Мигрень у детей и подростков: современные принципы диагностики и лечения	111
Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Эффективность и безопасность мелоксикама в терапии болевого синдрома различной локализации по данным отечественных исследований	117

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Коваленко А.П., Залылова З.А., Иволгин А.Ф. Новые подходы к лечению цервикальной дистонии. Концепция двойного навигационного контроля	124
Локишина А.Б., Гришина Д.А. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера	132
Perković R., Maslovara S., Kovačević Stranski K., Buljan K., Tomić S., Jurić S. Sudden Onset of Vestibular Migraine Complicated with BPPV and Mal de Debarquement Syndrome – a Diagnostic Dilemma	139
Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Четчин А.О., Каршиева А.Р., Ананьева Л.Ю., Пушкина Д.С. Дефекты межпредсердной перегородки: роль в развитии нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии	142

ИНФОРМАЦИЯ

Пост-релиз симпозиума «Как обогнать боль в 21 веке? Мнения экспертов» (8 ноября 2021 г., XII Междисциплинарный международный конгресс «Manage Pain»)	147
---	-----

LECTURE

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

Cardioembolic stroke: classification of causes and prevention strategies	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Parfenov V.A., Bogdanov E.I., [Laskov V.B.], Makarov N.S.,
Pisova N.V., Salina E.A., Chefranova Zh.Yu., Chichanovskaya L.V.*

Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain	14
---	----

*Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Shcherbakova L.V., Tripelgorn A.N.,
Malyutina S.K., Rymar O.D., Mustafina S.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V.*

The effect of sleep duration on the risk of diabetes mellitus in an open population of men aged 45–64 years (international epidemiological studies)	23
---	----

*Malygin V.L., Malygin Ya.V., Iskandirova A.S., Pahtusova E.E.,
Merkuryeva Yu.A., Ogarev V.V., Hudjakov A.V., Asasian M.A.*

Multifactorial model of willingness to get vaccinated in medical students during 3 rd wave of COVID-19 pandemic	29
--	----

Fantalís D., Preobrazhenskaya I.S.

Cognitive, emotional and motor disorders and their impact on the postoperative rehabilitation of neurosurgical patients	35
---	----

Kotov S.V., Kodzokova L.H., Isakova E.V., Kotov A.S.

Impact of the physical rehabilitation onset time in early recovery period of ischemic stroke (second stage of medical rehabilitation) on the level of daily activity and independence	41
---	----

Petelin D.S., Niinoya I.V., Sorokina O.V., Troshina D.V., Voskresenskaya O.N., Volel B.A.

Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from a observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine	48
--	----

*Poplyak M.O., Trufanov A.G., Temniy A.V., Maltsev D.S., Chakchir O.B.,
Mikheev A.V., Skulyabin D.I., Bisaga G.N., Litvinenko I.V., Odinak M.M.*

Changes in retinal structures as markers of multiple sclerosis progression	55
--	----

Vashchenko N.V., Korobkova D.Z., Skorobogatykh K.V., Azimova Yu.E.

Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy	62
---	----

Katunina E.A., Bezdolnyi Yu.N., Shipilova N.N.

Possibilities of using amantadines in the setting of the novel coronavirus infection in patients with Parkinson's disease	67
---	----

Tabeeva G.R., Katsarava Z., Amelin A.V., Sergeev A.V., Skorobogatykh K.V., Efimenko I.V., Khoroshevskiy V.F.

New in understanding the burden of migraine: semantic analysis of the voice of Russian patients – users of Web 2.0	73
--	----

REVIEWS

Tyuvina N.A., Vysokova V.O., Maksimova T.N., Prokhorova S.V.

Causes and predictors of mental disorders during the COVID-19 pandemic	85
--	----

Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Soloveva A.S.

Drug-induced parkinsonism	91
---------------------------------	----

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Gopienko I.A.

Generic drugs: benefit/risk ratio	98
---	----

Sarvilina I.V., Gromova O.A., Maksimova M.Yu., Sharov M.N., Prokofyeva Yu.S.

Role of chondroitin sulfate in the regulation of neuroimmunoendocrine network interactions in patients with neurological symptoms in the post-covid period	105
--	-----

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Antonenko L.M.

Migraine in children and adolescents: modern principles of diagnostics and treatment	111
--	-----

Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I.

Meloxicam efficacy and safety in treatment of pain syndromes of different localization according to domestic studies	117
--	-----

CLINICAL OBSERVATIONS

Kovalenko A.P., Zalyalova Z.A., Ivolgin A.F.

Novel approaches to the treatment of cervical dystonia. The concept of dual navigation control	124
--	-----

Lokshina A.B., Grishina D.A.

Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease	132
---	-----

Perković R., Maslovara S., Kovačević Stranski K., Buljan K., Tomić S., Jurić S.

Sudden Onset of Vestibular Migraine Complicated with BPPV and Mal de Debarquement Syndrome – a Diagnostic Dilemma	139
---	-----

Belopasova A.V., Dobrinina L.A., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Ananieva L.Yu., Pushkina D.S.

Atrial septal defects: the role in the development of cerebral circulation disorders caused by paradoxical embolism	142
---	-----

INFORMATION

Post-release of the symposium «How to Deal with Pain in the 21st Century? Expert Opinions»

(November 8, 2021, XII Interdisciplinary International Congress «Manage Pain»)	147
--	-----

Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.

Лаборатория кардионеврологии 2-го неврологического отделения

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В лекции отражены многообразие кардиоэмболического инсульта (КЭИ), гетерогенность источников эмболии и неоднородность морфологических характеристик эмболического субстрата. Подчеркивается, что определение индивидуальной тактики вторичной профилактики базируется на верификации конкретных кардиальных причин инсульта, для удобства стратифицированных как патология камер, клапанов сердца и варианты парадоксальной эмболии. Показано, что ведущей патологией камер сердца, ассоциированной с КЭИ, служат неклапанная фибрилляция предсердий и тромбоз левого желудочка, а основой профилактики инсульта при данной патологии является пероральная антикоагулянтная терапия с помощью прямых оральных антикоагулянтов либо антагонистов витамина К (варфарин). Основными видами патологии клапанов сердца являются протезированные клапаны и ревматический митральный стеноз. В этом случае основой вторичной профилактики также служит пероральная антикоагулянтная терапия. При отсутствии необходимости назначать антикоагулянты (в основном при патологии естественных клапанов сердца) препаратом выбора является ацетилсалициловая кислота. При инфекционном эндокардите базисными стратегиями профилактики являются антибактериальная терапия и хирургические вмешательства. Хирургическая тактика также остается основной для профилактики КЭИ при опухолях левых отделов сердца. Все шире в повседневную практику интервенционной медицины с целью профилактики ишемического инсульта внедряются транскатетерное закрытие открытого овального окна и окклюзия ушка левого предсердия. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывают основы действенной профилактики КЭИ.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; классификация; причины; стратегии профилактики.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ, Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-4-13

Cardioembolic stroke: classification of causes and prevention strategies

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

Laboratory of Cardioneurology, Second Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

This literature review covers the diversity of cardioembolic stroke (CES), the heterogeneity of the embolism sources and the morphological characteristics of the embolic substrate. It is emphasized that the determination of the individual tactics of secondary prevention is based on the verification of specific cardiac causes of stroke, for convenience, stratified as pathology of chambers, heart valves and variants of paradoxical embolism (PE). It has been shown that the leading pathology of the heart chambers associated with CES is nonvalvular atrial fibrillation and left ventricular thrombosis, and the main basis for the prevention of stroke in this pathology is oral anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists (warfarin). The main types of heart valve pathology are prosthetic valves and rheumatic mitral stenosis. In this case, oral anticoagulant therapy also serves as the basis for secondary prevention. In the absence of the need to prescribe anticoagulants (mainly in the pathology of natural heart valves) acetylsalicylic acid is the drug of choice. In infective endocarditis (IE), the basic prevention strategies are antibiotic therapy and surgery. Surgical tactics also remain the main one for the prevention of CES in tumors of the left heart. Transcatheter closure of the patent foramen ovale and occlusion of the left atrial appendage are being introduced into the daily practice of interventional medicine in order to prevent ischemic stroke. A balanced individual approach to the patient, a targeted cardiological examination, a comprehensive analysis of clinical and instrumental data and the reasonable use of funds that have proven their effectiveness and safety in the main strategies for stroke prevention, are essential in effective prevention of CES.

Keywords: cardioembolic stroke; classification; causes; prevention strategies.

Contact: Andrey Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV, Geraskina LA. Cardioembolic stroke: classification of causes and prevention strategies. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-4-13

Представления о роли и месте заболеваний сердца в патогенезе острых ишемических нарушений мозгового кровообращения формировались и постепенно менялись параллельно с внедрением в клиническую практику различных методов прижизненной диагностики. Впервые взаимосвязь между разрастаниями на клапанах сердца и инсультом предположил еще в XVIII в. ученик Boerhaave — Gerard van Swieten (1754), личный врач австрийской императрицы Марии-Терезии и основатель Венской медицинской школы [1]. Благодаря трудам Р. Вирхова (1847) стали различать тромбоз как следствие атеросклероза и эмболию, вызванную тромбами из сердца (цит. по [1]). Однако в последующие годы конкретные причины кардиоэмболического инсульта (КЭИ) и его распространенность специально не оценивались. Вероятно, этот факт можно объяснить как отсутствием специфических клинических критериев, так и невозможностью прижизненной верификации кардиальной патологии. Например, в середине XX столетия считалось, что только 3–8% среди всех ишемических инсультов (ИИ) обусловлены кардиогенной эмболией [2]. Последующее внедрение в широкую клиническую практику ультразвуковых методов исследования, в первую очередь эхокардиографии (ЭхоКГ), привело к тому, что одним из основных критериев диагностики КЭИ стали считать наличие потенциального эмболического источника в сердце при отсутствии признаков стенозирующего поражения экстра-/интракраниальных артерий или иных этиологических факторов [3]. Кроме того, существенно изменился и расширился перечень нозологических форм и конкретных видов кардиальных нарушений, сопряженных с эмболическими осложнениями и инсультом; на сегодняшний день их описано свыше двадцати. Главным следствием пересмотра представлений о природе КЭИ стало изменение взглядов на частоту его развития. Данные регистров инсульта свидетельствуют, что 22–39% ишемических нарушений мозгового кровообращения развиваются вследствие кардиогенной эмболии [4, 5].

Перечень известных на сегодняшний день кардиальных эмбоогенных факторов, ассоциированных с ИИ, включает более 20 источников [6]. В соответствии с предложенной классификацией по месту формирования будущего эмбола они делятся на патологию камер сердца, патологию клапанов сердца и варианты парадоксальной эмболии (ПЭ) [7]. К патологии камер сердца относят фибрилляцию предсердий (ФП), острый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный гипокинез, аневризму левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатию, миокардиты, опухоли сердца, аневризму межпредсердной перегородки, аневризму синусов Вальсальвы, паразитарные поражения сердца и сифилитический мезоартит. Условно к этой группе заболеваний относят также атерому аорты, являющуюся, по сути, причиной аортоартериальной эмболии. Показано, что камеры сердца являются источником большинства КЭИ. Так, на долю клапанной ФП, ИМ и аневризмы ЛЖ приходится приблизительно 70% всех причин КЭИ [2, 7]. ФП считается клапанной при наличии механических клапанных протезов и умеренного либо тяжелого митрального стеноза. В остальных случаях ФП классифицируется как неклапанная [8].

К патологии клапанов сердца относят механические и биопротезированные клапаны сердца, ревматические и дегенеративные пороки, инфекционный и асептический

эндокардит, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, кальциноз митрального кольца, кальцифицирующий аортальный стеноз, нитеобразные волокна митрального клапана [9, 10].

К основным причинам, обуславливающим существование механизма ПЭ, относят открытое овальное окно (ООО), дефекты межпредсердной [11–13] и межжелудочковой перегородки [14]. К врожденным изменениям, сопровождающимся септальными дефектами, относят порок Эйзенменгера (дефект межжелудочковой перегородки с расширением легочного ствола и недостаточностью его клапана), единый желудочек сердца, общий атриовентрикулярный канал. Кроме того, описана ПЭ через открытый артериальный проток [15]. Особое внимание в качестве основного кардиогенного пути реализации ПЭ привлекает к себе ООО, представляющее собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в эмбриональном периоде прохождение артериальной крови в левое предсердие (ЛП) из правого, минуя нефункционирующие сосуды легких [16, 17].

Очевидно, что, в соответствии с разнообразием сердечных нарушений, морфологический состав эмболов также весьма неоднороден: красные тромбы, состоящие из фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов, белые тромбоцитарно-фибриновые тромбы, тромбоцитарные агрегаты, частицы опухолей; миксоматозные фрагменты, вегетации, кальцинаты, атероматозные частицы [3, 18, 19]. Показано, что место формирования будущего эмбола и его предполагаемый размер ассоциируются с величиной инфаркта мозга. Так, при клапанной патологии эмбоогенные частицы небольшие и, соответственно, зона церебрального поражения чаще бывает небольшой или средней. При патологии камер сердца, напротив, происходит эмболизация большими фрагментами тромба либо целым тромбом, приводя к большому или обширному мозговому поражению [20].

Ниже будут кратко проанализированы основные причины кардиогенных тромбоэмболических осложнений в соответствии с приведенной выше классификацией: патология камер, клапанов сердца и ПЭ.

Причины кардиогенных тромбоэмболических осложнений

Патология камер сердца

Фибрилляция предсердий. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиогенных ИИ имеет разнообразная по этиологии ФП, которая служит причиной 40–50% всех случаев КЭИ. В целом при пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП эмбоогенный риск сопоставим, что обусловлено сходной частотой тромбообразования. Неклапанная ФП является наиболее частой причиной кардиогенной мозговой эмболии. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех случаев ИИ, а риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [21, 22].

ФП является единственным видом кардиальных аритмий, ассоциированным с тромбоэмболическими осложнениями, вследствие уникальности сочетания патогенетических механизмов тромбообразования [8]. Так, при ФП происходит расширение полости ЛП, утрата его механической систолы, замедление кровотока, особенно в ушке ЛП. Традиционно считают, что для образования тромба необходимо

наличие триады Вирхова: стаза крови, повышения свертываемости крови и изменения стенки сосуда (в современном понимании — дисфункции эндотелия). Путем серийных внутрисердечных исследований, включающих оценку свертываемости крови, были выявлены гемодинамические и гемостатические механизмы тромбозов при ФП. Показано, что тромбы, связанные с ФП, зарождаются чаще всего в ушке ЛП, которое обычно не визуализируется при проведении трансторакальной ЭхоКГ. С этой целью используется чреспищеводная ЭхоКГ — наиболее чувствительный и специфичный метод оценки функции ушка ЛП [23, 24] и определения вероятности его тромбоза. Установлено, что снижение кровотока в системе «ЛП — ушко ЛП» ассоциировано со спонтанным эхо-контрастированием, образованием тромба и тромбоэмболическими осложнениями [25, 26]. Необходимо отметить, что предпосылки к формированию тромбов в ушке ЛП имеются и при пароксизмальной ФП, даже в случае относительно коротких приступов. И хотя считается, что для образования тромба необходимо наличие ФП в течение 48 ч, путем чреспищеводного исследования можно выявить тромбы и через меньший отрезок времени [27, 28].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что дисфункция эндотелия является отдельным самостоятельным механизмом, способствующим образованию тромбов у больных с ФП, хотя общий и тканевый уровни фактора Виллебранда у некоторых пациентов повышены [29, 30]. Наличие ФП также ассоциируется с повышенным содержанием биохимических маркеров свертывания крови и активации тромбоцитов, что может отражать общее увеличение гемостатического потенциала организма [29, 31]. Как постоянная, так и пароксизмальная формы ФП сопровождаются повышением показателей общего фибриногена и D-димера фибрина, что указывает на активный внутрисосудистый тромбогенез [31, 32]. Повышение уровней тромбоглобулина и IV фактора тромбоцитов у некоторых пациентов с ФП свидетельствует об активации тромбоцитарного звена гемостаза [33, 34]. В одном из исследований продемонстрировано, что для пациентов с ФП характерно значимое повышение вязкости крови, в значительной мере за счет увеличения содержания фибриногена крови. У больных с постоянной ФП при достижении нормосистолии вязкость крови значимо не изменялась, а при персистирующей форме после восстановления синусового ритма — выраженно снижалась и достигала уровня, характерного для больных без нарушений ритма сердца и здоровых лиц [35].

Тромбоз левого желудочка. Снижение сократимости ЛЖ создает условия для гиперкоагуляции, тромбообразования и повышенного риска системной эмболии. Пациенты с острым ИМ передней локализации и пониженной фракцией выброса ЛЖ — это подгруппа, подверженная особому риску образования тромба в ЛЖ [36]. ИИ развивается у 2,5–4,9% больных с острым ИМ, не получавших антикоагулянтную терапию. Риск эмболических осложнений особенно высок в первые 10 дней от развития ИМ. Гипо-/акинетический сегмент способен вызвать внутрисердечные циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей их эмболией [37]. Со временем, в среднем через 3 мес, тромб в ЛЖ организуется, плотно прилегает к эндокарду akinетического сегмента, и риск эмболии снижается.

Хроническая левожелудочковая аневризма, приводящая к тромбообразованию в отдаленные сроки после ИМ, также является установленной причиной кардиогенной мозговой эмболии [38, 39]. Материалы хирургических и аутопсических исследований свидетельствуют, что пристеночные тромбы типичны для постинфарктных левожелудочковых аневризм и выявляются в 50% наблюдений [40, 41].

Кардиомиопатии. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) представляет собой заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся расширением всех камер сердца, нарушением сократительной функции желудочков и хронической сердечной недостаточностью. ДКМП является причиной тромбообразования в полости ЛЖ вследствие нарушения его сократимости, расширения, формирования зон турбулентности, а также присоединяющихся аритмий. Более чем у 60% лиц с ДКМП можно обнаружить пристеночный тромб ЛЖ. Риск тромбоэмболий увеличивается по мере снижения сократимости миокарда и появления ФП [42]. Другие кардиомиопатии, включая рестриктивную, гипертрофическую и некомпактный миокард, также представляют собой подгруппу повышенного самостоятельного риска тромбоэмболических осложнений [43, 44].

Опухоли сердца. Первичные опухоли сердца нечасты и встречаются в 0,02% случаев по данным больших последовательных аутопсий, а наиболее частыми опухолями являются миксома и фиброэластома [45]. Результаты крупного исследования установлено, что 25% пациентов с первичными опухолями сердца переносят ИИ [46]. Независимыми предикторами высокого эмболического риска признаны следующие: папиллярная фиброэластома, мобильность опухоли и локализация на аортальном клапане [47]. Механизм инсульта у больных с опухолями левых отделов сердца является эмболическим; в качестве эмболического субстрата может выступать тромб, образовавшийся на опухоли, фрагмент опухоли либо вся опухоль [48].

Патология клапанов сердца

Аортальный и митральный стеноз характеризуются поражением преимущественно створок клапана, выражающимся в комиссуральном сращении и ограничении их подвижности [49]. При ревматическом стенозе эмбологенным плацдармом служат измененные створки, которые активируют образование небольших тромбоцитарных тромбов [2]. Эмболы при ревматическом аортальном стенозе являются фибриново-тромбоцитарными или кальцифицированными [50]. Большинство эмболов имеют небольшой размер и не приводят к обширному церебральному поражению [2, 51]. Однако не только клапанное поражение может служить источником эмболий. Так, умеренный и выраженный митральный стеноз, приводя к стазу крови, способствует тромбообразованию в полости ЛП и его ушке даже при синусовом ритме [49, 52].

Протезированные клапаны сердца. Тромбоэмболия является одним из самых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца. Предпосылки к тромбообразованию обусловлены активацией тромбоцитарных и коагуляционных каскадов при контакте крови с искусственными материалами и поврежденной эндотелиальной поверхностью и создаются уже во время операции [53, 54]. Однако своевременная и адекватная антикоагулянтная терапия минимизирует риск эмболических осложнений [55]. Так,

по данным литературы, риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции и получающих антикоагулянты невелик и составляет менее 1% в год, тогда как для митрального протеза риск эмболических осложнений выше [56]. Биопротезированные клапаны имеют более низкий эмболический потенциал по сравнению с механическими протезами [37, 53, 54].

Инфекционный эндокардит. Характерный патологический признак инфекционного эндокардита (ИЭ) — это наличие вегетаций, наиболее часто поражающих створки клапанов [57]. Рост вегетаций возможен как на изначально неизмененных створках (первичный эндокардит), так и на фоне ревматических или дегенеративных изменений (вторичный эндокардит) [58]. Гистологически вегетации состоят из аморфного фибрина, тромбоцитов и эритроцитов вместе с возбудителями и воспалительными клетками. Возбудители часто локализируются глубоко внутри вегетации, что объясняет сложности эрадикации инфекции при антибактериальной терапии [59]. Инсульт является наиболее частой неврологической манифестацией ИЭ. Неврологические осложнения ИЭ связаны с количеством, размером, локализацией и инфицированностью эмболов. Риск эмболических осложнений увеличивается при больших вегетациях (>10 мм), но особенно высок риск при мобильных и гигантских вегетациях, превышающих 15 мм [57].

Парадоксальная эмболия

Открытое овальное окно. В качестве основного пути реализации ПЭ рассматривается ООО, при этом наиболее высокая распространенность данной аномалии отмечается у больных молодого возраста с инсультом неясной этиологии. Показано, что ИИ, ассоциирующийся с ООО, в большей степени характерен для молодых лиц с нормальной геометрией левых отделов сердца и не имеющих других факторов риска церебрального сосудистого поражения [60]. Преобладание ООО считается характерным для пациентов в возрасте моложе 55 лет с криптогенным инсультом. ПЭ не является частым и глубоко инвалидизирующим событием. С учетом того, что ООО можно рассматривать как вариант нормального строения сердца, встречающийся у 27–40% населения во всех возрастных группах [61], клиническая интерпретация ООО у пациентов с ИИ должна осуществляться на основе исчерпывающего представления о состоянии всей сердечно-сосудистой системы, включая наличие венозных тромбозов, коагулопатий, функциональные и анатомические характеристики самого ООО [62]. Так, для криптогенного инсульта, ассоциированного с ООО, характерны относительно большие анатомические размеры ООО, клапанный или окончатый тип его строения, выраженный шунтирующий кровоток, что в конечном итоге определяет самостоятельную патогенетическую роль межпредсердного сообщения [63].

Основные принципы профилактики КЭИ

Широкий спектр причин КЭИ обуславливает разнообразие стратегических направлений его профилактики, включая антитромботическую, антигипертензивную, гиполипидемическую, антиаритмическую терапию, антибактериальное лечение ИЭ, хирургическое удаление опухолей сердца и инфекционных вегетаций на клапанах сердца, интервенционные чрескожные вмешательства при ООО и ФП

[64, 65]. Ведущая роль в профилактике КЭИ принадлежит пероральным антикоагулянтам, тромбоцитарным антиагрегантам и интервенционным вмешательствам [22]. Решение о выборе того или иного антитромботического средства (пероральные антикоагулянты или тромбоцитарные антиагреганты) базируется прежде всего на этиологической верификации кардиогенного источника эмболии.

Пероральные антикоагулянты

Неклапанная фибрилляция предсердий. В многочисленных исследованиях при неклапанной ФП, выполненных еще в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого столетия, включая метаанализ полученных результатов, убедительно продемонстрирована лучшая профилактическая эффективность антагониста витамина К (АВК) варфарина в профилактике ИИ и системных тромбоэмболий по сравнению с плацебо или ацетилсалициловой кислотой (АСК) [66, 67].

В настоящее время беспрецедентные результаты повышения эффективности профилактики ИИ при ФП связывают с широким использованием прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), изученных в сравнительных с варфарином рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы: прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [68], прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан [69] и апиксабан [70]. Во всех исследованиях продемонстрирован сопоставимый либо меньший риск инсульта по сравнению с варфарином при сходном либо меньшем риске кровотечений. Так, в исследовании RE-LY доза дабигатрана 150 мг 2 раза в день ассоциировалась с более низким риском инсульта и сходной частотой кровотечений в сравнении с варфарином, за исключением повышения риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [68]. В исследовании ROCKET AF ривароксабан не уступал варфарину в отношении частоты инсульта / системных эмболий и больших кровотечений, однако частота ЖКК также была выше [69]. Апиксабан в РКИ ARISTOTLE превосходил варфарин в том, что касается предупреждения инсульта / системных эмболий, значительно реже вызывал большие и внутричерепные кровотечения и сопровождался меньшей смертностью во всех возрастных группах [70]. Частота ЖКК в группе апиксабана была сопоставима с таковой для варфарина, что принципиально отличает данный препарат от других ПОАК. Все перечисленные ПОАК рассматриваются в качестве препаратов выбора для профилактики КЭИ при неклапанной ФП, исходя из лучшей суммарной клинической эффективности [22]. Основным ограничением назначения ПОАК при неклапанной ФП является редукция скорости клубочковой фильтрации, при значениях которой ниже 30 мл/мин показано назначение дабигатрана, а ниже 15 мл/мин — ривароксабана и апиксабана из-за потенциально высокого риска кровотечений. У пациентов с ФП и инсультом и/или транзиторной ишемической атакой, имеющих терминальную почечную недостаточность, включая диализ, препаратами выбора являются варфарин, нефракционированный либо низкомолекулярные гепарины. Однако есть данные, все-таки допускающие при этом возможность применения ПОАК, а именно апиксабана в сниженной дозе — 2,5 мг 2 раза в день [22, 71].

При ФП могут происходить различные изменения клапанов, не соответствующие критериям диагностики кла-

панной ФП. К данным видам патологии относятся незначительный ревматический митральный стеноз, биопротезированные клапаны сердца, поражение естественных клапанов — кальцифицирующий аортальный стеноз, двустворчатый аортальный клапан, кальциноз митрального кольца, аортальная и митральная регургитация, комиссуротомия при митральном стенозе в анамнезе, пролапс митрального клапана. Во всех перечисленных ситуациях ФП определяется как неклапанная. В РКИ, посвященные изучению эффективности ПОАК при неклапанной ФП, целенаправленно включали подобных пациентов с клапанным поражением. Был проведен запланированный субанализ, а также последующий метаанализ, и показано, что ПОАК и в этом случае имеют преимущество перед варфарином в плане эффективности и безопасности [72–74].

Тромбоз левых отделов сердца. Другой областью применения пероральных антикоагулянтов являются заболевания, ассоциированные с тромбозом левых отделов сердца. В обширном когортном исследовании (2160 пациентов) продемонстрировано, что риск инсульта является наиболее высоким в первый месяц после ИМ и сохраняется повышенным в течение последующих лет [75]. Пациенты с КЭИ и тромбозом ЛЖ должны получать антикоагулянты до тех пор, пока тромб не организован и риск повторной эмболии не минимизировался. На это уходит приблизительно 3 мес, и далее пациентов переводят на тромбоцитарные антиагреганты. Основные доказательства пользы антикоагулянтов базируются на применении АВК с достижением и удержанием международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2–3. Использование АВК после переднего ИМ уменьшает риск инсульта на 86% и способствует полному исчезновению тромба у 68% пациентов [76].

В том, что касается эффективности применения ПОАК, мнения в настоящее время противоречивы. В одном небольшом исследовании был проведен ретроспективный анализ эффективности ПОАК у 52 больных с постинфарктным тромбозом ЛЖ; у 86% больных была достигнута диссолюция тромба, верифицированная с помощью ЭхоКГ. Однако исследование имело недостаточную мощность для корректной оценки риска эмболических осложнений [77]. В другом, более обширном, наблюдении сравнивались группы пациентов с тромбозом ЛЖ, получавшие варфарин (n=300) и ПОАК (n=185). В группе больных, получавших ПОАК, риск инсульта и системной эмболии был существенно выше, однако эта разница могла быть оправдана несопоставимостью по продолжительности приема антикоагулянтов в двух группах [22, 78].

Кардиомиопатии также требуют назначения антикоагулянтов с целью профилактики КЭИ. Известно, что по сравнению с общей популяцией пациенты с кардиомиопатией и сниженной фракцией выброса ЛЖ имеют более высокую инцидентность тромбоэмболии [79]. При наличии кардиомиопатии, ИИ и интракардиального тромбоза (ушко ЛП, ЛЖ) при синусовом ритме необходимо проведение терапии АВК в течение не менее чем 3 мес после инсульта с последующим продолжением терапии антиагрегантами. Пациенты с некомпактным миокардом также представляют собой группу повышенного риска тромбоэмболических осложнений [44]. В случае перенесенного КЭИ при некомпактном миокарде на фоне синусового ритма рекомендован длительный прием варфарина.

Необходимо подчеркнуть, что ПОАК у пациентов с документированным тромбозом ЛП или ЛЖ при синусовом ритме не изучались в специальных исследованиях, посвященных профилактике инсульта. Неизвестна в таких случаях доза ПОАК для обеспечения их эффективности и безопасности при длительном применении. Поэтому в настоящее время варфарину отдают предпочтение перед ПОАК у пациентов с ишемической, неишемической и рестриктивной кардиомиопатией, ИИ на фоне синусового ритма и документированным тромбозом левых отделов сердца.

Патология клапанов сердца. Назначение пероральных антикоагулянтов при синусовом ритме показано, прежде всего, пациентам с механическими протезами клапанов сердца. Инцидентность тромбоэмболий при митральном протезе выше по сравнению с механическим аортальным клапаном. У пациентов с механическим митральным протезом рекомендован варфарин с целевым уровнем МНО 3,0 (диапазон 2,5–3,5). Антикоагуляция с помощью варфарина с целевым МНО 2,5 рекомендована пациентам с механическим двустворчатым либо монодисковым аортальным клапаном и отсутствием дополнительных рисков тромбоэмболии [80, 81]. Вместе с тем у пациентов с механическим аортальным протезом и ИИ в анамнезе рекомендовано удерживать МНО в пределах 3,0 (диапазон 2,5–3,5) либо добавлять АСК 75–100 мг ежедневно [81, 82]. Пациентам, подвергшимся биопротезированию митрального или аортального клапана, необходимо назначить варфарин с целевым МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0) в течение по крайней мере 3 мес после операции, но не более 6 мес. По истечении данного срока риск тромбоэмболий существенно снижается, и далее достаточно монотерапии АСК 75–100 мг ежедневно [81, 83]. Та же тактика приемлема для пациентов, перенесших КЭИ до биопротезирования.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при механических протезах митрального и аортального клапана ПОАК не рекомендованы. В единственном рандомизированном исследовании RE-ALIGN сравнивались эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению с варфарином у больных с протезированными клапанами. Исследование было остановлено досрочно из-за более высокого риска тромбоэмболий и кровотечений в группе дабигатрана [84].

Единственной патологией нативного клапана при синусовом ритме, требующей назначения варфарина (МНО 2–3) в случае КЭИ, является умеренный или выраженный митральный стеноз [85, 86]. Терапия с помощью ПОАК у данных пациентов не рекомендована, так как соответствующих исследований проведено не было. Развитие ФП при всей перечисленной клапанной патологии (клапанная ФП) не приводит к радикальным изменениям в приеме антикоагулянтов, за исключением того, что при аортальном механическом протезе следует удерживать МНО на более высоком уровне — около 3,0 (2,5–3,5), а при биопротезах по прошествии 3–6 мес продолжить дальнейшую терапию варфарином либо перейти на ПОАК.

Тромбоцитарные антиагреганты

Тромбоцитарные антиагреганты, в основном АСК, широко используются для профилактики повторного КЭИ при разнообразной патологии клапанов сердца, не требующей приема антикоагулянтов, включая кальцификацию митрального кольца, эндокардит Либмана–Сакса, сенильную

кальцификацию устья аорты, бicuspidальный аортальный клапан, пролапс митрального клапана и т. д. Кроме того, АСК назначается при некоторой патологии камер сердца: аневризме межпредсердной перегородки, атероме дуги аорты, а также при ООС без признаков венозного тромбоза [22].

Интервенционные вмешательства

Фибрилляция предсердий. У пациентов с инсультом и неклапанной ФП приблизительно в 90% наблюдений можно прижизненно идентифицировать тромбоз ушка ЛП [87]. В связи с этим было высказано предположение, что закрытие ушка ЛП способно уменьшить риск инсульта, обусловленного ФП. Оригинальное устройство (девайс) Watchman, созданное специально для этой цели, способно окклюдировать ушко ЛП, тем самым предупреждая тромбоэмболические осложнения. Было проведено два РКИ (PROTECT AF и PREVAIL) и создан нерандомизированный регистр (CAP), продемонстрировавшие статистически незначимое увеличение риска тромбоэмболий предположительно с поверхности окклюдера, наряду с более низким риском кровотечений и более высокой чистой клинической выгодой [88]. Окклюдер ушка ЛП Watchman — единственное устройство, одобренное в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Другие технические приспособления находятся в стадии исследований.

Послеоперационное ведение больных основывается на дизайне клинических исследований, где после установки окклюдера ушка ЛП применяли краткосрочную (1,5 мес) терапию пероральными антикоагулянтами для уменьшения риска девайс-ассоциированных тромбозов и тромбоэмболий. В последующие 4,5 мес использовали комбинированную антитромбоцитарную терапию клопидогрелом 75 мг и АСК 75–100 мг. У пациентов с высоким риском кровотечений окклюзия ушка ЛП в сравнении с терапией АВК может уменьшить частоту геморрагических осложнений наряду с сопоставимым риском КЭИ [22]. Также окклюзия ушка ЛП может считаться методом выбора при невозможности длительного приема любых пероральных антикоагулянтов и у больных с ФП и геморрагическим инсультом с высоким риском повторных кровоизлияний и тромбоэмболических осложнений [8].

Открытое овальное окно. Несмотря на большой интерес к проблеме профилактики повторного инсульта у пациента с ООС, а также большое число проведенных широкомасштабных исследований, до сих пор нет определенности в том, что касается выбора между антитромботической терапией и транскатетерной окклюзией. Показано, что у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с нелакунарным ИИ вследствие неустановленной причины и наличием ООС с признаками высокого эмболического риска (большой анатомический размер, аневризма межпредсердной перегородки, венозные тромбозы), целесообразно выбрать транскатетерную окклюзию ООС в сочетании с длительной антиагрегантной терапией вместо монотерапии антиагрегантами для предотвращения рецидивов [89, 90]. У пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с нелакунарным ИИ вследствие неустановленной причины при наличии ООС без дополнительных признаков высокого эмболического риска польза закрытия ООС с помощью транскатетерного устройства с последующей длительной антитромбоцитарной терапией

вместо монотерапии АСК либо антикоагулянтом (варфарин) для предотвращения повторного инсульта не установлена [91–94].

Инфекционный эндокардит. Приблизительно 70% неврологических осложнений ИЭ развиваются до начала антимикробной терапии [95]. Частота инсульта среди больных с ИЭ, получавших адекватную противомикробную терапию, составляет 4,8 случая на 1000 пациентов в день в течение первой недели терапии, а в дальнейшем снижается до 1,7 на 1000 пациентов в день на второй и последующих неделях продолжающегося лечения [96]. Однако основным способом профилактики повторного инсульта у больных с ИЭ является оперативное лечение. Показания и время для выполнения хирургического вмешательства у пациентов с ИЭ и инсультом зависят от множества факторов, включая повторные осложнения на фоне приема антибиотиков, размера вегетаций и наличия интракраниальных кровоизлияний [82, 97]. Так, при наличии интракраниальных кровоизлияний и тяжелого ИИ хирургическое лечение следует отложить. При отсутствии церебральных геморрагических осложнений и наличии больших (>10 мм) мобильных вегетаций и повторного ИИ на фоне антибиотикотерапии рекомендуется неотложное хирургическое вмешательство [22].

Опухоли сердца. Верификация тромбоза на опухолях сердца является основанием для проведения антиагрегантной или антикоагулянтной терапии. Однако у больных, перенесших КЭИ, радикальным способом уменьшения риска повторного инсульта является резекция опухоли [47, 98].

Заключение

КЭИ является клинически многообразным подтипом ИИ с гетерогенными источниками эмболии и неоднородностью морфологических характеристик эмболического субстрата. Определение индивидуальной тактики вторичной профилактики базируется на верификации конкретных кардиальных причин инсульта, для удобства стратифицированных как патология камер, клапанов сердца и варианты ПЭ. Показано, что ведущей патологией камер сердца, ассоциированной с КЭИ, служит неклапанная ФП и тромбоз ЛЖ, а основой профилактики инсульта при данной патологии является пероральная антикоагулянтная терапия с помощью ПОАК либо АВК. Основными видами патологии клапанов сердца являются протезированные клапаны и ревматический митральный стеноз. И в этом случае основой вторичной профилактики служит пероральная антикоагулянтная терапия. При отсутствии необходимости назначать антикоагулянты, в основном при патологии естественных клапанов сердца, препаратом выбора остается АСК. При ИЭ базисными стратегиями профилактики являются антибактериальная терапия и хирургические вмешательства. Хирургическая тактика также остается основной для профилактики КЭИ при опухолях левых отделов сердца. Все шире в повседневную практику интервенционной медицины с целью профилактики ИИ внедряется транскатетерное закрытие ООС и окклюзия ушка ЛП. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывает основы действенной профилактики КЭИ.

1. Ворлоу ЧП, Деннис МС, ван Гейн Ж и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Санкт-Петербург: Политехника; 1998.
[Vorlow ChP, Dennis MS, van Gein J, et al. *Insul't. Prakticheskoye rukovodstvo dlya vedeniya bol'nykh* [Stroke. A practical guide for the management of patients]. St. Petersburg: Politekhnik; 1998 (In Russ.)].
2. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1986 Jan;43(1):71-84.
3. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
4. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989 Jul;46(7):727-43.
5. Urbinielli R, Bolard P, Lemesle M, et al. Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurol Res*. 2001 Jun;23(4):309-14. doi: 10.1179/016164101101198668.
6. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Кузнецов АЛ. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Кардиология*. 2004;(2):13-6.
[Suslina ZA, Fonyakin AV, Kuznetsov AL. Cardioembolic stroke: sources of embolism and ways of prevention. *Atmosfera. Kardiologiya*. 2004;(2):13-6 (In Russ.)].
7. Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac disease and embolic sources. In: Caplan LR, editor. *Brain Ischemia: Basic Concept and Clinical Relevance*. London; 1995. P. 299-315.
8. 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
9. Roberts JK, Omarali I, Di Tullio MR, et al. Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strand characteristics. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2185-8. doi: 10.1161/01.str.28.11.2185
10. Shiota T. Role of modern 3D echocardiography in valvular heart disease. *Korean J Intern Med*. 2014 Nov;29(6):685-702. doi: 10.3904/kjim.2014.29.6.685
11. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, et al. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke*. 1994 Apr; 25(4):782-6. doi: 10.1161/01.str.25.4.782
12. Herrmann HC, Silvestry FE, Glaser R, et al. Percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure in adults: results and device comparison in 100 consecutive implants at a single center. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005 Feb;64(2):197-203. doi: 10.1002/ccd.20260
13. Bartz PJ, Cetta F, Cabalka AK, et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Mayo Clin Proc*. 2006 May; 81(5):615-8. doi: 10.4065/81.5.615
14. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr*. 2007 Jun;8(3):S2-12. doi: 10.1016/j.euje.2007.03.006
15. Jungbluth A, Erbel R, Darius H, et al. Paradoxical coronary embolism: case report and review of the literature. *Am Heart J*. 1988 Sep; 116(3):879-85. doi: 10.1016/0002-8703(88)90356-0
16. Онищенко ЕФ. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПБ; 2005.
[Onishchenko EF. *Otkrytoye oval'noye okno i insul't v klinicheskoy praktike* [Patent foramen ovale and stroke in clinical practice]. St. Petersburg: ELBI-SPB; 2005 (In Russ.)].
17. Gonzalez JB, Testai FD. Advances and Ongoing Controversies in Patent Foramen Ovale Closure and Cryptogenic Stroke. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):51-69. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.013
18. Кузнецов АЛ, Фоякин АВ, Суслина ЗА. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте. *Неврологический журнал*. 2002;(3):10-2.
[Kuznetsov AL, Fonyakin AV, Suslina ZA. Microcerebral embolism and focal brain damage in cardioembolic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2002;(3):10-2 (In Russ.)].
19. Hwang J, Choe YH. Cardiovascular sources of systemic embolism: detection and characterization using multidetector CT and MR imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Jun;27(5):727-44. doi: 10.1007/s10554-011-9878-2
20. Фоякин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Соотношение размера церебрального ишемического очага и места формирования эмбологенного субстрата при кардиоэмболическом инсульте. *Неврологический журнал*. 2003;8(1):10-2.
[Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. The ratio of the size of the cerebral ischemic focus and the site of formation of the embologic substrate in cardioembolic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2003;8(1):10-2 (In Russ.)].
21. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):217-21. doi: 10.1177/1747493019897870
22. 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
23. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 1;23(3):599-607. doi: 10.1016/0735-1097(94)90743-9
24. Chen L, Xu C, Chen W, Zhang C. Left atrial appendage orifice area and morphology is closely associated with flow velocity in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Sep 16;21(1):442. doi: 10.1186/s12872-021-02242-9
25. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 15;23(4):961-9. doi: 10.1016/0735-1097(94)90644-0
26. Hwang JJ, Ko FN, Li YH, et al. Clinical implications and factors related to left atrial spontaneous echo contrast in chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*. 1994;85(2):69-75. doi: 10.1159/000176648
27. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Feb;25(2):452-9. doi: 10.1016/0735-1097(94)00396-8
28. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1995 Nov 13;155(20):2193-8.
29. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997 May;77(5):407-11. doi: 10.1136/hrt.77.5.407
30. Wysokinski WE, Melduni RM, Ammash NM, et al. Von Willebrand Factor and ADAMTS13 as Predictors of Adverse Outcomes in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CJC Open*. 2020 Nov 13;3(3):318-26. doi: 10.1016/j.cjco.2020.10.018
31. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J*. 1996 Apr;131(4):724-30. doi: 10.1016/s0002-8703(96)90278-1

32. Wan H, Wu S, Yang Y, et al. Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Feb 16;12(2):e0172272. doi: 10.1371/journal.pone.0172272
33. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):425-31. doi: 10.1161/01.cir.94.3.425
34. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jan;29(1):106-12. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00427-5
35. Киричук ВФ, Железнякова НА, Калюта ТЮ, Шварц ЮГ. Изменения вязкости крови у больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: механизм патогенеза или компенсации? *Вестник аритмологии*. 2004;(38):13-6. [Kirichuk VF, Zheleznyakova NA, Kalyuta TYu, Schwartz YuG. Changes in blood viscosity in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation: a mechanism of pathogenesis or compensation? *Vestnik aritmologii*. 2004;(38):13-6 (In Russ.)].
36. Moos T, Teien D, Karp K, Eriksson P. Long term follow up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic era. *Heart*. 1996 Mar;75(3):252-6. doi: 10.1136/hrt.75.3.252
37. Шевченко ЮЛ, Одинак ММ, Кузнецов АП, Ерофеев АА. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Shevchenko YuL, Odinak MM, Kuznetsov AP, Erofeev AA. *Kardiogennyi i angiogennyi tserebral'nyy embolicheskii insul't (fiziologicheskiye mekhanizmy i klinicheskiye proyavleniya)* [Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke (physiological mechanisms and clinical manifestations)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (In Russ.)].
38. Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, et al. Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1984 Oct;70(4):588-98. doi: 10.1161/01.cir.70.4.588
39. Kamran S, Akhtar N, Singh R, et al. Association of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Stroke and Cardiac Wall Motion Abnormalities. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 20;10(14):e020888. doi: 10.1161/JAHA.121.020888
40. Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. *Arch Intern Med*. 1983 Aug;143(8):1567-71.
41. Ye F, Silverstein BV, Khuddus MA, et al. Giant Left Ventricular Thrombus in a Patient with Acute Ischemic Stroke: A Case Report and Minireview. *Case Rep Cardiol*. 2018 Jan 14;2018:3714742. doi: 10.1155/2018/3714742
42. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail*. 2020 Sep 17;7(6):3601-9. doi: 10.1002/ehf2.12854
43. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug;36(2):493-500. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00755-5
44. Stöllerberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 1;108(7):1021-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.039. Epub 2011 Jul 23.
45. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol*. 1996 Jan 1;77(1):107. doi: 10.1016/s0002-9149(97)89149-7
46. Lai MM, Li TC, Lin CL, et al. Benign neoplasm of the heart increases the risk of first ischemic stroke: a population-based cohort study. *Int J Stroke*. 2015 Feb;10(2):202-6. doi: 10.1111/ijs.12314
47. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J*. 2003;146:404-10. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00249-7
48. Valente M, Basso C, Thiene G, et al. Fibroelastic papilloma: A not-so-benign cardiac tumor. *Cardiovasc Pathol*. 1992 Apr-Jun;1(2):161-6. doi: 10.1016/1054-8807(92)90020-O
49. Соловьев ГМ, Попов ЛВ, Игнатов ЮВ. Кардиохирургия в эхокардиографическом исследовании. Москва: Медицина; 1990. [Soloviev GM, Popov LV, Ignatov YuV. *Kardiokhirurgiya v ekhokardiograficheskom issledovanii* [Cardiac surgery in echocardiographic research]. Moscow: Meditsina; 1990 (In Russ.)].
50. Greve AM, Dalsgaard M, Bang CN, et al. Stroke in patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1939-46. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005296
51. Oppenheimer SM, Lima J. Neurology and the heart. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Mar;64(3):289-97. doi: 10.1136/jnnp.64.3.289
52. Easton JD, Sherman DG. Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke*. 1980 Sep-Oct;11(5):433-42. doi: 10.1161/01.str.11.5.433
53. Шевченко ЮЛ, Михайленко АА, Кузнецов АН, Ерофеев АА. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. Санкт-Петербург: Наука; 1997. [Shevchenko YuL, Mikhailenko AA, Kuznetsov AN, Erofeev AA. *Kardiokhirurgicheskaya agressiya i golovnoy mozg* [Cardiac aggression and the brain]. St. Petersburg: Nauka; 1997 (In Russ.)].
54. Hering D, Piper C, Bergemann R, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience with Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest*. 2005 Jan;127(1):53-9. doi: 10.1378/chest.127.1.53
55. Kim AS. Evaluation and prevention of cardioembolic stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Apr;20(2 Cerebrovascular Disease):309-22. doi: 10.1212/01.CON.0000446103.82420.2d
56. Шевченко ЮЛ, Одинак ММ, Михайленко АА, Кузнецов АП. Кардиогенно-эмболический инсульт. Санкт-Петербург: ВМедА; 1997. [Shevchenko YuL, Odinak MM, Mikhailenko AA, Kuznetsov AP. *Kardiogennyy i embolicheskii insul't* [Cardioembolic stroke]. St. Petersburg: VMedA; 1997 (In Russ.)].
57. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
58. Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D, et al. Infective Endocarditis: A Focus on Oral Microbiota. *Microorganisms*. 2021 Jun 4;9(6):1218. doi: 10.3390/microorganisms9061218
59. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002 Jun;16(2):297-318. doi: 10.1016/s0891-5520(01)00009-5
60. Homma S, Messe SR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 21;2:15086. doi: 10.1038/nrdp.2015.86
61. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984 Jan;59(1):17-20. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60336-x
62. Wahl A, Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale: pathophysiology and therapeutic options in symptomatic patients. *Minerva Cardioangiol*. 2001 Dec;49(6):403-11.
63. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Чететкин АО и др. Сравнительная клинико-инструментальная характеристика больных с открытым овальным окном при уточненном и криптогенном ишемическом инсульте. *Кардиология*. 2010;(11):50-4.

- [Suslina ZA, Fonyakin AV, Chechetkin AO, et al. Comparative clinical and instrumental characteristics of patients with an patent foramen ovale with refined and cryptogenic ischemic stroke. *Kardiologiya* 2010;(11):50-4 (In Russ.)].
64. Суслина ЗА, Фоныкин АВ, Гераскина ЛА и др. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-Пресс; 2010.
[Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-Press; 2010 (In Russ.)].
65. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 4;21(18):6454. doi: 10.3390/ijms21186454
66. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999 Oct 5;131(7):492-501. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003
67. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
68. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
69. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):340-7.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025
70. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
71. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):1519-29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
72. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3377-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehu305
73. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):624-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807
74. Pan KL, Singer DE, Oybiagele B, et al. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 18;6(7):e005835. doi: 10.1161/JAHA.117.005835
75. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, et al. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 6;143(11):785-92. doi: 10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00006
76. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4):1004-9. doi: 10.1016/0735-1097(93)90409-t
77. Fleddermann AM, Hayes CH, Magalski A, Main ML. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019 Aug 1;124(3):367-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009. Epub 2019 May 8.
78. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol*. 2020 Jun 1;5(6):685-92. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0652
79. Roifman I, Connelly KA, Wright GA, Wijesundera HC. Echocardiography vs. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review. *Can J Cardiol*. 2015 Jun;31(6):785-91. doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.011. Epub 2015 Jan 24.
80. Torella M, Torella D, Chiodini P, et al. LOWERing the INtensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the «LOWERING-IT» Trial. *Am Heart J*. 2010 Jul;160(1):171-8. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.005
81. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-e600S. doi: 10.1378/chest.11-2305
82. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Epub 2020 Dec 17.
83. Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis*. 2007 Nov;16(6):667-71.
84. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615. Epub 2013 Aug 31.
85. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al; Document Reviewers: EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455-90. doi: 10.1093/europace/euw161. Epub 2016 Jul 8.
86. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):756-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.033
87. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996 Feb;61(2):755-9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X
88. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al; PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes after Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):2964-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021. Epub 2017 Nov 4.
89. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):907-17. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.023
90. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2335-42. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046. Epub 2018 Mar 12.
91. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al; CLOSE Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011-21. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
92. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1022-32. doi: 10.1056/NEJMoa1610057

93. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033-42. doi: 10.1056/NEJMoa1707404
94. Turc G, Lee JY, Brochet E, et al; CLOSE and DEFENSE-PFO Trial Investigators. Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients with Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2312-20. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.068
95. Alegria S, Marques A, Cruz I, et al. Neurological Complications in Patients with Infective Endocarditis: Insights from a Tertiary Centre. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Apr;116(4):682-91. doi: 10.36660/abc.20190586
96. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al.; ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1086-94. doi: 10.1016/j.ahj.2007.07.023
97. Barsic B, Dickerman S, Krajnovic V, et al; International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):209-17. doi: 10.1093/cid/cis878. Epub 2012 Oct 16.
98. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Embolic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):156-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.525709. Epub 2008 Oct 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.09.2021/05.11.2021/19.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины

Парфенов В.А.¹, Богданов Э.И.², Ласков В.Б.³, Макаров Н.С.⁴,
Пизова Н.В.⁵, Салина Е.А.⁴, Чефранова Ж.Ю.⁶, Чичановская Л.В.⁷

¹Кафедра 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; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск; ⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁶ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород; ⁷ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ³Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; ⁴Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ⁵Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁶Россия, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ⁷Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения 450 мг (ТГПВ 450) представляет собой лекарственную форму, которая удобна для пациентов, поскольку снижает частоту приема препарата в сутки: с трех таблеток по 150 мг с немедленным высвобождением (ТГ 150) до одной таблетки ТГПВ 450.

Цель исследования — оценить терапевтическую эффективность и безопасность новой лекарственной формы ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) в сравнении с ТГ 150 (Мидокалм®, прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС).

Пациенты и методы. Исследование № 84158 — многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности III фазы с активным контролем в двух параллельных группах взрослых пациентов (средний возраст — 41,3 и 41,88 года) с острой неспецифической БНЧС. В период с 05.09.2017 г. по 07.05.2018 г. в исследование были включены 239 пациентов с острой неспецифической БНЧС. Для маскировки назначенного лечения применяли метод двух плацебо. Стационарным или амбулаторным пациентам случайным образом была назначена терапия ТГПВ 450 один раз в сутки в комбинации с плацебо три раза в сутки или ТГ 150 три раза в сутки в комбинации с плацебо один раз в сутки.

Пациенты в течение 14 сут получали после приема пищи внутрь ТГПВ 450 один раз в сутки в качестве активного препарата и плацебо три раза в сутки или внутрь ТГ 150 три раза в сутки и плацебо один раз в сутки. Повторные обследования проведены через 3, 7±1 и 14±2 сут. Пациентам, у которых исследуемые препараты существенно не уменьшали боль, разрешалось дополнительно применять диклофенак в таблетках до 50 мг три раза в сутки. Первичной конечной точкой эффективности было процентное изменение исходного ограничения жизнедеятельности по шкале функциональных нарушений Роланда—Морриса (ШРМ) через 14 сут (завершение лечения). Вторичными конечными точками эффективности были процентное изменение исходного ограничения жизнедеятельности через 3 и 7 сут, изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 3, 7 и 14 сут, общее впечатление пациента о ежедневном изменении своего состояния, время до начала уменьшения симптомов, изменение объема движений, измеренное по расстоянию от кончиков пальцев до пола при попытке достать пальцами пол через 3, 7 и 14 сут, а также суммарная доза диклофенака для дополнительного обезболивания. Показатели безопасности и их изменения оценивали во время каждого визита и в каждой терапевтической группе. Наличие нежелательных явлений (НЯ) определяли на основании жалоб пациентов и результатов общего осмотра, измерения показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений), результатов электрокардиографии в 12 отведениях и анализов крови и мочи в ходе всего исследования.

Результаты и обсуждение. Через 14 сут ограничения жизнедеятельности по ШРМ уменьшилось на 80,5±18,19% в группе ТГПВ 450 и на 78,9±15,79% в группе ТГ 150, через 3 сут — соответственно на 21,9±17,07 и 19,9±15,72%. В обеих группах отмечены существенное снижение боли по ВАШ в покое и при движении на фоне лечения, а также увеличение объема движений в поясничном от-

деле. В период наблюдения пациенты приняли в среднем 15,1 таблетки диклофенака в группе ТГПВ 450 и 16,1 таблетки в группе ТГ 150. В конце исследования 74,3% пациентов в группе ТГПВ 450 и 70,9% пациентов в группе ТГ 150 отметили «выраженное улучшение» по шкале общей оценки своего состояния. Было зарегистрировано 21 НЯ у 16 (13,4%) пациентов в группе ТГПВ 450 и 23 НЯ у 21 (17,5%) пациента в группе ТГ 150. Статистически значимых различий между двумя группами не было выявлено по первичной точке исследования ($p=0,475$, точный критерий Фишера), НЯ и по всем вторичным точкам исследования.

Заключение. Результаты исследования показали, что при острой неспецифической БНЧС ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг), принимаемый один раз в сутки, обладает не меньшей эффективностью и безопасностью, чем ТГ 150 (Мидокалм®).

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в нижней части спины; толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг); толперизона гидрохлорид (Мидокалм®) 150 мг; эффективность; безопасность.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):14–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22

Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride

450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain

Parfenov V.A.¹, Bogdanov E.I.², [Laskov V.B.]³, Makarov N.S.⁴, Pisova N.V.⁵, Salina E.A.⁶, Chefranova Zh.Yu.⁶, Chichanovskaya L.V.⁷

¹Department 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; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ³Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk; ⁴V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; ⁵Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁶Saint Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ⁷Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ³3, Karl Marx St., Kursk 305041, Russia; ⁴37, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410000, Russia; ⁵5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁶8/9, Nekrasova St., Belgorod 308007, Russia; ⁷4, Sovetskaya St., Tver 170100, Russia

Prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (PRTH 450) is a dosage form that is convenient for patients, since it reduces the frequency of drug administration per day: from three immediate release tablets of 150 mg (TH 150) to one tablet of PRTH 450.

Objective: to evaluate the therapeutic efficacy and safety of the new dosage form of PRTH 450 (Mydocalm® Long, once a day) in comparison with TH 150 (Mydocalm® administered three times per day) in acute non-specific lower back pain (LBP).

Patients and methods. Study No. 84158 – a multicenter, randomized, double-blind, phase III, active control study of no less efficiency in two parallel groups of adult patients (mean age: 41.3 and 41.88 years) with acute non-specific LBP. From 05.09.2017 to 07.05.2018, 239 patients with acute non-specific LBP were included in the study. The two placebo method was used to mask the prescribed treatment. Inpatients or outpatients were randomly assigned to therapy with PRTH 450 once a day in combination with placebo three times a day or TH 150 three times a day in combination with placebo once a day.

For 14 days, after a meal, patients received oral PRTH 450 once a day as an active drug and placebo three times per day or oral TH 150 three times per day and placebo once a day. Follow-up visits were carried out after 3.7 ± 1 and 14 ± 2 days. Patients in whom the study drugs did not significantly reduce pain were allowed to additionally use diclofenac tablets up to 50 mg three times a day. The primary efficacy endpoint was the percentage change in baseline disability assessed by the Roland-Morris Disability Questionnaire (RMQ) at 14 days (treatment completion). Secondary efficacy endpoints were the percentage change in baseline disability after 3 and 7 days, the difference in pain intensity on the visual analogue scale (VAS) after 3, 7, and 14 days, the patient's overall impression of the daily change in his condition, the time before symptoms began to decrease, change in range of motion, measured by the fingertips to floor distance during an attempt to reach for the floor with the fingertips after 3, 7 and 14 days, as well as the total dose of diclofenac for additional pain relief. Safety indicators and their changes were assessed at each visit and in each treatment group. The presence of adverse events (AEs) was determined based on patient complaints and general examination results, measurements of vital signs (blood pressure, heart rate), 12-lead electrocardiography results, and blood and urine tests throughout the study.

Results and discussion. In 14 days, the limitation of daily activity according to RMQ decreased by $80.5 \pm 18.19\%$ in the PRTH 450 group and by $78.9 \pm 15.79\%$ in the TH 150 group, after 3 days – by 21.9 ± 17.07 and $19.9 \pm 15.72\%$, respectively. There was a significant decrease in pain at rest and during movement according to the VAS during treatment, as well as an increase in the range of motion in the lumbar spine in both groups. During the follow-up period, patients took an average of 15.1 tablets of diclofenac in the PRTH 450 group and 16.1 tablets in the TH 150 group. At the end of the study, 74.3% of patients in the PRTH 450 group and 70.9% of patients in the TH 150 group noted a «marked improvement» on the scale of the overall assessment of their condition. 21 AEs in 16 (13.4%) patients in the PRTH 450 group and 23 AEs in 21 (17.5%) patients in the TH 150 group were registered. No statistically significant differences were found between the two groups for the primary study endpoint ($p=0.475$, Fisher's exact test), AEs, and for all secondary study endpoints.

Conclusion. The results of the study showed that in acute nonspecific LBP, PRTH 450 (Mydocalm® Long) administered once daily has no less efficacy and safety than TH 150 (Mydocalm®).

Keywords: acute non-specific lower back pain; prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long); tolperisone hydrochloride (Mydocalm®) 150 mg; efficacy; safety.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22

Боль в нижней части спины (БНЧС) занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]; с нею связаны громадные экономические потери для общества [2–4]. БНЧС наиболее часто (в 90–95% случаев) вызваны неспецифическими (скелетно-мышечными) причинами; в клинической практике преобладает острая БНЧС [2–4].

При ведении пациентов с острой неспецифической БНЧС большое значение имеет информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности сохранения физической, социальной и профессиональной активности, избегании постельного режима [2, 5–7]. Для уменьшения боли в качестве лекарственных средств при острой неспецифической БНЧС используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты [2–6, 8–10]. Миорелаксанты обычно добавляют к НПВП, реже их используют в виде монотерапии [1–4, 6, 9, 10].

Толперизона гидрохлорид (ТГ) — это миорелаксант, который подавляет активность потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов, снижает амплитуду и частоту потенциалов действия, что приводит к расслаблению мышц без развития седативного эффекта и синдрома отмены [11–16]. Центральный механизм действия ТГ, как и тизанидина и баклофена, отмечен в экспериментальном исследовании К. Sakitama [17]. Проведены различные экспериментальные исследования по изучению метаболизма ТГ [18–20]. Отмечено, что в метаболизме ТГ важную роль играет микросомальная карбонилредуктаза [20].

ТГ обладает очень хорошим профилем безопасности [21–23]. Более 20 лет назад была доказана способность ТГ значимо (в сравнении с плацебо) снижать болезненное мышечное напряжение, возникающее при острой неспецифической БНЧС [24], что недавно подтверждено в многоцентровом клиническом исследовании по использованию ТГ (Мидокалма®) по 150 мг 3 раза в сутки [22]. В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Российской Федерации, было показано, что добавление ТГ (Мидокалма®) по 150 мг 3 раза в сутки к НПВП при острой неспецифической боли в спине значимо уменьшает боль и ускоряет функциональное восстановление пациентов [21].

Создан ТГ пролонгированного высвобождения 450 мг (ТГПВ 450), который принимается один раз в сутки. В соответствии с рекомендациями Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, ЕМА) по разработке новых лекарственных средств, фармакокинетической и клинической оценке лекарственных форм с модифицированным высвобождением [25], он был сопоставлен с ТГ 150 мг (ТГ 150), принимаемым внутрь три раза в сутки. В данном исследовании были выявлены сопоставимые суммарные системные концентрации и, в соответствии с требо-

ваниями руководства ЕМА по разработке новых лекарственных средств о предоставлении дополнительных клинических данных, помимо данных фармакокинетики, было сочтено целесообразным дальнейшее изучение ТГПВ 450 [26].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности ТГПВ 450, принимаемого внутрь один раз в сутки, в сравнении с ТГ 150, принимаемым внутрь три раза в сутки, при острой неспецифической БНЧС.

Пациенты и методы. Дизайн и популяция исследования. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности ТГПВ 450 III фазы с активным контролем проведено в семи исследовательских центрах России.

В исследование включали пациентов старше 18 лет с болью в спине, возникшей менее чем за 5 сут до включения в исследование и сопровождавшейся напряжением паравертебральных мышц и средней интенсивностью боли в покое ≥ 50 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли.

Критериями не включения в исследование являлись: гиперчувствительность к ТГ, НПВП и лидокаину; продолжительность боли в спине > 5 сут; прием системных или местных миорелаксантов или опиоидных анальгетиков; прием системных или местных глюкокортикоидов; применение препаратов местного действия на область спины менее чем за 1 нед до скрининга и применение антикоагулянтов или антиагрегантов в настоящее время; симптомы боли в спине, связанные с патологией органов брюшной полости, таза или грудной клетки; неврологические признаки и симптомы, такие как онемение, покалывание, парез стопы, парестезия, запор или задержка мочи неясной этиологии, болезненность при перкуссии тел позвонков или остистых отростков; нарушение силы, рефлексов или чувствительности в нижних конечностях и нелекарственное лечение или хирургическое вмешательство на позвоночнике или межпозвоночных дисках в нижней части спины в течение 1 года до скрининга. Пациенты с хронической болью в спине, остеопорозом с компрессионными переломами позвонков, хроническими ревматическими заболеваниями (например, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом) в анамнезе также не были допущены к участию в исследовании. Следующие заболевания были критериями исключения: миастения, фибромиалгия, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения либо в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника или любое состояние, сопровождающееся риском кровотечения, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия в настоящее время и выраженная сердечная недостаточность.

Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Во время каждого визита собирали данные по всем шкалам клинической оценки, а также регистрировали нежелательные явления (НЯ) и прием сопутствующих препаратов. Клиническое обследование, включавшее оценку общего состояния, регистрацию показателей жизненно важных функций, запись электрокардиограммы и лабораторные анализы (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), проводилось при включении в исследование и по его завершении.

Рандомизация и сокрытие информации о назначенной терапии. Схема рандомизации была разработана методом генерации случайных чисел до начала клинической фазы исследования. Применялась сбалансированная схема рандомизации. При включении в исследование каждому пациенту присваивали скрининговый номер. После скрининга пациенты, соответствовавшие критериям включения в период рандомизированной терапии, получали рандомизационный номер. Рандомизация проводилась со стратификацией по исследовательским центрам. Исследуемый препарат был маркирован рандомизационным номером.

Исследовательские центры получали запечатанные конверты с информацией о назначенной терапии для каждого рандомизационного номера и инструкции по раскрытию кода в экстренных ситуациях.

Исследование было двойным слепым. Чтобы сохранить маскировку схем приема, использовался метод сокрытия назначенной терапии с применением двух плацебо. Распределение пациентов по группам показано на рис. 1. Возраст пациентов существенно не различался: медиана составила 41,3 года в группе ТГПВ 450 и 41,88 года в группе ТГ 150.

Оценка эффективности: первичная и вторичные конечные точки. Пациенты получали ТГПВ 450 один раз в сутки внутрь в качестве активного препарата или ТГ 150 три раза в сутки в комбинации с плацебо (соответственно три или один раз в сутки) после приема пищи в течение 14 дней. В качестве препарата для дополнительного обезболивания разрешалось принимать диклофенак в таблетках не более 50 мг три раза в сутки. Контроль за соблюдением режима назначенной исследуемой терапии проводили по дневникам пациентов.

Процентное изменение исходного ограничения жизнедеятельности оценивали по Шкале функциональных нарушений Роланда–Морриса (Шкале Роланда–Морриса – ШРМ) через 3, 7 и 14 сут. ШРМ включает 24 вопроса с ответами «да/нет», связанные с различными физическими функциями, в том числе ходьбой, наклоном вперед, сидением, лежанием, одеванием, сном, самообслуживанием и повседневной деятельностью. Оценку по ШРМ получают путем сложения числа отмеченных пунктов. Итоговая оценка варьирует от нуля (нет функциональных нарушений) до 24 (выраженная инвалидизация). Изменение интенсивности боли определяли по ВАШ через 3, 7 и 14 сут. Оценки по ВАШ 0–100 мм колеблются от «отсутствия боли» на левом крае шкалы до «нестерпимой боли» на правом крае шкалы.

Также оценивали общее впечатление пациента о ежедневном улучшении, время до начала уменьшения симптомов, изменение объема движений, измеренное при попытке достать пол (по расстоянию от кончиков пальцев до пола), через 3, 7 и 14 дней, дозу препарата для дополнительного

обезболивания. Общее впечатление пациента об изменении его состояния – это показатель, позволяющий сравнить, как пациент чувствовал себя до начала приема исследуемого препарата и на фоне этого лечения. Выраженное улучшение оценивалось в 4 балла, умеренное улучшение – в 3 балла, незначительное улучшение – в 2 балла, отсутствие изменений – в 1 балл, ухудшению соответствовало значение 0 баллов. Время до начала уменьшения симптомов – это число дней лечения, по прошествии которых пациент впервые оценил изменения своего состояния в три (умеренное улучшение) или четыре (выраженное улучшение) балла. Для оценки объема движений измеряли расстояние от кончиков пальцев до пола. Исходное положение пациента при проведении теста – стоя, без обуви, выпрямившись и сведя ступни вместе. Затем пациента просили наклониться вперед настолько глубоко, насколько это возможно, при этом колени, плечи и пальцы должны были быть полностью выпрямленными. Вертикальное расстояние между кончиком среднего пальца и полом измеряли линейкой с установленным на уровне пола делением «0».

Каждый прием препарата для дополнительного обезболивания пациенты заносили в свои дневники.

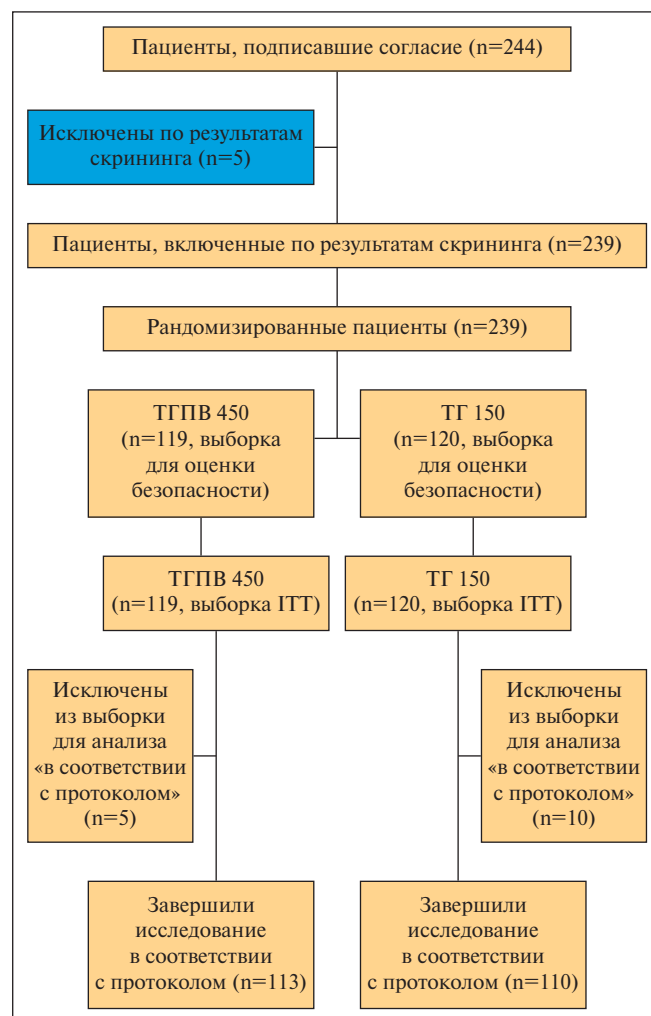


Рис. 1. Распределение пациентов по группам
Fig. 1. Distribution of patients by groups

Таблица 1. *Описательная статистика изменений оценок (в процентах) по ШРМ во время каждого визита и в каждой группе терапии*Table 1. *Descriptive statistics of changes in RMQ scores (percents) at each visit and in each treatment group*

Визит	Группа	среднее	СО	Изменение оценки по ШРМ, %			
				медиана	минимум	максимум	диапазон
1-й (3-й день)	ТГПВ 450 (n=113)	-21,9	17,07	-22,2	-62,5	60,0	122,5
	ТГ 150 (n=110)	-19,9	15,72	-18,2	-63,2	11,8	74,9
3-й (день 7±1)	ТГПВ 450 (n=113)	-51,6	19,41	-50,0	-100,0	40,0	140,0
	ТГ 150 (n=110)	-52,8	20,88	-53,2	-100,0	0,0	100,0
4-й (день 14±2)	ТГПВ 450 (n=113)	-80,5	18,19	-82,6	-100,0	-5,6	94,4
	ТГ 150 (n=110)	-78,9	15,79	-79,3	-100,0	-28,6	71,4

Примечание. СО – стандартное отклонение.

В период с 5 сентября 2017 г. по 7 мая 2018 г. 239 пациентам методом рандомизации были назначены исследуемые препараты. Пять пациентов досрочно выбыли из исследования, у 11 пациентов были выявлены нарушения протокола исследования и они были исключены из выборки для анализа «в соответствии с протоколом» после завершения исследования.

Остальные 223 пациента выполнили все процедуры в рамках исследования без существенных отклонений от протокола (выборка для анализа «в соответствии с протоколом»).

Статистический анализ. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ R версии 3.3. Первичную конечную точку анализировали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с 95% и 90% доверительными интервалами.

С помощью непараметрического дисперсионного анализа Фридмана и критерия Манна–Уитни для сравнений во время каждого визита анализировали следующие вторичные конечные точки эффективности:

- динамика функциональных оценок пациентов;
- изменение исходных оценок боли в покое и при движении;
- изменение объема движений.

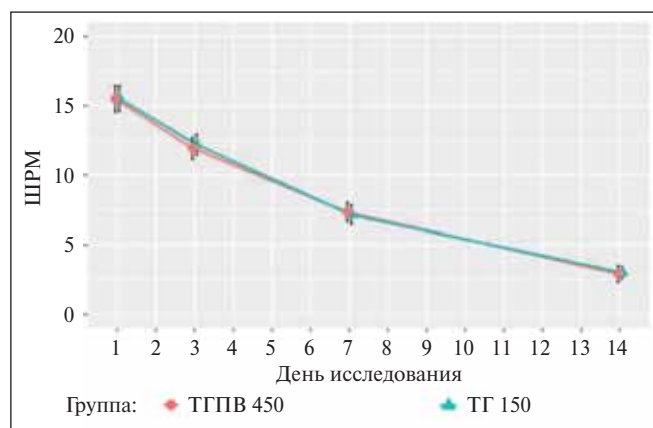


Рис. 2. Диаграмма изменений средних значений оценок по ШРМ по визитам и терапевтическим группам

Fig. 2. Diagram of changes in mean values of RMQ scores by visits and treatment groups

Шкала общего впечатления пациента об изменениях своего состояния сравнивалась по визитам с помощью точного критерия Фишера.

Непараметрический критерий Уилкоксона использовали для анализа следующих конечных точек:

- время до начала уменьшения симптомов;
- общее количество принятого препарата для дополнительного обезболивания (диклофенака) в таблетках.

Средние значения непрерывных переменных для лабораторных показателей оценивали методом дисперсионного анализа во время каждого визита.

Общую динамику показателей жизненно важных функций оценивали методом дисперсионного анализа с возможностью оценки повторных измерений.

Отклонения лабораторных показателей и результатов электрокардиографии в 12 отведениях были сведены в таблицы для каждого визита и сравнены между группами с помощью точного критерия Фишера.

Число НЯ и их характеристики (степень тяжести, серьезность, предпринятые меры, исход и связь с исследуемым препаратом) представлены в таблицах по частоте. Для сравнения значений между группами использовали точный критерий Фишера.

Все статистические анализы были двусторонними, уровень значимости α равен 5%.

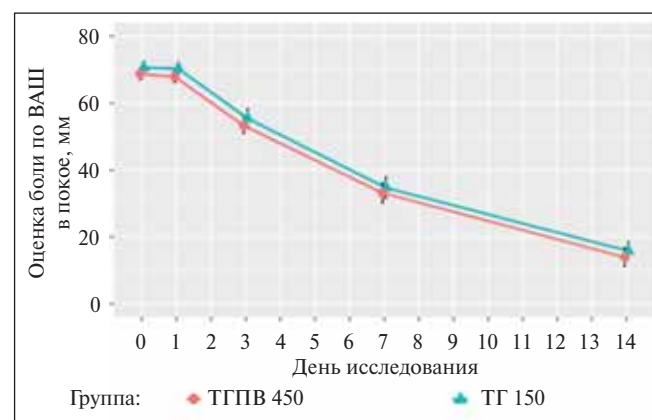


Рис. 3. Оценка боли по ВАШ в покое во время каждого визита

Fig. 3. VAS pain score at rest during each visit

Результаты. Оценка эффективности. Первичная оценка эффективности лечения, определяемая как процентное изменение исходной степени функциональных нарушений по ШРМ через 14 дней, представлена в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, выявлено статистически значимое улучшение состояния пациентов в обеих группах в виде снижения показателей по ШРМ в ходе лечения ($p < 0,001$). Не найдено существенных различий эффективности лечения между группами: среднее изменение оценки по ШРМ через 14 дней лечения составило $-80,5 \pm 18,19\%$ в группе ТГПВ 450 и $-78,9 \pm 15,79\%$ в группе ТГ 150.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, между группами не наблюдалось существенных различий эффективности лечения, оцениваемой по ШРМ, в период всего исследования. Оценка вторичных исходов, а именно – процентных изменений исходной степени функциональных нарушений, через 3 и 7 дней терапии показала, что среднее процентное изменение оценки по ШРМ через 3 дня составило $-21,9 \pm 17,07\%$ в группе ТГПВ 450 и $-19,9 \pm 15,72\%$ в группе ТГ 150. Через 7 дней лечения изменение оценок также не различалось.

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение боли по ВАШ в покое и при движении на фоне лечения ($p < 0,001$), при этом не наблюдалось каких-либо различий между группами, что отражено на рис. 3 и 4.

Не обнаружено различий между группами в отношении оценки пациентами своего состояния. В конце исследования 74,3% пациентов в группе ТГПВ 450 и 70,9% пациентов в группе ТГ 150 отметили «выраженное улучшение» по шкале общей оценки своего состояния.

Время до начала уменьшения симптомов (в днях) показано в табл. 2. Каких-либо различий между группами не выявлено.

В обеих группах обнаружено значимое увеличение объема движений в поясничном отделе, которое оценива-

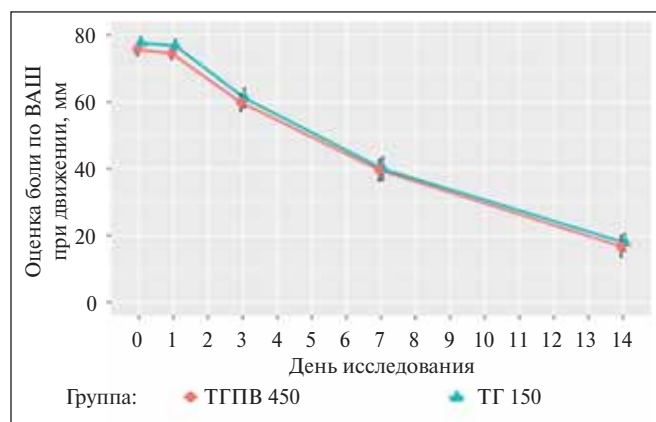


Рис. 4. Оценка боли по ВАШ

при движении во время каждого визита

Fig. 4. VAS pain score during movements at each visit

Таблица 2.

Table 2.

Описательная статистика для показателя «время до начала уменьшения симптомов» в каждой группе терапии

Descriptive statistics for «time to the begining of symptom reduction» in each treatment group

Группа	Время до начала уменьшения симптомов, дни					
	среднее	СО	медиана	минимум	максимум	диапазон
ТГПВ 450 (n=107)	5,00	2,10	5,00	1,00	11,0	10,0
ТГ 150 (n=109)	5,00	2,50	5,00	1,00	12,0	11,0

лось по расстоянию от кончиков пальцев до пола при попытке достать пол; при этом не обнаружено каких-либо различий между группами, что отражено на рис. 5.

Не обнаружено различий между группами в отношении потребности принять НПВП (диклофенак) для уменьшения боли: в группе ТГПВ 450 в среднем во время исследования пациенты приняли 15,1 таблетки диклофенака, в группе ТГ 150 было принято в среднем 16,1 таблетки.

Оценка переносимости и безопасности. Сведения о НЯ собирали на протяжении всего периода исследования. В общей сложности было зарегистрировано 44 НЯ у 37 из 239 пациентов, включенных в исследование (табл. 3 и 4).

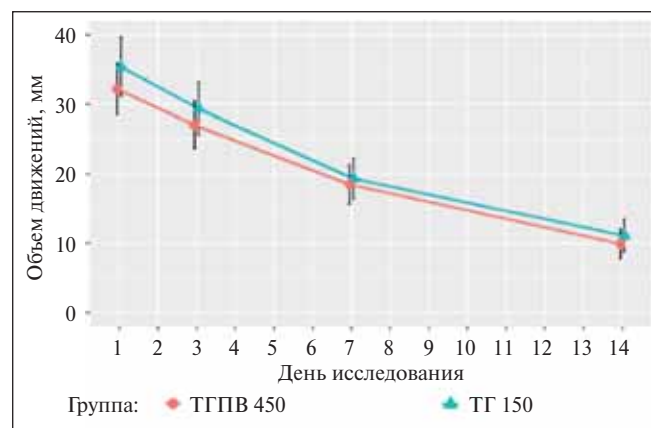


Рис. 5. Средние значения показателя «расстояние от кончиков пальцев до пола» во время каждого визита и в каждой терапевтической группе

Fig. 5. Mean «fingertips to floor distance» during each visit in each treatment group

Таблица 3.

Число пациентов с любыми НЯ, зарегистрированными в ходе исследования, в каждой терапевтической группе, n (%)

Table 3.

Number of patients with any AEs recorded in the study in each treatment group

Любое НЯ	Группа		
	ТГПВ 450	ТГ 150	всего
Нет	103 (86,6)	99 (82,5)	202 (84,5)
Да	16 (13,4)	21 (17,5)	37 (15,5)

В ходе исследования были зарегистрированы 21 НЯ у 16 (13,4%) пациентов в группе ТГПВ 450 и 23 НЯ у 21 (17,5%) пациента в группе ТГ 150. Единственное серьезное НЯ — апоплексия правого яичника, потребовавшая госпитализации, — было зарегистрировано в группе ТГПВ 450 (0,8%). По мнению исследователя, этот случай не был связан с применяемым препаратом.

Семь НЯ у 6 (5,0%) пациентов в группе ТГПВ 450 и 9 НЯ у 8 (6,7%) пациентов в группе ТГ 150 были расценены как связанные с приемом препаратов исследования.

Различий в отношении специфики, степени тяжести или оценки причинно-следственной связи НЯ между

группами выявлено не было. Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. В группе ТГПВ 450 самыми частыми НЯ были головокружение ($n=3$), головная боль ($n=3$) и повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови ($n=4$). Сонливость наблюдалась у трех пациентов в группе ТГ.

Оценка результатов лабораторных исследований не выявила каких-либо клинически значимых изменений, связанных с приемом исследуемых препаратов. Кроме того, оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления и изменений на электрокардиограмме также не показала нарушений, связанных с приемом препаратов исследования.

На основании полученных данных можно заключить, что исследуемый препарат ТГПВ 450 не уступает ТГ 150 мг по показателям безопасности, включая НЯ, по влиянию на показатели жизненно важных функций, результаты общего осмотра и электрокардиографии в 12 отведениях, а также на показатели анализов крови и мочи, определяемые в ходе исследования.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с острой неспецифической БНЧС, принимавших как ТГПВ 450 один раз в сутки, так и ТГ 150 три раза в сутки, в течение 14 дней наблюдались существенное уменьшение боли и улучшение функционального состояния по ШРМ, что согласуется с данными о благоприятном прогнозе заболевания [2–4] и эффективности ТГ при острой неспецифической БНЧС [21–24]. Зарегистрированные в период наблюдения НЯ были относительно редкими, легкими по выраженности, что также отмечено в ранее проведенных исследованиях и свидетельствует о высокой безопасности как ТГ 150, так и ТГПВ 450 [21–24].

Пациентам, принимавшим как ТГПВ 450 один раз в сутки, так и ТГ 150 три раза в сутки, потребовалось относительно небольшое количество НПВП (в среднем 15–16 таблеток диклофенака) в период 14 дней лечения, что согласуется с данными о способности миорелаксантов снижать потребность в НПВП при острой неспецифической БНЧС и тем самым уменьшать риск связанных с приемом НПВП осложнений [21–23].

Результаты проведенного исследования показали отсутствие существенных различий в отношении эффективности и безопасности между ТГПВ 450, принимаемым один раз в сутки, и ТГ 150, принимаемым три раза в сутки. В обеих группах пациентов уста-

Таблица 4. *Распределение зарегистрированных НЯ по степени тяжести и группам терапии, n (%)*

Table 4. *Distribution of registered AEs by severity and treatment groups, n (%)*

НЯ	Степень тяжести	ТГПВ 450	ТГ 150	всего
Аллергическая реакция	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Аллергическая реакция по типу крапивницы	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Апоплексия правого яичника	Тяжелая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Артериальная гипотензия	Легкая	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (1,7)
Брадикардия	Легкая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Гипертонический криз	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Головная боль	Легкая	2 (1,7)	0	2 (0,8)
	Средняя	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Головокружение	Легкая	3 (2,5)	0	3 (1,3)
Дискомфорт в желудке	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
	Средняя	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Изжога	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Изменения биохимических показателей крови	Легкая	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Лейкоцитоз	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Общая слабость	Легкая	0	2 (1,7)	2 (0,8)
Острая респираторная вирусная инфекция	Легкая	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,3)
Повышение уровней ХС и ТГ	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Повышение уровня ГГТФ	Легкая	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Повышение уровня креатинкиназы	Легкая	4 (3,4)	1 (0,8)	5 (2,1)
Повышение уровня АЛТ	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Повышение уровней печеночных трансаминаз	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Рвота	Легкая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Сонливость	Легкая	0	3 (2,5)	3 (1,3)
Сухой кашель	Легкая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Тошнота	Легкая	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,3)

Примечание. ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ГГТФ — гамма-глутамилтрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

новлено существенное значимое улучшение функциональной активности по ШРМ к 14-му дню лечения без каких-либо различий между группами, что соответствовало достижению первичной конечной точки исследования. В обеих группах зарегистрированы существенное значимое снижение боли по ВАШ как в покое, так и при движениях, уменьшение расстояния от кончиков пальцев до пола при попытке достать пол без каких-либо значимых различий между группами, что соответствовало достижению вторичных конечных точек исследования. Также не было различий между группами по таким параметрам, как общая оценка пациентом своего состояния, время начала уменьшения симптомов, частота приема таблеток диклофенака, частота и выраженность НЯ (вторичные конечные точки исследования).

Эмпирические исследования и обзоры литературы, в том числе с метаанализом [27, 28], показали, что приверженность лечению обратно пропорциональна числу приемов препарата в сутки. В метаанализе, опубликованном в 2013 г. [29], оценивалось влияние кратности приемов лекарственного препарата при острых и хронических состояниях на соблюдение пациентами предписанного режима те-

рапии. Среди прочих заболеваний авторы изучали неврологические заболевания и оценивали приверженность лечению при наличии болевого синдрома, определяя и сопутствующий экономический ущерб. Снижение кратности приема препарата внутрь с нескольких раз до одного раза в сутки положительно влияло на приверженность лечению, соблюдение режима и длительности терапии и уменьшало сопутствующий экономический ущерб. Поэтому новая лекарственная форма ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг) может повысить эффективность лечения острой неспецифической боли в спине.

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг), принимаемый один раз в сутки, обладает при острой неспецифической БНЧС статистически не меньшей эффективностью и безопасностью, чем ТГ 150 (Мидокалм®), принимаемый три раза в сутки. Данная новая схема применения может упростить терапию этим препаратом за счет устранения необходимости его многократных приемов, а также повысить приверженность лечению, что будет способствовать повышению его эффективности и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
- 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.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2356–67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. Epub 2018 Mar 21.
- Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1
- National Institute for Health and Care Excellence (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London; 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng5
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514–30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
- Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018 Jan;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2. Epub 2017 Apr 20.
- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–65. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–65. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265 (In Russ.)].
- 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, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
- Чибб 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
- [Chiba L, Zhushupova AS, Likhachev SA, et al. Systematic review of the use of muscle relaxants for pain in the lower back. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100–13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 (In Russ.)].
- Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1996 Apr;329(4):171–8. doi: 10.1002/ardp.19963290402
- Kohnen R. Die humanexperimentelle Untersuchung sedierender Wirkungen von Medikamenten im Zusammenwirken mit Alkohol. *Psychologie*. 1995;21:768–75.
- Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Jul;31(4):137–42. doi: 10.1055/s-2007-979315
- Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014 Jul 11;8:17–22. doi: 10.2174/1874104501408010017. eCollection 2014.
- Ono H, Fukuda H, Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J Pharm Dyn*. 1984 Mar;7(3):171–6. doi: 10.1248/bpb1978.7.171
- Farkas S et al. Pharmacology of tolperisone (Mydocalm) studies on the mechanism of action. Gedeon Richter Ltd., Company report. 1994. RGD: 47012.
- Sakitama K. The effects of centrally acting muscle relaxants on the intrathecal noradrenaline-induced facilitation of the flexor reflex mediated by group II afferent fibers in rats. *Japan J Pharmacol*. 1993 Nov;63(3):369–76. doi: 10.1254/jip.63.369

18. Miyazaki H, Ishibashi M, Takayama H, et al. Studies on drug metabolism by gas chromatograph-mass spectrometer. Proc. 4th Symp. On Drug Metabolism and Action (Sendai, Japan), 1972. P. 154-64. RGD: 9765.
19. Yokoyama T, Fukuda K, Mori S, et al. Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992 Jan;40(1):272-4. doi: 10.1248/cpb.40.272
20. Dalmadi B, Leibinger J, Szebenyi S, et al. Identification of metabolic pathways involved in the biotransformation of tolperisone by human microsomal enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2003 May;31(5):631-6. doi: 10.1124/dmd.31.5.631
21. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
22. Скородец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 (In Russ.)].
23. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
24. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebocontrolled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
25. Committee for Medicinal Products for Human Use Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) 2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf
26. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of Tolperisone hydrochloride 450 mg Prolonged-release tablets (once daily), manufactured by «Gedeon Richter Poland» Co Ltd., Poland with Mydocalm® 150 mg film-coated tablets (three times daily), manufactured by Gedeon Richter Plc., Hungary in subjects with acute nonspecific low back pain Gedeon Richter Ltd., Company report. Study No.: 84158 (2019).
27. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296-310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0
28. Shi L, Hodges M, Yurgin N, Boye KS. Impact of dose frequency on compliance and health outcomes: a literature review (1966–2006). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2007 Apr;7(2):187-202. doi: 10.1586/14737167.7.2.187
29. Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2013 May 20;7:419-34. doi: 10.2147/PPA.S44646. Print 2013.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.09.2021/15.10.2021/20.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

Богданов Э.И. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Ласков В.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2870-4547>

Макаров Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-5770-0599>

Пизова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Салина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-8945-2120>

Чефранова Ж.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>

Чичановская Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>

Влияние продолжительности сна на риск развития сахарного диабета 2-го типа в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические исследования)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Щербакова Л.В.¹, Трипельгорн А.Н.¹,
Малютина С.К.¹, Рымар О.Д.¹, Мустафина С.В.¹, Гагулин И.В.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

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

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

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

Цель исследования — изучение влияния продолжительности сна на 16-летний риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа в открытой популяции мужчин 45–64 лет, проживающих в г. Новосибирске.

Пациенты и методы. В 2003–2005 гг. в рамках IV скрининга (проект HAPIEE) обследована репрезентативная выборка мужчин 45–69 лет ($n=781$; средний возраст — $56,48 \pm 0,2$ года, респонс — 61%). Проведено стандартное клинико-эпидемиологическое обследование: продолжительность сна оценивалась с помощью шкалы Дженкинса, уровень личностной тревожности (ЛТ) — с помощью шкалы самооценки Спилберга, депрессия, жизненное истощение, враждебность, стресс в семье и на работе — по шкалам MONICA-MOPSY. Социальная поддержка была оценена с помощью шкалы Berkman—Syme. Период наблюдения за когортой составил 16 лет.

Результаты и обсуждение. В изучаемой популяции мужчин 45–64 лет наиболее распространенная продолжительность сна составила 7 ч в сутки (44,7%), на втором месте — 8 ч сна (27,6%), на третьем месте — 6-часовой ночной сон (16,4%). Среди лиц с впервые выявленным СД 2-го типа преобладал 7-часовой сон — 39,2%, 6- и 8-часовой сон — по 25,3% ($\chi^2=7,774$; $df=5$; $p>0,05$). У мужчин с продолжительностью ночного сна 5–6 ч, в сравнении с мужчинами, спящими 7–8 ч в сутки, 16-летний риск развития СД в 45–64 года увеличивается в 1,72 раза (95% ДИ 1,066–2,776; $p<0,05$), а в 45–54 года — в 1,86 раза (95% ДИ 1,089–3,927; $p<0,05$). В Кокс-пропорциональной многофакторной модели независимое влияние на риск развития СД оказали: 5–6-часовой ночной сон: отношение риска (hazard ratio, HR) 1,561 (95% ДИ 1,063–2,83; $p<0,001$), депрессия (HR 1,767; 95% ДИ 1,058–2,952; $p<0,05$), жизненное истощение (HR 1,511; 95% ДИ 1,266–2,984; $p<0,05$), а также низкий и средний-1 показатель SNI (HR 1,956; 95% ДИ 1,074–3,560; $p<0,05$).

Заключение. Короткая и очень короткая продолжительность сна может быть определена как важный фактор риска развития СД 2-го типа.

Ключевые слова: продолжительность сна; сахарный диабет 2-го типа; личностная тревожность; депрессия; жизненное истощение; враждебность; социальная поддержка; стресс в семье; стресс на работе; популяция; мужчины.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Влияние продолжительности сна на риск развития сахарного диабета 2-го типа в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические исследования). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):23–28. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-23-28

The effect of sleep duration on the risk of diabetes mellitus in an open population of men aged 45–64 years (international epidemiological studies)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Shcherbakova L.V.¹, Tripelgorn A.N.¹,

Malyutina S.K.¹, Ryamar O.D.¹, Mustafina S.V.¹, Gagulin I.V.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center «Research Institute of Cytology and Genetics», Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk;

²Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk

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

Objective: to study the effect of sleep duration on the 16-year risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM) in an open population of men aged 45–64 years living in Novosibirsk.

Patients and methods. In 2003–2005 during the IV screening (HAPIEE project), a representative sample of men aged 45–69 years ($n=781$; mean age — 56.48 ± 0.2 years, response rate — 61%) was examined. A standard clinical and epidemiological examination was carried out: sleep duration was assessed using the Jenkins scale, the level of state-trait anxiety (STA) — using the Spielberger self-assessment scale, depression, life exhaustion, family and workplace stress — with MONICA-MOPSY scales. Social support was assessed with Berkman—Syme Social Network Index. The cohort was followed up for 16 years.

Results and discussion. In the studied population of men aged 45–64 years, the most common sleep duration was 7 hours (44.7%), in second place — 8 hours of sleep (27.6%), in third place — 6 hours of sleep (16.4%). Among people with newly diagnosed DM, 7-hour sleep prevailed — 39.2%, 6- and 8-hour sleep — 25.3% each ($\chi^2=7.774$; $df=5$; $p>0.05$). In men with 5–6 hours of sleep, compared with men sleeping for 7–8 hours,

we found a 1.72-fold increased 16-year risk of developing diabetes (95% CI 1.066–2.776; $p < 0.05$), and in men aged 45–54 years – a 1.868-fold increase (95% CI 1.089–3.927; $p < 0.05$). In the Cox-proportional multivariate model, an independent effect on the diabetes risk was observed for: 5–6 hours of sleep at night: hazard ratio (HR) 1.561 (95% CI 1.063–2.83; $p < 0.001$), depression (HR 1.767; 95% CI 1.058–2.952; $p < 0.05$), life exhaustion (HR 1.511; 95% CI 1.266–2.984; $p < 0.05$), and low and medium–1 SNI (HR 1.956; 95% CI 1.074–3.560; $p < 0.05$). **Conclusion.** Short and very short sleep duration could be defined as a major risk factor of DM.

Keywords: sleep duration; diabetes mellitus; state-trait anxiety; depression; life exhaustion; hostility; social support; family stress; workplace stress; population; men.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. The effect of sleep duration on the risk of diabetes mellitus in an open population of men aged 45–64 years (international epidemiological studies). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):23–28. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-23-28

Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), оценочное число больных сахарным диабетом (СД) составляет около 6% взрослого населения земного шара, к 2025 г. количество больных СД увеличится вдвое, а к 2035 г. оно достигнет 592 млн [1]. Учитывая значительное бремя этого заболевания, необходимо определить модифицируемые факторы образа жизни, связанные с более низким риском развития диабета [2].

Сон – это феномен биологического поведения, который регулируется циркадными, гомеостатическими и нейрорегуляторными процессами [3]. В последние несколько лет субоптимальную продолжительность сна, особенно короткий сон (6 ч) и очень короткий сон (<5 ч), как расстройство, характерное для 24-часового образа жизни современных обществ, все чаще рассматривают в качестве дополнительного поведенческого фактора, отрицательно влияющего на здоровье населения [4]. В нескольких исследованиях сообщалось об U-образной связи между продолжительностью сна и СД 2-го типа [5, 6], но в других исследованиях не было обнаружено равномерной связи [7, 8]. В одном из метаанализов было показано, что с риском развития СД 2-го типа была связана как короткая, так и длительная (>9 ч) продолжительность сна [9].

Исследования также показали, что как недостаточная, так и избыточная продолжительность сна чаще встречаются среди людей с диагностированной депрессией [10], с тревожностью [11], жизненным истощением [12]. Враждебность является независимым фактором риска нарушений сна; кроме того, враждебность может приводить к сокращению его продолжительности [13]. С точки зрения эволюции, высокий уровень социальной поддержки способствует продолжительному качественному сну [14]. Кроме того, качество и продолжительность сна сильно зависят от образа жизни и личного окружения. Полагают, что бессонница и стресс являются неотъемлемой составляющей нашей повседневной жизни, поэтому необходимо изучение их совокупного влияния на риск развития СД [15].

Целью нашего исследования, учитывая неоднозначные данные в отношении риска развития СД в зависимости от продолжительности сна, а также отсутствие подобных длительных исследований, проведенных в России, является изучение влияния продолжительности сна на 16-летний риск развития СД 2-го типа в открытой популяции мужчин 45–64 лет, проживающих в г. Новосибирске.

Пациенты и методы. Результаты исследования были получены на основе обследования репрезентативной выборки мужчин 45–69 лет ($n=781$; средний возраст –

56,48±0,2 года; респонс – 61%), проживающих в Октябрьском районе г. Новосибирска в 2003–2005 гг., в рамках IV скрининга (исследование НАПЕЕ) при поддержке фонда Wellcome Trust (Великобритания) [16].

Всем участникам исследования помимо стандартного клинико-эпидемиологического обследования было проведено психологическое тестирование. Шкалы заполнялись испытуемыми самостоятельно. Уровень личностной тревожности (ЛТ) был оценен с помощью Шкалы самооценки Спилберга [17], депрессия, жизненное истощение, враждебность, стресс в семье и на работе – с помощью шкал MONICA-MOPSY [18]. Продолжительность сна оценивалась с помощью шкалы Дженкина [18]. Социальная поддержка была оценена с помощью теста Berkman–Syme с учетом двух индексов: индекса близких контактов (ICC) и индекса социальных связей (SNI) [19].

Из исследования были исключены 27 мужчин с СД, диагностированным до скрининга или выявленным во время скрининга, а также 29 мужчин из-за некорректно заполненных анкет. В когорту наблюдения были включены 725 мужчин. За 16-летний период наблюдения (с 9 января 2003 г. по 31 декабря 2018 г.) было выявлено 79 впервые возникших случаев СД 2-го типа. Регистрация всех случаев СД 2-го типа проводилась по программе «Регистр сахарного диабета».

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [20]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [21]. Для оценки отношения рисков (hazard ratio, HR) использовалась однофакторная и многофакторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (Cox-regression) [22]. За анализируемый фактор принималось его значение на скрининге, без учета временной динамики. Значимость во всех видах анализа была принята при $p < 0,05$.

Результаты. В изучаемой популяции мужчин 45–64 лет наиболее распространенная продолжительность сна составила 7 ч в сутки (44,7%), на втором месте – 8 ч сна (27,6%), на третьем месте – 6-часовой ночной сон (16,4%; табл. 1).

Среди мужчин с впервые выявленным СД 2-го типа при скрининге наблюдалась тенденция к преобладанию 7-часового сна (39,2%), 6- и 8-часового сна (по 25,3%; $\chi^2=7,774$; $df=5$; $p>0,05$; табл. 2).

Среди мужчин с впервые выявленным СД высокий уровень тревожности составил 61,8% ($\chi^2=3,93$; $df=2$; $p>0,05$), высокий уровень депрессии – 30,2% ($\chi^2=3,432$; $df=1$; $p>0,05$), высокий уровень жизненного истощения –

53,9% ($\chi^2=2,854$; $df=2$; $p>0,05$), высокий уровень враждебности — 41,5% ($\chi^2=1,420$; $df=2$; $p>0,05$), низкий показатель индекса близких контактов — 49,4% ($\chi^2=1,420$; $df=2$; $p>0,05$), низкий показатель индекса социальных связей — 29% ($\chi^2=5,113$; $df=2$; $p>0,05$), высокий уровень стресса в семье — 24,3% ($\chi^2=1,137$; $df=2$; $p>0,05$) и высокий уровень стресса на работе — 17,8% ($\chi^2=0,937$; $df=2$; $p>0,05$; табл. 3).

В табл. 4 представлен 16-летний риск развития СД 2-го типа в зависимости от продолжительности сна. Оказалось, что среди мужчин 45–64 лет с продолжительностью ночного сна 5–6 ч, в сравнении с мужчинами, спящими 7–8 ч в сутки, этот риск увеличивается в 1,72 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,066–2,776] раза ($p<0,05$). Среди мужчин 45–54 лет, тратящих на сон 5–6 ч, в сравнении с мужчинами с продолжительностью ночного сна 7–8 ч, риск развития СД увеличивался в 1,86 раза (95% ДИ 1,089–3,927; $p<0,05$).

Таблица 1. *Распределение продолжительности сна в открытой популяции мужчин 45–64 лет, n (%)*

Table 1. *Distribution of sleep duration in an open population of men aged 45–64 years, n (%)*

Продолжительность сна	Число обследованных
5 ч	35 (4,8)
6 ч	119 (16,4)
7 ч	324 (44,7)
8 ч	200 (27,6)
9 ч	28 (3,9)
10 ч	19 (2,6)
Всего	725 (100)

Таблица 2. *Распределение продолжительности сна среди мужчин в популяции с СД и без него, n (%)*

Table 2. *Distribution of sleep duration in a men population with and without DM, n (%)*

Продолжительность сна	Группа обследованных		
	нет СД	есть СД	всего
5 ч	30 (4,6)	5 (6,3)	35 (4,8)
6 ч	99 (15,3)	20 (25,3)	119 (16,4)
7 ч	293 (45,4)	31 (39,3)	324 (44,7)
8 ч	180 (27,9)	20 (25,3)	200 (27,6)
9 ч	25 (3,9)	3 (3,8)	28 (3,9)
10 ч	19 (2,9)	0	19 (2,6)
Всего	646 (100)	79 (100)	725 (100)
$\chi^2=7,774$; $df=5$; $p>0,05$			

В Кокс-пропорциональной многофакторной модели, где в качестве референсных переменных учитывали низкий и средний уровни психосоциальных факторов, а также 7–8-часовой ночной сон, после стандартизации по возрасту следующие переменные показали свое независимое влия-

Таблица 3. *Распределение психосоциальных факторов среди мужчин в популяции с СД и без него, n (%)*

Table 3. *Distribution of psychosocial factors among men in a population with and without DM, n (%)*

Показатель	Группа обследованных		
	нет СД	есть СД	всего
Уровень тревожности:			
низкий	11 (1,7)	4 (5,1)	15 (2,1)
средний	234 (36,2)	28 (35,4)	262 (36,1)
высокий	401 (62,1)	47 (59,5)	448 (61,8)
$\chi^2=3,93$; $df=2$; $p>0,05$			
Депрессия:			
нет	458 (70,9)	48 (60,8)	506 (69,8)
есть	188 (29,1)	31 (39,2)	219 (30,2)
$\chi^2=3,432$; $df=1$; $p>0,05$			
Жизненное истощение:			
нет	54 (8,4)	7 (8,9)	61 (8,4)
средний уровень	243 (37,6)	30 (38,0)	273 (37,7)
высокий уровень	349 (54,0)	42 (53,1)	391 (53,9)
$\chi^2=2,854$; $df=2$; $p>0,05$			
Враждебность:			
нет	245 (37,9)	32 (40,5)	277 (38,2)
средний уровень	135 (20,9)	12 (15,2)	147 (20,3)
высокий уровень	266 (41,2)	35 (44,3)	301 (41,5)
$\chi^2=1,420$; $df=2$; $p>0,05$			
Показатель ICC:			
низкий	321 (49,7)	37 (46,9)	358 (49,4)
средний	276 (42,7)	34 (43,0)	310 (42,7)
высокий	49 (7,6)	8 (10,1)	57 (7,9)
$\chi^2=0,696$; $df=2$; $p>0,05$			
Показатель SNI:			
низкий	185 (28,6)	25 (31,6)	210 (29,0)
средний-1	323 (50,0)	30 (38,0)	353 (48,7)
средний-2	116 (18,8)	21 (26,6)	137 (18,9)
высокий	22 (3,4)	3 (3,8)	25 (3,4)
$\chi^2=5,113$; $df=2$; $p>0,05$			
Стресс в семье:			
нет	247 (38,2)	34 (43,0)	281 (38,7)
средний уровень	243 (37,6)	25 (31,7)	268 (37,0)
высокий уровень	156 (24,2)	20 (25,3)	176 (24,3)
$\chi^2=1,137$; $df=2$; $p>0,05$			
Стресс на работе:			
нет	235 (36,4)	31 (39,3)	266 (36,7)
средний уровень	293 (45,3)	37 (46,8)	330 (45,5)
высокий уровень	118 (18,3)	11 (13,9)	129 (17,8)
$\chi^2=0,937$; $df=2$; $p>0,05$			

ние на риск развития СД: 5–6-часовой ночной сон (HR 1,561; 95% ДИ 1,063–2,83; $p < 0,001$), депрессия (HR 1,767; 95% ДИ 1,058–2,952; $p < 0,05$), жизненное истощение (HR 1,511; 95% ДИ 1,266–2,984; $p < 0,05$), а также низкий и средний-1 показатель индекса социальных связей (HR 1,956; 95% ДИ 1,074–3,560; $p < 0,05$; табл. 5).

Обсуждение. Продолжительность сна зависит от различных культурных, социальных, психологических, поведенческих, патофизиологических факторов, а также от влияния окружающей среды. Изменения в современном обще-

стве, например увеличение количества часов рабочего времени, распространенность сменной работы, круглосуточная доступность товаров потребления и 24-часовая глобальная связь, связаны с постепенным сокращением продолжительности сна [23]. В нашей популяции тратили на сон меньше 7 ч в сутки 1/5 мужчин (21,2%), а среди лиц с впервые возникшим СД – 1/3 мужчин (31,6%). Наши результаты во многом совпадают с данными о продолжительности сна, опубликованными Американской академией медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) и Исследова-

тельским обществом сна (Sleep Research Society, SRS), а также Центром по контролю и профилактике заболеваний. В этом отчете указывалось, что примерно 1/3 взрослого населения США не получает рекомендуемого количества сна. В частности, на вопрос «В среднем сколько часов сна у вас за 24-часовой период?» 28,3% респондентов ответили, что менее 7 ч [24]. М.А. Grandner и соавт. [25] оценили это значение как 39,92%. Согласно данным исследования по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ; средний возраст исследуемых – 50 лет), средняя продолжительность сна составила $7,3 \pm 1,2$ ч. При этом у 22,5% участников длительность сна составила ≤ 6 ч в сутки [26].

Согласно рекомендациям AASM и SRS в отношении продолжительности сна у взрослых людей, ≥ 7 ч сна, вероятно, необходимы для поддержания оптимального здоровья и функционирования [27, 28]. Повторяя эти рекомендации, Американское торакальное общество (American Thoracic Society, ATS) опубликовало заявление о том, что его консенсусная комиссия также предупреждает, что недостаточная продолжительность сна (которую они определяют как ≤ 6 ч), вероятно, связана с плохим состоянием здоровья, включая диабет [29]. В исследованиях разного типа было показано, что нарушение или снижение количества часов сна в сутки способствует развитию непереносимости глюкозы, инсулинорезистентности, снижению острой фазы секреции инсулина на глюкозу, что предрасполагает к развитию СД 2-го типа [30]. Если снижение продолжительности сна кратковременно, то его последствия обратимы, однако если происходит продолжительная хроническая потеря сна (депривация), то такая длительная привычка урезания сна в течение жизни может привести к долгосрочным неблагоприятным последствиям для здоровья [31]. Нако-

Таблица 4. Шестнадцатилетний риск развития СД среди мужчин 45–64 лет (IV скрининг) в зависимости от количества часов ночного сна (однофакторная регрессионная модель Кокса)

Table 4. Sixteen-year risk of DM among 45–64-year-old men (IV screening) depending on the number of hours of sleep at night (Cox univariate regression model)

Возрастная группа, годы	Фактор риска, количество часов сна	Референсная группа, количество часов сна	p	HR (95% ДИ)
45–54	5–6	7–8	0,045	1,868 (1,089–3,927)
55–64	5–6	7–8	0,201	1,609 (0,776–3,339)
45–64	5–6	7–8	0,026	1,720 (1,066–2,776)
45–54	9–10	7–8	0,353	0,387 (0,052–2,866)
55–64	9–10	7–8	0,420	1,816 (0,425–7,755)
45–64	9–10	7–8	0,491	0,664 (0,207–2,128)

Таблица 5. Шестнадцатилетний риск развития СД среди мужчин 45–64 лет (IV скрининг) в зависимости от количества часов ночного сна и психосоциальных ФР (многофакторная регрессионная модель Кокса)

Table 5. Sixteen-year risk of DM among 45–64-year-old men (IV screening) depending on the number of hours of night sleep and psychosocial RF (multivariate Cox regression model)

Показатель	Фактор риска	Референсная группа	p	HR (95% ДИ)
Продолжительность сна	5–6 ч	7–8 ч	0,001	1,561 (1,063–2,830)
Уровень тревожности	Высокий	Средний и низкий	0,088	1,579 (0,934–2,669)
Депрессия	Есть	Нет	0,030	1,767 (1,058–2,952)
Жизненное истощение	Есть	Нет	0,045	1,511 (1,266–2,984)
Враждебность	Есть	Нет	0,418	0,813 (0,492–1,343)
ICC	Низкий	Высокий и средний	0,589	1,182 (0,644–2,171)
SNI	Низкий и средний-1	Высокий и средний-2	0,028	1,956 (1,074–3,560)
Стресс в семье	Есть	Нет	0,147	0,709 (0,445–1,129)
Стресс на работе	Есть	Нет	0,985	1,004 (0,622–1,623)

нец, длительное ограничение сна с одновременным циркадным нарушением ритма сна снижает скорость метаболизма в покое и повышает уровень глюкозы в плазме после приема пищи (из-за недостаточной секреции инсулина) [32]. В нашей популяции мы определили, что 16-летний риск развития СД среди мужчин 45–64 лет, отводящих на сон не более 5–6 ч в сутки, в 1,7 раза, а в группе 45–54 лет – в 1,8 раза выше, чем среди мужчин, спящих 7–8 ч в сутки. Многочисленные данные метаанализов, приведенные в зарубежной литературе, указывают на то, что если продолжительность сна сокращается (например, <5 ч в день – очень короткий сон или <6 ч – короткий сон), то они одинаково прогнозируют развитие СД с относительным риском 1,48 (95% ДИ 1,25–1,76) и 1,18 (95% ДИ 1,10–1,26) соответственно [33].

За последние 20 лет резко возросло число исследований, посвященных психосоциальным коррелятам сна. Большая часть этих исследований были сосредоточены на влиянии на сон психосоциальных факторов, таких как депрессия, тревожность, психологический стресс, – все они связаны с продолжительностью сна и бессонницей [34, 35]. В нашем исследовании 2/3 мужчин с впервые выявленным СД испытывали высокий уровень тревожности, у 1/3 была депрессия, больше половины испытывали высокий уровень жизненного истощения, 2/5 – высокий уровень враждебности, у 1/4 мужчин был высокий уровень стресса в семье, а 1/5 – испытывали высокий уровень стресса на работе. Низкие показатели индекса близких связей среди мужчин с СД наблюдались у половины, а 1/3 были с низким показателем индекса социальных связей. При включении в многофакторный анализ вышеуказанных психосоциальных факторов следующие переменные продемонстрировали независимое влияние на риск развития СД: 5–6-часовой ночной сон (HR 1,56), депрессия (HR 1,76), жизненное истощение

(HR 1,51), а также низкий и средний-1 показатель индекса социальных связей (HR=1,95).

Заключение. В популяции мужчин 45–64 лет наиболее распространенная продолжительность сна составила 7 ч в сутки (44,7%), на втором месте – 8 ч сна (27,6%), на третьем – 6-часовой ночной сон (16,4%). Среди мужчин с впервые выявленным СД 2-го типа наиболее распространен 7-часовой сон (39,2%), а также 6- и 8-часовой сон (по 25,3%). Среди мужчин с впервые выявленным СД высокий уровень тревожности отмечался у 61,8%; депрессии – у 30,2%; высокий уровень жизненного истощения – у 53,9%; высокий уровень враждебности – у 41,5%; низкий показатель индекса близких контактов – у 49,4%; низкий показатель индекса социальных связей – у 29%; высокий уровень стресса в семье – у 24,3% и высокий уровень стресса на работе – у 17,8%. Шестнадцатилетний риск СД при продолжительности ночного сна 5–6 ч среди мужчин 45–64 лет увеличивается в 1,72 раза, а среди мужчин 45–54 лет – в 1,86 раза в сравнении с мужчинами, спящими 7–8 ч в сутки соответственно. В многофакторной модели следующие переменные показали свое независимое влияние на риск развития СД: 5–6-часовой ночной сон (HR 1,561), депрессия (HR 1,767), жизненное истощение (HR 1,511), а также низкий и средний-1 показатель индекса социальных связей (HR 1,956).

Таким образом, короткая (6 ч) и очень короткая (<5 ч) продолжительность сна может быть определена как новый и важный фактор риска развития диабета. Это вызывает особую тревогу, поскольку примерно 1/3 мужчин в изучаемой нами популяции имели продолжительность сна меньше рекомендуемой. Это позволяет сделать вывод о перспективности выбранного направления – выяснения эпидемиологических связей между диабетом и конкретными фенотипами сна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep Duration and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):529–37. doi: 10.2337/dc14-2073
3. Bowden J, Tierney JF, Copas AJ, Burdett S. Quantifying, displaying and accounting for heterogeneity in the meta-analysis of RCTs using standard and generalised Q statistics. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Apr 7;11:41. doi: 10.1186/1471-2288-11-41
4. Xi B, He D, Zhang M, et al. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014 Aug;18(4):293–7. doi: 10.1016/j.smrv.2013.06.001. Epub 2013 Jul 23.
5. Jackson CL, Redline S, Kawachi I, Hu FB. Association between sleep duration and diabetes in black and white adults. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3557–65. doi: 10.2337/dc13-0777. Epub 2013 Sep 11.
6. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):863–7. doi: 10.1001/archinte.165.8.863
7. Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann Epidemiol*. 2009 May;19(5):351–7. doi: 10.1016/j.annepidem.2008.12.001
8. Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care*. 2005 Nov;28(11):2762–7. doi: 10.2337/diacare.28.11.2762
9. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):414–20. doi: 10.2337/dc09-1124. Epub 2009 Nov 12.
10. Van Mill JG, Hoogendijk WJ, Vogelzang N, et al. Insomnia and sleep duration in a large cohort of patients with major depressive disorder and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar;71(3):239–46. doi: 10.4088/JCP.09m05218gry
11. Kalmbach DA, Abelson JL, Arnedt JT, et al. Insomnia symptoms and short sleep predict anxiety and worry in response to stress exposure: a prospective cohort study of medical interns. *Sleep Med*. 2019 Mar;55:40–7. doi: 10.1016/j.sleep.2018.12.001. Epub 2018 Dec 14
12. Krummenacher R, Lukas PS, Biasiutti FD, et al. Independent association of sleep quality, fatigue, and vital exhaustion with platelet count in patients with a previous venous thromboembolic event. *Platelets*. 2009 Dec;20(8):566–74. doi: 10.3109/09537100903295922
13. Grano N, Vahtera J, Virtanen M, et al. Association of Hostility With Sleep Duration and Sleep Disturbances in an Employee Population. *Int J Behav Med*. 2008;15(2):73–80. doi: 10.1080/10705500801929510
14. Kent de Grey RG, Uchino BN, Trettervik R, et al. Social support and sleep: A meta-analysis. *Health Psychol*. 2018 Aug;37(8):787–98. doi: 10.1037/hea0000628. Epub 2018 May 28.

15. Kim HJ, Oh SY, Joo JH, et al. The Relationship between Sleep Duration and Perceived Stress: Findings from the 2017 Community Health Survey in Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 3;16(17):3208. doi: 10.3390/ijerph16173208
16. UCL department of epidemiology and public health central and Eastern Europe research group HAPIEE study. Available from: <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>
17. Spielberger CD. Anxiety as an emotional state. In: Spielberger CD, ed. *Anxiety: current trends in theory and research*. Vol. 1. New York: Academic Press; 1972. P. 24-49.
18. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
19. Berkman LF, Krishna A. Social network epidemiology. In: Berkman LF, Kawachi I, Glymour MM, eds. *Social Epidemiology* (2nd ed.). New York: Oxford University Press; 2015. P. 234-48 (published online). doi: 10.1093/med/9780195377903.003.0007
20. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: ООО «DiaSoftЮП»; 2015. 608 с. [Bjүүл' A, Cjofel' P. SPSS: art processing. Analysis of statistical data and restore hidden patterns: Transl. by German. St. Petersburg: ООО «DiaSoftJuP»; 2002. 608 p. (In Russ.)].
21. 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
22. Cox DR. Regression Models and Life Tables. *J Royal Stat Soc Series B*. 1972;34:187-220.
23. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Sep 19;19(11):110. doi: 10.1007/s11886-017-0916-0
24. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, et al. Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults – United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Feb 19;65(6):137-41. doi: 10.15585/mmwr.mm6506a1
25. Grandner MA, Chakravorty S, Perlis ML, et al. Habitual sleep duration associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. *Sleep Med*. 2014 Jan;15(1):42-50. doi: 10.1016/j.sleep.2013.09.012. Epub 2013 Oct 28.
26. Бочкарев МВ, Коростовцева ЛС, Свиричев ЮВ. Продолжительность и качество сна — есть ли связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями? *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):450-61. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-450-461 [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviriyayev YuV. Sleep duration and quality — is there a link to cardiovascular disease? *Arterial'naya gipertenziya*. 2014;20(5):450-61. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-450-461 (In Russ.)].
27. Hirshkowitz M, Whiton K, Alpert SM, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015 Dec;1(4):233-43. doi: 10.1016/j.sleh.2015.10.004. Epub 2015 Oct 31.
28. Hirshkowitz M, Whiton K, Alpert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015 Mar;1(1):40-3. doi: 10.1016/j.sleh.2014.12.010. Epub 2015 Jan 8.
29. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, et al. An official American Thoracic Society statement: the importance of healthy sleep. Recommendations and future priorities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jun 15;191(12):1450-8. doi: 10.1164/rccm.201504-0767ST
30. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, van Cauter E. Effect of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 May;5(5):253-61. doi: 10.1038/nrendo.2009.23
31. Cohen DA, Wang W, Wyatt JK, et al. Uncovering residual effects of chronic sleep loss on human performance. *Sci Transl Med*. 2010 Jan 13;2(14):14ra3. doi: 10.1126/sci-translmed.3000458
32. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med*. 2012 Apr 11;4(129):129ra43. doi: 10.1126/sci-translmed.3003200
33. Anothaisintawee T, Reutrakul S, van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016 Dec;30:11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002. Epub 2015 Oct 21.
34. Hall MH, Brindle RC, Buysse DJ. Sleep and Cardiovascular Disease: Emerging Opportunities for Psychology. *Am Psychol*. 2018 Nov;73(8):994-1006. doi: 10.1037/amp0000362
35. Gafarov VV, Gagulin IV, Gromova EA, Gafarova AV. Sleep disorders in 45–69-year-old population in Russia/Siberia (Epidemiology study). *Int J Med Med Sci*. 2013;3(6):469-75. Available from: https://www.researchgate.net/publication/274195813_Sleep_disorders_in_45-69-year-old_population_in_RussiaSiberia_Epidemiology_study

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.09.2021/18.10.2021/21.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Гафаров В.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>
 Громова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8313-3893>
 Панов Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-8101-6121>
 Щербакова Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>
 Трипельгорн А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3898-3247>
 Малютина С.К. <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>
 Рымар О.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>
 Мустафина С.В. <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>
 Гагулин И.В. <https://orcid.org/0000-0001-5255-5647>
 Гафарова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Многофакторная модель готовности к вакцинации студентов медицинских вузов в период третьей волны пандемии COVID-19

Малыгин В.Л.¹, Малыгин Я.В.^{1,2}, Искандирова А.С.¹, Пахтусова Е.Е.¹,

Меркурьева Ю.А.¹, Огарев В.В.¹, Худяков А.В.³, Асаян М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²кафедра гуманитарных наук международного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 127473, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр.1; ²Россия, 17997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8

Вакцинация населения является на сегодняшний день важнейшим и решающим мероприятием преодоления охватившей весь мир пандемии COVID-19. Особое значение имеет вакцинирование медицинских работников и студентов медицинских вузов, способных распространять инфекцию среди пациентов.

Цель исследования — изучение отношения к вакцинации студентов медицинских вузов.

Пациенты и методы. В период с 18 по 22 июня 2021 г. проведен анонимный интернет-опрос 364 студентов медицинских и технических вузов. В выборку вошло 135 студентов медицинских вузов с отсутствующим иммунитетом к COVID-19 — не переболевших и не вакцинировавшихся. Проведено сравнение трех вариантов поведенческих стратегий по отношению к вакцинации: отказ от вакцинации, наблюдение за ситуацией, согласие на вакцинацию.

Результаты и обсуждение. Ключевыми факторами, оказывающими влияние на выбор поведенческой стратегии отказа от вакцинации, являются убежденность в том, что инфекция COVID-19 не опасна для людей молодого возраста и что вакцина недостаточно изучена. Готовность к вакцинации связана с отрицанием недостаточной изученности вакцины, убежденностью в ее безопасности и эффективности, страхом заразить близких. Группа наблюдающих за ситуацией студентов характеризуется промежуточным положением по убеждениям в отношении вакцинации.

Заключение. Для повышения готовности к вакцинации необходимы в первую очередь распространение информации об изученности вакцины, ее безопасности (неспособности вызвать тяжелые осложнения, смерть) и эффективности в отношении профилактики инфекции, снижение уровня тревоги по отношению к вакцинированию. Также важно распространение информации об опасности заразить близких и повышение личной ответственности за здоровье своих близких.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; вакцинация; многофакторная модель готовности к вакцинации; студенты-медики.

Контакты: Владимир Леонидович Малыгин; malyginvl@yandex.ru

Для ссылки: Малыгин ВЛ, Малыгин ЯВ, Искандирова АС и др. Многофакторная модель готовности к вакцинации студентов медицинских вузов в период третьей волны пандемии COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):29–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-29-34

Multifactorial model of willingness to get vaccinated in medical students during 3rd wave of COVID-19 pandemic

Malygin V.L.¹, Malygin Ya.V.^{1,2}, Iskandirova A.S.¹, Paktusova E.E.¹, Merkur'yeva Yu.A.¹, Ogarev V.V.¹, Hudjakov A.V.³, Asayan M.A.¹

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

²Department of Humanities, International Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ³8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000, Russia

Vaccination of the population is the most essential and decisive measure in overcoming the COVID-19 pandemic that has involved the whole world. The vaccination of healthcare workers and medical students who can spread the infection among patients is crucial.

Objective: to study the attitude towards vaccination among medical students.

Patients and methods. From 18 to 22 June 2021, an anonymous Internet survey of 364 students of medical and technical universities was conducted. The sample included 135 medical students with no immunity to COVID-19 — who had not been ill or vaccinated. Three variants of behavioral strategies related to vaccination were compared: refusal to vaccinate, observation of the situation, consent to vaccination.

Results and discussion. The key factors influencing the choice of a behavioral strategy for avoiding vaccination are the belief that COVID-19 infection is not dangerous for young people and that the vaccine is not studied enough. The willingness to get vaccinated is associated with denial of insufficient knowledge about the vaccine, belief in its safety and effectiveness, fear of infecting loved ones. The observer student group is characterized by an intermediate position on vaccination beliefs.

Conclusion. To increase the willingness for vaccination, it is necessary, first of all, to spread the information about the vaccine, its safety (inability to cause severe complications, death) and effectiveness in preventing infection, reducing the level of anxiety concerning vaccination. It is also important to spread awareness about the danger of infecting loved ones and increase personal responsibility for the health of their loved ones.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; vaccination; multifactorial model of willingness to get vaccinated; medical students.

Contact: Vladimir Leonidovich Malygin; malyginvl@yandex.ru

For reference: Malygin VL, Malygin YaV, Iskandirova AS, et al. Multifactorial model of willingness to get vaccinated in medical students during 3rd wave of COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):29–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-29-34

Вакцинация населения является на сегодняшний день важнейшим и решающим мероприятием, направленным на преодоление охватившей весь мир пандемии COVID-19. По данным разных исследователей, для достижения коллективного иммунитета доля вакцинированного населения должна составлять от 64 до 75%. Особое значение имеет вакцинирование медицинских работников и студентов медицинских вузов, находящихся на переднем фронте борьбы с эпидемией, а также играющих важную роль в предоставлении рекомендаций по вакцинации различным группам населения. Анализ зарубежных баз данных и отечественной литературы показал, что отношение к вакцинации населения и медицинских работников носит противоречивый характер. Так, опрос 2678 медицинских работников во Франции, франкоязычной Бельгии и Квебеке [1] показал в 48,6% случаев высокое принятие, в 23,0% — умеренное принятие и в 28,4% — наличие сомнений в необходимости вакцинации. Ключевыми факторами в процессе принятия решения были данные об эффективности и безопасности вакцин, а также знание того, что в других странах вакцинация прошла успешно.

В метаанализе [2], основанном на 35 исследованиях (суммарно 76 471 участник), обнаружено, что распространенность колебаний по отношению к вакцинации от COVID-19 во всем мире среди медицинских работников колеблется от 4,3 до 72%. Отмечается озабоченность безопасностью, эффективностью и потенциальными побочными эффектами вакцин в качестве главной причины нерешительности медицинских работников в отношении вакцинации против COVID-19. По данным Американской стоматологической ассоциации (American Dental Association, ADA), только 56% стоматологов готовы вакцинироваться от COVID-19. Из тех, кто не хотел вакцинироваться, 63% сообщили, что вакцинировались бы, если бы это было предписано системой здравоохранения, однако 16,3% от общего числа респондентов не приняли бы вакцину COVID-19, даже если бы это было предписано [3]. Подобные данные приводят и итальянские исследователи [4].

По данным исследований Астраханского медицинского университета, из 78 опрошенных студентов лишь 13 (16,6%) были готовы вакцинироваться [5]. Опрос, проведенный аналитическим бюро GxP News среди 2177 российских врачей (9 июля 2021 г.), выявил, что 37% врачей не готовы вакцинироваться, а 39% не будут советовать делать это близким [6].

Метаанализ 28 национальных репрезентативных выборок выявил, что по мере прогрессирования пандемии процент людей, намеревающихся вакцинироваться, уменьшался, а процент людей, намеревающихся отказаться от вакцинации, увеличивался [7]. Анализ социологических исследований в Российской Федерации также отражает сни-

жение готовности населения делать прививки от коронавируса с 63 до 38% за последний год, что может быть обусловлено притуплением чувства страха перед самой коронавирусной инфекцией [8]. Как справедливо отмечают израильские исследователи [9], неопределенность в отношении вакцины остается препятствием для полной вакцинации населения от высококонтагиозных инфекционных заболеваний. В свою очередь студенты являются группой с наибольшим числом контактов, и часть из них могут быть отнесены к «суперспредерам» (суперраспространителям инфекции, заражающим наибольшее количество людей).

Таким образом, проблема мотивации медицинских работников и студентов-медиков на вакцинацию против COVID-19 является чрезвычайно актуальной в настоящее время — в период третьей волны пандемии.

Целью исследования является изучение отношения к вакцинации студентов медицинских вузов.

Пациенты и методы. В период с 18 по 22 июня 2021 г. проведен анонимный интернет-опрос 364 студентов медицинских (n=331) и технических (n=33) вузов г. Москвы и г. Иваново на предмет их отношения к вакцинации от COVID-19. В выборку вошло 135 студентов медицинских вузов (119 женщины и 16 мужчин) с отсутствующим иммунитетом к COVID-19 — не переболевших и не вакцинировавшихся. Возрастной состав — от 17 до 25 лет, средний возраст — $21,3 \pm 2,4$ года.

Был использован опросник «Восприятие инфекции COVID-19 и отношение к вакцинации от нее», состоящий из 13 пунктов и разработанный Я.В. Малыгиным специально для данного исследования (см. приложение). Убеждения относительно вакцины и COVID-19, а также страхи студентов оценивались при помощи 5-балльной шкалы Ликерта. Степень убеждения, соответствующая top-2 («скорее согласен» или «точно согласен»), оценивалась как согласие с высказыванием. Также применялся «Модифицированный опросник субъективных факторов стресса» В.Л. Малыгина [10], включающий в себя пять шкал: значение общесоциальных проблем; значение бытовых проблем; значение личностных проблем; значение производственных проблем; значение проблем COVID-19. Для анализа была использована только 5-я шкала — «Значение проблем COVID-19», состоящая из четырех вопросов: проблемы, связанные со здоровьем; угроза заражения COVID-19; угроза заражения близких COVID-19; неблагоприятные исходы в случае заражения COVID-19. Студентам был задан вопрос об их планах относительно вакцинации в ближайший месяц. На основании ответов респонденты были разделены на три группы: 1) отказ («не планирую вакцинироваться»); 2) наблюдение за ситуацией («пока наблюдаю за развитием ситуации, чтобы принять решение позже»); 3) согласие («согласусь вак-

цинироваться, если заставят на работе/учебе» и «планирую вакцинироваться добровольно в ближайший месяц»). Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов описательной статистики и уравнения логит-регрессии блока «нелинейное оценивание».

Результаты. Из всех 364 опрошенных студентов 164 (45,1%) переболели COVID-19, не переболели 200 (54,9%) студентов. Не переболели, но вакцинированы 54 (14,8%) опрошенных. Всего вакцинировано на момент обследования 76 (20,1%) вошедших в исследование студентов.

Изучение отношения к вакцинации проводилось на 135 студентах медицинских вузов с отсутствующим иммунитетом к COVID-19 – не переболевших и не вакцинированных. Студенты технических вузов (n=11), участвовавшие в опросе, из дальнейшего исследования были исключены в связи с их малочисленностью. Выборка из 135 студентов была разделена на три подгруппы в соответствии с различными поведенческими стратегиями в отношении вакцинации: 1-я группа – отказывающиеся вакцинироваться (n=63; 46,67%); 2-я группа – занявшие выжидательную позицию наблюдения за ситуацией (колеблющиеся; n=41; 30,37%) и 3-я группа – готовые вакцинироваться самостоятельно или при стимулировании со стороны администрации вуза (согласные; n=31; 22,96%).

Многофакторный анализ, проведенный при помощи уравнения логит-регрессии, позволил выявить ведущие факторы, влияющие на формирование поведенческих стратегий по отношению к вакцинации (табл. 1). Статистический анализ данных проводился с помощью программного комплекса Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США)

Как видно из табл. 1, в 1-й группе («отказ от вакцинации») наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на выбор поведенческой стратегии отказа от вакцинации, являются убежденность в том, что инфекция COVID-19 не опасна для людей возраста респондента (увеличивает относительную вероятность отказа от вакцинации в 4,1 раза) и связанный с этим низкий страх заразиться этой инфекцией (повышение выраженности опасений заразиться COVID-19 на 1 балл по 5-балльной шкале снижает вероят-

Таблица 1.

Table 1.

Влияние разных факторов на относительную вероятность выбора поведенческой стратегии в отношении вакцинации
Influence of various factors on the relative likelihood of choosing a behavioral strategy for vaccination

Фактор	1-я – отказ	Группа 2-я – наблюдение за ситуацией	3-я – согласие	Показатель варьирует в пределах
Мужской пол	2,5 p=0,21	0,2 p=0,046	1,1 p=0,90	1/0*
Возраст	1,1 p=0,70	1 p=0,88	0,8 p=0,21	17–25
Курс	0,9 p=0,44	1 p=0,94	1,4 p=0,20	1–6
Согласие с высказыванием:				
«Вакцина вызывает инфаркт»	1,9 p=0,24	1,6 p=0,39	0,2 p=0,02	1/0
«Вакцина вызывает бесплодие»	2,1 p=0,21	0,4 p=0,15	0,8 p=0,81	1/0
«Вакцина опаснее COVID-19»	1,1 p=0,83	0,3 p=0,048	1,5 p=0,46	1/0
«Вакцина вызывает изменение генома»	2,0 p=0,26	1,2 p=0,83	0,4 p=0,27	1/0
«COVID-19 не очень опасен для моего здоровья»	0,8 p=0,74	1,4 p=0,58	0,9 p=0,94	1/0
«Вакцина вызывает обострение течения хронических заболеваний»	0,8 p=0,70	1,1 p=0,91	1,5 p=0,50	1/0
«COVID-19 не опасен для людей моего возраста»	4,1 p=0,001	0,4 p=0,047	0,4 p=0,049	1/0
«COVID-19 дает более стойкий иммунитет, чем вакцинация»	2,2 p=0,047	1,1 p=0,88	0,3 p=0,047	1/0
«Можно не заболеть»	0,6 p=0,37	1,5 p=0,44	1 p=0,95	1/0
«После вакцинации инфекция COVID-19 протекает тяжелее»	0,8 p=0,81	1,9 p=0,35	0,5 p=0,45	1/0
«Вакцинация слабо защищает от инфекции»	2,6 p=0,71	1,1 p=0,87	0,5 p=0,23	1/0
«Вакцина недостаточно изучена»	4,8 p=0,045	1,6 p=0,55	0,1 p=0,01	1/0
«Можно заразиться от вакцины»	0,8 p=0,63	1,1 p=0,84	0,8 p=0,66	1/0
Знакомые болели	0,5 p=0,37	33,4 p=0,01	0,3 p=0,13	1/0
Страх заразиться COVID-19	0,5 p=0,03	3,1 p=0,001	0,9 p=0,80	1–5
Страх заразить близких	0,9 p=0,65	0,4 p=0,01	2,3 p=0,03	1–5
Страх неблагоприятного исхода	1,3 p=0,35	1,3 p=0,46	0,6 p=0,15	1–5

Примечание. Значение в таблице показывает относительную вероятность (ОВ), отражающую, во сколько раз присутствие фактора увеличивает вероятность выбора поведенческой стратегии. Ячейки с ключевыми факторами отмечены серой заливкой. *1 – «да», 0 – «нет».

ность попадания в группу «отказа» в 5 раз), а также в недостаточной изученности вакцины (ОВ 4,8) и убежденность в том, что вакцина слабо защищает от инфекции (ОВ 2,6).

Принадлежность к группе наблюдающих за ситуацией («колеблющиеся») определяется следующими факторами: женский пол (ОВ 5) и различный опыт перенесения COVID-19 среди близких (ОВ 33,4), страх заразиться COVID-19 (при повышении страха заразиться на один пункт по 5-балльной шкале ОВ увеличивается в 3,1 раза), а также убеждениями, что COVID-19 опаснее вакцины (ОВ 3) и что COVID-19 опасен для людей возраста респондента (ОВ 2,5). При этом отсутствие страха заразить близких позволяет не предпринимать немедленные действия по вакцинации: с повышением опасений заразить близких на один балл из пяти возможных вероятность попадания в группу «колеблющихся» повышается в 2,5 раза. Таким образом, на принадлежность к данной группе влияют осознание опасности COVID-19 для себя и недооценка риска заразить близких.

Таблица 2. Распространенность убеждений относительно вакцинации и COVID-19 среди студентов медицинских вузов, n (%)

Table 2. Prevalence of vaccination and COVID-19 beliefs among medical students, n (%)

Убеждение	1-я — отказ от вакцинации (n=63)	Группа 2-я — колеблющиеся (n=41)	3-я — согласие (n=31)
Вакцина, вполне вероятно, может вызвать инфаркт, инсульт или смерть	32 (50,8)	19 (46,3)	7 (22,6)
Вакцина может привести к бесплодию	31 (49,2)	12 (29,3)	7 (22,6)
Вакцина более опасна, чем болезнь, вызванная COVID-19	19 (30,2)	4 (9,8)	5 (16,1)
Вакцина вызывает изменения генома	16 (25,4)	6 (14,6)	4 (12,9)
Инфекция COVID-19 не так опасна, как об этом говорят	17 (27,0)	8 (19,5)	4 (12,9)
Вакцина обостряет течение хронических заболеваний	44 (69,8)	31 (75,6)	16 (51,6)
Инфекция COVID-19 не сильно опасна для людей моего возраста и пола	41 (65,1)	13 (31,7)	12 (38,7)
Если переболеть COVID-19, это даст более стойкий иммунитет, чем вакцина	33 (52,4)	15 (36,6)	6 (19,4)
Если быть осторожным и иметь крепкий иммунитет, можно не заболеть в течение длительного времени	47 (74,6)	32 (78,0)	21 (67,7)
После вакцинации инфекция COVID-19 переносится тяжелее	15 (23,8)	6 (14,6)	2 (6,5)
Вакцинация от COVID-19 малоэффективна (слабо защищает от инфекции)	46 (73,0)	22 (53,7)	11 (35,5)
Вакцина от COVID-19 недостаточно хорошо изучена	61 (96,8)	41 (100)	22 (71,0)
В результате вакцинации есть существенный риск заразиться COVID-19	39 (61,9)	23 (56,1)	11 (35,5)

Примечание. Полужирным шрифтом выделены ключевые факторы, способствующие попаданию в группу, курсивом — ключевые факторы, снижающие вероятность попадания в группу.

Готовность к вакцинации была связана с отрицанием недостаточной изученности вакцины (ОВ 10), убежденностью в ее безопасности. Так, отрицание того, что вакцинация может вызвать инфаркт, повышает вероятность попадания в эту группу в 5 раз. Также важное значение имеет страх заразить близких — повышение выраженности этих опасений на один пункт (по 5-балльной шкале) повышает вероятность готовности к вакцинации в 2,3 раза. Помимо этого, как и в группе выжидающих («колеблющихся»), на попадание в группу готовых к вакцинации влияет осознание опасности COVID-19, несмотря на молодой возраст респондентов (ОВ 2,5).

Анализ распространенности убеждений по отношению к вакцинации и инфекции COVID-19 выявил следующее (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в группе отказа от вакцинации ключевыми убеждениями, способствующими сохранению настроения на отказ от вакцинации, являются недооценка опасности

вакцины для людей молодого возраста (65,1%) и убеждение в недостаточной изученности вакцины (96,8%). Группа наблюдающих за ситуацией студентов (2-я группа, «колеблющиеся») характеризуется промежуточным положением по убеждениям в отношении вакцинации и COVID-19 между группой отказывающихся и группой согласных на вакцинацию. Среди согласных на вакцинацию, в отличие от других групп, распространена убежденность в безопасности вакцины (способность вызывать инфаркт — 22,6%), отрицание безопасности COVID-19 для людей молодого возраста (38,7%), низкая степень согласия с тезисом о том, что перенесенный COVID-19 дает более стойкий иммунитет, чем вакцина (19,4%), и относительная убежденность в изученности вакцины — ее считают недостаточно изученной 71%.

Обсуждение. Наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на выбор поведенческой стратегии отказа от вакцинации, являются убежденность в том, что COVID-19 не опасен для людей молодого возраста, а вакцина недостаточно изучена. Чаще всего в эту группу попадали молодые люди, знакомые которых не переболели COVID-19. С целью снижения приверженности студентов отказу от вакцинации прежде всего необходима нейтрализация перечисленных убеждений.

Принадлежность к группе наблюдающих за ситуацией (колеблющихся) определяется в первую очередь немодифицируемыми факторами: женский пол и различный опыт перенесения COVID-19 среди близких. Также вероятность попадания в эту группу ассоциирована со страхом зара-

зиться COVID-19 и низкими опасениями заразить близких. Также эта группа, в противоположность отказывающимся от вакцинации, осознает опасность COVID-19 для людей молодого возраста. Группа наблюдающих за ситуацией студентов характеризуется промежуточным положением по убеждениям в отношении вакцинации и COVID-19 между группой отказывающихся и группой согласных на вакцинацию. В то же время сочетание страха инфицирования COVID-19 с недооценкой риска заразить близких, очевидно, определяет поведенческую тактику выжидания. Выраженный страх инфицирования может способствовать «параличу действий» — отказу от принятия какого-либо решения. С целью перехода от поведенческой стратегии наблюдения к стратегии согласия на вакцинацию необходимо переформулирование негативных убеждений по поводу способности вакцины вызывать тяжелые побочные эффекты («Вакцина может вызвать инфаркт, инсульт или смерть»), снижение убежденности в том, что перенесенный COVID-19 дает более стойкий иммунитет, чем вакцинация, убеждение студентов в изученности вакцины, а также повышение ответственности за возможность заражения своих близких.

Готовность к вакцинации связана с отрицанием недостаточной изученности вакцины, убежденностью в ее безопасности, страхом заразить близких. Среди согласных на вакцинацию 77,4% студентов отвергают способность вакцины вызвать инфаркт или инсульт, более 1/3 уверены в достаточной изученности вакцины. В этой группе распространена убежденность в других значимых для попадания в нее характеристиках вакцины: ее эффективности, способности облегчать течение COVID-19, неспособности изменять геном, а также опасности инфекции, неспособности инфекции COVID-19 вызывать более выраженный иммунитет, чем вакцина.

По данным ряда исследований [11–13], ключевыми факторами принятия решения о вакцинации являются дан-

ные об эффективности и безопасности вакцин, рекомендации медицинских работников, знание того, что вакцинация успешно прошла в других странах. Кроме того, отмечается значение личной выгоды, по сравнению с коллективной, среди группы колеблющихся по отношению к вакцинации.

Заключение. Полученные данные позволили разработать многофакторную модель формирования поведенческих стратегий студентов по отношению к вакцинации. Ключевыми факторами, оказывающими влияние на выбор поведенческой стратегии отказа от вакцинации, являются убежденность в том, что вакцина недостаточно исследована, а COVID-19 не опасен для людей молодого возраста. Готовность к вакцинации связана с отрицанием недостаточной изученности вакцины, убежденностью в ее безопасности, осознанием опасности COVID-19 для людей молодого возраста, страхом заразить близких. Группа наблюдающих за ситуацией студентов характеризуется промежуточным положением по убеждениям в отношении вакцинации: между группой отказывающихся и группой согласных на вакцинацию. Обнаруживается сочетание страха инфицирования COVID-19 с недооценкой опасности заразить близких. Выраженный страх инфицирования в сочетании с убежденностью в неизученности вакцины и противоречивыми убеждениями о ее свойствах может способствовать «параличу действий» — отказу от принятия какого-либо решения. Таким образом, исходя из значимости убеждений и их распространенности в разных группах студентов, для повышения готовности к вакцинации необходимо: в первую очередь распространение информации о безопасности вакцины (ее неспособности вызвать тяжелые осложнения, обострять течение хронических заболеваний), ее изученности и эффективности в отношении профилактики инфекции. Также важно распространение информации об опасности инфекции для людей молодого возраста и опасности заразить близких.

Приложение *Восприятие инфекции COVID-19 и отношение к вакцинации от нее (опросник)*

Высказывание	Полностью не согласен	Скорее не согласен	Скорее согласен	Полностью согласен	Затрудняюсь ответить
Вакцина, вполне вероятно, может вызвать инфаркт, инсульт или смерть					
Вакцина может привести к бесплодию					
Вакцина более опасна, чем болезнь, вызванная COVID-19					
Вакцина вызывает изменения генома					
Инфекция COVID-19 не так опасна, как об этом говорят					
Вакцина обостряет течение хронических заболеваний					
Инфекция COVID-19 не сильно опасна для людей моего возраста и пола					
Если переболеть COVID-19, это даст более стойкий иммунитет, чем вакцина					
Если быть осторожным и иметь крепкий иммунитет, можно не заболеть в течение длительного времени					
После вакцинации инфекция COVID-19 переносится тяжелее					
Вакцинация от COVID-19 малоэффективна (слабо защищает от инфекции)					
Вакцина от COVID-19 недостаточно хорошо изучена					
В результате вакцинации есть существенный риск заразиться COVID-19					

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verger P, Scronias D, Dauby N, et al. Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: a survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020. *Euro Surveill.* 2021 Jan;26(3):2002047. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2002047
2. Biswas N, Mustapha T, Khubchandani J, Price JH. The Nature and Extent of COVID-19 Vaccination Hesitancy in Healthcare Workers. *J Community Health.* 2021 Apr 20;1-8. doi: 10.1007/s10900-021-00984-3. Online ahead of print.
3. Mascarenhas AK, Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. Dental students' attitudes and hesitancy toward COVID-19 vaccine. *J Dent Educ.* 2021 Sep;85(9):1504-10. doi: 10.1002/jdd.12632. Epub 2021 Apr 29.
4. Barelo S, Nania T, Dellafiore F, et al. 'Vaccine hesitancy' among university students in Italy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Epidemiol.* 2020 Aug;35(8):781-3. doi: 10.1007/s10654-020-00670-z. Epub 2020 Aug 6.
5. Костина ЛА, Сергеева МА, Кубекова АС. Психологические свойства личности студентов, негативно относящихся к вакцинации от коронавируса (COVID-19). *Мир науки. Педагогика и психология.* 2020;8(5). Доступно по ссылке: <https://mir-nauki.com/PDF/50PSMN520.pdf> [Kostina LA, Sergeeva MA, Kubekova AS. Psychological properties of the personality of students negative to vaccination against coronavirus (COVID-19). *Mir nauki. Pedagogika i psihologiya = World of Science. Pedagogy and psychology.* 2020;8(5). Available from: <https://mir-nauki.com/PDF/50PSMN520.pdf> (In Russ.)].
6. Опрос аналитического бюро GxP News. Доступно по ссылке: <https://gxpnews.net/2021/07/37-vrachej-ne-gotovy-privivatsya-i-drugim-ne-sovetuyut/> [Opros analiticheskogo byuro GxP News [Survey of the analytical bureau GxP News]. Available from: <https://gxpnews.net/2021/07/37-vrachej-ne-gotovy-privivatsya-i-drugim-ne-sovetuyut/> (In Russ.)].
7. Robinson E, Jones A, Lesser I, Daly M. International estimates of intended uptake and refusal of COVID-19 vaccines: A rapid systematic review and meta-analysis of large nationally representative samples. *Vaccine.* 2021 Apr 8;39(15):2024-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.005
8. Вошева НА, Камынина НН, Короткова ЕО, Вошев ДВ. Сравнительный анализ отношения населения к вакцинации от коронавирусной инфекции COVID-19 в зарубежных странах и в России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2021;29(2):220-6. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-2-220-226 [Vosheva NA, Kamynina NN, Korotkova EO, Voshev DV. The comparative analysis of population attitude to vaccination against COVID-19 infection in foreign countries and in Russia. *Problemy social'noj gigieny, zdravooohraneniya i istorii mediciny.* 2021 Mar;29(2):220-6. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-2-220-226 (In Russ.)].
9. Dror A, Eisenbach N, Taiber S, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020 Aug;35(8):775-9. doi: 10.1007/s10654-020-00671-y. Epub 2020 Aug 12.
10. Малыгин ВЛ. Клинико-патофизиологические закономерности развития психических нарушений радиационного генеза и система их терапии: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2000. 436 с. [Malygin VL. *Kliniko-patofiziologicheskie zakonomernosti razvitiya psikhicheskikh narushenij radiacionnogo geneza i sistema ikh terapii: Diss. ... d-ra med. nauk* [Clinical and pathophysiological patterns of development of mental disorders of radiation genesis and the system of their therapy: Dis. ... Dr. med. sciences]. Moscow; 2000. 436 p. (In Russ.)].
11. Cordina M, Lauri M, Lauri J. Attitudes towards COVID-19 vaccination, vaccine hesitancy and intention to take the vaccine. *Pharm Pract (Granada).* 2021 Mar 21;19(1):2317. Available from: <https://www.pharmacypractice.org/journal/index.php/pp/article/view/2317>
12. Freeman D, Loe BS, Yu LM, et al. Effects of different types of written vaccination information on COVID-19 vaccine hesitancy in the UK (OCEANS-III): a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Public Health.* 2021 Jun;6(6):e416-e427. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00096-7
13. Spinewine A, Petein C, Evrard P, et al. Attitudes towards COVID-19 Vaccination among Hospital Staff-Understanding What Matters to Hesitant People. *Vaccines (Basel).* 2021 May 6;9(5):469. doi: 10.3390/vaccines9050469

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.09.2021/10.10.2021/17.10.2021

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.

Малыгин В.Л. <https://orcid.org/0000-0002-0269-7361>

Малыгин Я.В. <https://orcid.org/0000-0003-4633-6872>

Искандирова А.С. <https://orcid.org/0000-0003-1785-916>

Пахтусова Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3749-9576>

Меркурьева Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-5545-6708>

Огарев В.В. <https://orcid.org/0000-0002-6585-0917>

Худяков А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1933-7936>

Асаян М.А. <https://orcid.org/0000-0002-1852-0851>

Когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения и их влияние на послеоперационную реабилитацию нейрохирургических пациентов

Фанталис Д., Преображенская И.С.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Патологические посленаркозные изменения могут определяться типом анестезии, продолжительностью наркоза, соматическим и неврологическим статусом пациента в предоперационном периоде, его возрастом и др.

Цель исследования — оценить выраженность когнитивных (КН), эмоциональных и двигательных нарушений у пациентов, перенесших спинальную операцию.

Пациенты и методы. В клиническом исследовании участвовали 60 пациентов в возрасте 30–74 лет, которым была проведена спинальная операция под общим наркозом. До и через 1 нед, 3 и 6 мес после операции проведены нейропсихологическое тестирование, оценка эмоционального, соматического и неврологического статуса. 30 пациентов прошли курс когнитивного тренинга (основная группа) и 30 пациентов составили группу сравнения.

Результаты и обсуждение. В послеоперационном периоде в обеих группах снизились показатели боли. В основной группе через 3 и 6 мес после операции отмечено улучшение когнитивных функций, эмоционального состояния и качества жизни (КЖ). Включение когнитивного тренинга в программу реабилитации пациентов, перенесших нейрохирургическую спинальную операцию, улучшало когнитивные и двигательные функции, а также КЖ пациентов.

Обсуждаются вопросы диагностики и лечения у нейрохирургических пациентов, позволяющие улучшить результаты реабилитации и КЖ в послеоперационном периоде.

Заключение. Отмечено дополнительное положительное влияние когнитивно-моторного тренинга на регресс болевого синдрома у пациентов после спинальной операции.

Ключевые слова: центральная нервная система; общая анестезия; послеоперационные когнитивные нарушения.

Контакты: Давид Фанталис; doctor.fant@gmail.com

Для ссылки: Фанталис Д, Преображенская ИС. Когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения и их влияние на послеоперационную реабилитацию нейрохирургических пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-35-40

Cognitive, emotional and motor disorders and their impact on the postoperative rehabilitation of neurosurgical patients
Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

Pathological post-anesthetic changes can be determined by the type and duration of anesthesia, the somatic and neurological status of the patient in the preoperative period, age, etc.

Objective: to assess the severity of cognitive (CI), emotional and motor impairments in patients who underwent spinal surgery.

Patients and methods. The clinical study included 60 patients aged 30–74 years who underwent spinal surgery under general anesthesia. The neuropsychological, emotional, somatic, and neurological status were assessed at the baseline and one week, 3, and 6 months after the surgery. Thirty patients underwent a course of cognitive training (main group), and 30 patients were included in a comparison group.

Results and discussion. In the postoperative period, pain indicators decreased in both groups. There was an improvement in cognitive functions, emotional state, and quality of life (QoL) in the main group 3 and 6 months after surgery. The inclusion of cognitive training in the rehabilitation program for patients undergoing neurosurgical spinal surgery improved cognitive and motor functions and the QoL of patients.

Evaluation and treatment of neurosurgical patients are discussed, which are helpful to improve the results of rehabilitation and QoL in the post-operative period.

Conclusion. Additional positive impact of cognitive-motor training for pain regression in patients after spinal surgery was observed.

Keywords: central nervous system; general anesthesia; post-operative cognitive impairment.

Contact: David Fantalis; doctor.fant@gmail.com

For reference: Fantalis D, Preobrazhenskaya IS. Cognitive, emotional and motor disorders and their impact on the postoperative rehabilitation of neurosurgical patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-35-40

Проблема повреждения центральной нервной системы (ЦНС) после оперативных вмешательств под общей анестезией является одной из актуальных в неврологии и анестезиологии [1–3]. Пристальный интерес к ней обусловлен прежде всего высокой частотой осложнений, спорностью вопроса о возможности их предотвращения, банальностью вызвавших их причин и повреждающей способностью. Общая анестезия может быть причиной различных повреждений нервной системы в послеоперационном периоде: развития психопатологических и психотических реакций, делирия, судорожного синдрома, опистотонуса, послеоперационной когнитивной дисфункции [4], нарушения цикла «сон – бодрствование», возникновения расстройств координации, хореоатетоза, инсульта, острой нейросенсорной тугоухости, спастической параплегии, злокачественной гипертермии, летального исхода [5–7]. Предположительно, патологические посленаркозные изменения могут определяться типом анестезии, продолжительностью наркоза, соматическим и неврологическим статусом пациента в предоперационном периоде, возрастом больного и множеством других факторов, значимость которых продолжает обсуждаться [8, 9]. С другой стороны, нельзя сделать вывод, что общая анестезия приводит к какому-то конкретному типу поражения ЦНС. Большинство исследований, посвященных этой проблеме, свидетельствуют о том, что наиболее частыми когнитивными нарушениями (КН) [10,

11] у пациентов, перенесших наркоз, являются снижение памяти, скорости психических процессов, уровня внимания [12, 13]. На состояние познавательных функций оказывают влияние фактически все известные анестетики. Так, в современной литературе имеются данные о негативном влиянии на ЦНС даже среднестатистических доз анестетиков и наркотических анальгетиков [14–16]. Посленаркозные КН часто сочетаются с эмоциональными расстройствами. Несомненно, актуальна проблема развития посленаркозных когнитивных и эмоциональных нарушений в нейрохирургии, где зачастую операции (в том числе операции на спинном мозге, не затрагивающие структуры больших полушарий и ствола головного мозга) [17–19] и сопутствующая им анестезия чрезвычайно длительны и, предположительно, могут оказывать влияние на эффективность послеоперационной реабилитации, повседневную активность и качество жизни (КЖ) пациентов. Таким образом, исследование взаимосвязи длительности и типа анестезии, выраженности послеооперационных КН, их взаимосвязи, а также выявление факторов, которые могут оказывать влияние на степень послеооперационных КН у нейрохирургических пациентов, а также оценка лекарственных и нелекарственных методов их лечения и влияние терапии эмоциональных, когнитивных и поведенческих нарушений на качество реабилитации пациентов, несомненно, чрезвычайно актуальны.

Цель исследования — оценить взаимосвязь когнитивных, двигательных и эмоциональных нарушений и качество реабилитации нейрохирургических пациентов.

Пациенты и методы. Клиническое наблюдение проведено в период с сентября 2018 г. по декабрь 2020 г. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 30 до 74 лет с различной нейрохирургической патологией, которым была запланирована спинальная операция под общим наркозом. Все они находились на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Пациенты были разделены на основную и контрольную группы, по 30 человек в каждой. Все прошли нейропсихологическое тестирование с помощью шкал опросников, оценку эмоционального состояния, соматическое и неврологическое обследование. Обследование проводилось до операции, спустя 1 нед, 3 и 6 мес после операции. Все пациенты получали стандартное медикаментозное лечение. Пациенты основной группы в дополнение получали лечение

Таблица 1. Динамика общего балла КШОПС у пациентов исследуемых групп, $M \pm \sigma$

Table 1. Dynamics of the total MMSE scores in the studied groups, $M \pm \sigma$

Срок обследования	Группа		$U_{\text{эмп}}$	p-value
	основная	контрольная		
До операции	28,70±1,93	28,87±1,48	424	0,69
Через 1 нед	28,47±1,94	28,83±1,15	312	0,03
Через 3 мес	29,20±1,75*	28,80±1,16	197	0,00
Через 6 мес	29,43±1,70	28,50±1,20	372	0,25

Примечание. * — $p < 0,05$

Таблица 2. Динамика КН у пациентов основной группы, $M \pm \sigma$

Table 2. CI dynamics in the main group, $M \pm \sigma$

Показатели	До операции	Через 1 нед	Через 3 мес	Через 6 мес	$F_{\text{эмп}}$	p-value
КШОПС	28,70±1,93	28,47±1,94	29,20±1,75	29,43±1,70	32,86	0,001
12 слов	9,00±4,32	9,03±5,18	14,50±5,34	16,53±5,77	75,97	0,001*
TMP-A	61,87±36,66	65,70±35,63	61,47±33,70	53,77±31,60	35,28	0,001
TMP-B	96,10±79,27	149,73±78,09	125,17±59,27	123,37±56,96	27,79	0,001
MoCA-тест	24,67±3,25	25,17±2,89	25,90±3,07	26,33±3,15	43,54	0,001
HADS	5,90±3,04	7,87±1,81	5,10±2,84	3,30±2,77	71,24	0,001

Примечание. * — $p < 0,05$.

препаратами, уменьшающими выраженность КН, и также прошли курс когнитивного тренинга по методическому пособию. Каждая группа пациентов, участвующая в исследовании, проходила клиническое обследование, что включало в себя сбор анамнеза и жалоб с уточнением основных тенденций в течении заболевания, исследование соматического и неврологического статусов по стандартной методике, нейропсихологическое тестирование с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), теста рисования циферблата часов, методики запоминания 12 слов, теста слезания (Trial Making Test, TMT) – формы А и В, теста «Повторение цифр в прямом и обратном порядке», Батарей тестов лобной дисфункции (БТЛД), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест). Исследование эмоционального статуса проводилось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкал ситуационной (ШСТ) и личностной (ШЛТ) тревожности, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), изучение КЖ – с применением опросника SF-36. Тестирование проводилось 4 раза: до операции, через 1 нед, 3 и 6 мес после операции.

Критерии включения: в исследование включались пациенты с ясным уровнем сознания, без выраженных КН и признаков поражения головного мозга до операции,

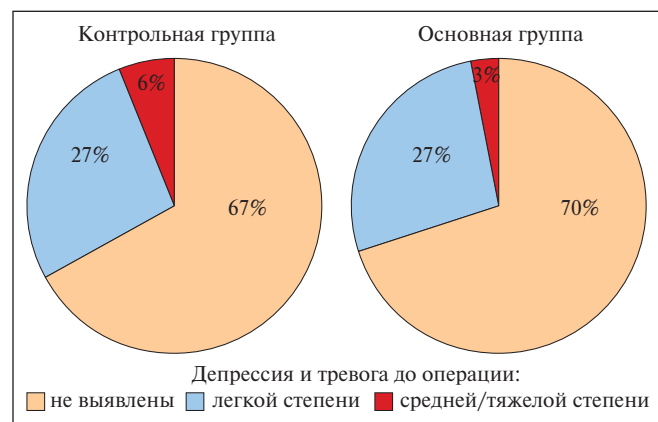


Рис. 1. Показатели тревоги и депрессии согласно данным HADS у пациентов исследуемых групп

Fig. 1. HADS anxiety and depression scores in study participants

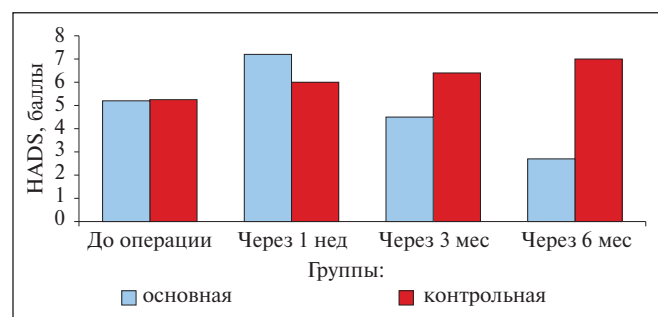


Рис. 2. Динамика показателей HADS у пациентов исследуемых групп

Fig. 2. HADS scores dynamics in study participants

подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии не включения:** в исследование не включались пациенты с тяжелыми, декомпенсированными и нестабильными соматическими заболеваниями или состояниями, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз заболевания; с тяжелым органическим поражением печени и почек; с выраженной сердечно-сосудистой или эндокринной патологией в стадии декомпенсации или не получающие лечения; с аутоиммунными заболеваниями; с эпилепсией; с рассеянным склерозом или другим демиелинизирующим заболеванием; перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения; с церебральными опухолями; с дегенеративными заболеваниями нервной системы; с отсутствием ясного сознания; имеющие очаговую неврологическую симптоматику, свидетельствующую о поражении церебральных структур; с острыми психическими расстройствами; имеющие в анамнезе указания на лекарственную, наркотическую или алкогольную зависимость, а также на постоянное потребление алкоголя, которое может неблагоприятно повлиять на качество исследования в отношении выполнения процедур исследования; беременные или кормящие; получающие терапию основных сопутствующих заболеваний, включая эмоциональные и тревожные расстройства, которая менялась в течение 3 мес, предшествующих включению пациента в исследование; не способные прочесть, понять информированное согласие на участие в исследовании или не подписавшие его; находящиеся в служебной или иной зависимости от лиц, имеющих отношение

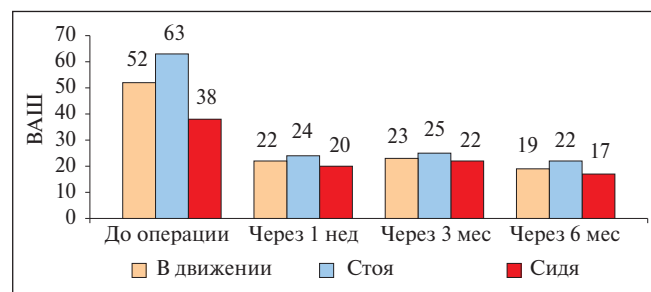


Рис. 3. Динамика болевого синдрома

у включенных в исследование пациентов

Fig. 3. Dynamics of pain syndrome in patients included in the study

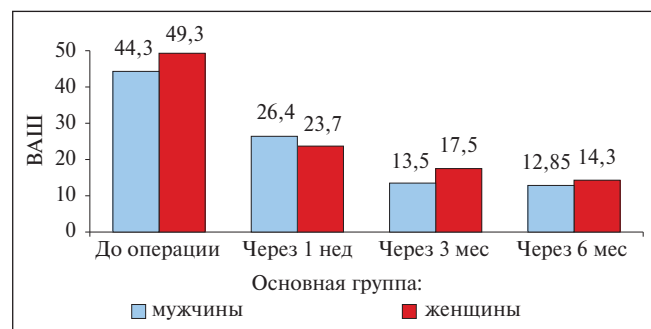


Рис. 4. Динамика болевого синдрома у пациентов основной группы в зависимости от пола

Fig. 4. Dynamics of pain syndrome in patients of the main group depending on gender

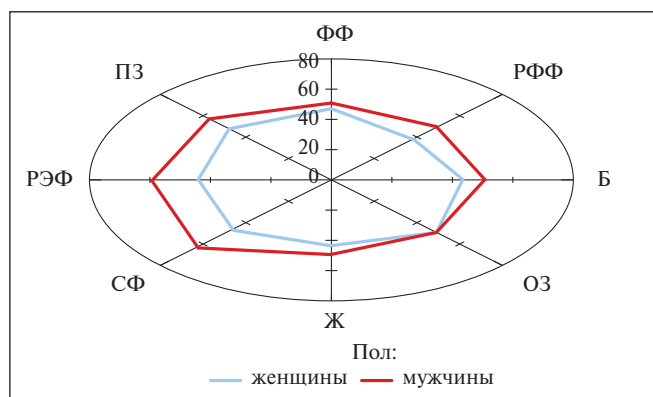


Рис. 5. Оценка влияния возраста исследуемых пациентов на их КЖ при нейрохирургическом вмешательстве. Шкалы опросника SF-36: ФФ – физическое функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; Б – интенсивность боли; ОЗ – общее состояние здоровья; Ж – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье

Fig. 5. Assessment of the influence of the age of the studied patients on their QoL after neurosurgical intervention

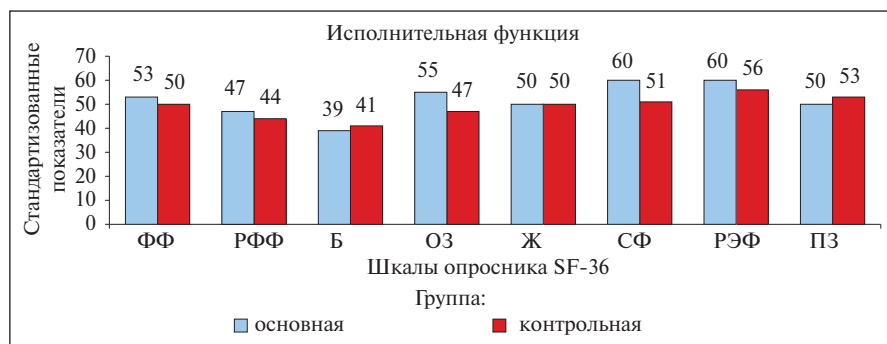


Рис. 6. Пример изменений стандартизованных показателей КЖ по шкалам опросника SF-36 у пациентов при нарушении исполнительных функций

Fig. 6. An example of changes in standardized QoL indicators using the SF-36 questionnaire in patients with impaired executive functions

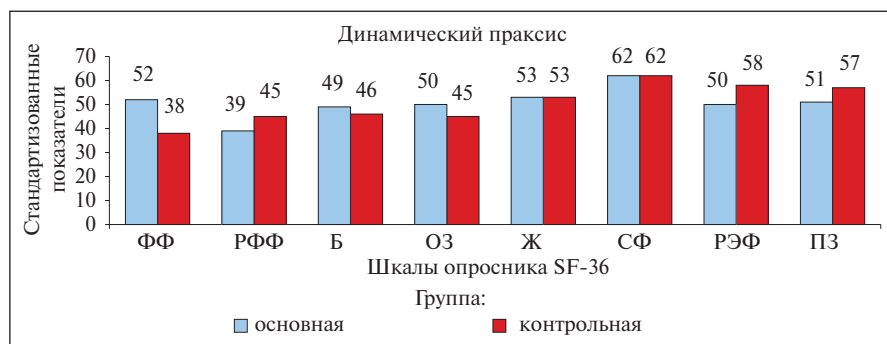


Рис. 7. Пример изменений стандартизованных показателей КЖ по шкалам опросника SF-36 у пациентов при нарушении динамического праксиса

Fig. 7. An example of changes in standardized QoL indicators using SF-36 questionnaire in patients with impaired dynamic praxis

к проведению исследования и заинтересованных в его результатах. **Критерии исключения:** отказ от участия в исследовании и отзыв письменного информированного согласия; выявление в процессе исследования несоответствия критериям включения; решение врача-исследователя прекратить участие пациента в исследовании для его пользы; дефицит зрения и слуха, осложняющий выполнение тестирования.

Статистический анализ. Исследование проводилось как проспективное в параллельных группах [20]. Результаты исследования вносились в индивидуальную регистрационную карту больного и затем в базу данных Microsoft Excel 2016. Распределение данных на нормальность для непрерывных переменных изучали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова [21] с поправкой значимости Лиллиефорса и критерия Шапиро–Уилка [22]. Учитывая отличие распределения данных от нормального, применялись непараметрические методы сравнения выборок. Описательную статистику приводили в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-го; 75-го перцентилей]. В случае сравнения независимых групп для порядковых и непрерывных данных использовали U-критерий Манна–Уитни (U) [23], критерий ранговых сумм Уилкоксона [24] или критерий Краскела–Уоллиса [25]. Для сравнения частот (номинальных данных) использовали критерий χ^2 [26] с поправкой на непрерывность, учитывая небольшое число объектов в группе (до 30–40), при малой частоте объектов в ячейке (<5) – точный критерий Фишера (F) [27].

За уровень статистической значимости принимался показатель $p < 0,05$ (двусторонний критерий). Обработку и графическое представление данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 27, а также программы Microsoft Excel 2016.

Результаты. Проведенный нейропсихологический анализ показал, что в начале исследования все группы пациентов не различались по показателям, все имели легкие КН (табл. 1). Однако послеоперационные показатели спустя 3 и 6 мес свидетельствовали об улучшении когнитивной сферы пациентов основной группы, получающих дополнительное «когнитивное» лечение и тренинг (табл. 2).

Обсуждение. Проведено исследование частоты развития и выраженности эмоциональных расстройств. Наиболее распространенными эмоциональными нарушениями оказались тревожность и депрессия (рис. 1). Отмечено, что у большинства пациентов до операции не было выраженных показателей тревожности и депрессии. По итогам ис-

следования у пациентов из контрольной группы уровень тревожности и депрессии повысился, в основном это проявлялось тревогой и депрессией средней степени тяжести (рис. 2).

Проведены оценка болевых ощущений и неврологический осмотр исследуемых групп пациентов. Исходя из полученных данных, не было выявлено значимых различий в неврологическом статусе пациентов. Все пациенты отмечали боль разной интенсивности (рис. 3). Показано, что у женщин болевые ощущения были выражены сильнее, чем у мужчин (рис. 4). В соответствии с результатами оценки боли, во всех группах пациентов было достигнуто уменьшение болевых ощущений после нейрохирургического лечения.

Выполнена оценка КЖ у исследуемых пациентов с использованием опросника SF-36. Представлены средние стандартизованные показатели КЖ по шкалам опросника SF-36. По большинству шкал опросника SF-36 у женщин отмечались более низкие показатели КЖ по сравнению с мужчинами (рис. 5).

Было показано, что на КЖ влияют эмоциональные расстройства. У пациентов с депрессией были снижены показатели по всем шкалам опросника SF-36 (рис. 6, 7).

Заключение. Наличие четкой программы реабилитации у пациентов, перенесших нейрохирургическую спи-

нальную операцию, выраженно улучшает как показатели восстановления этих пациентов, так и их КЖ. Рекомендации таким пациентам вести правильный образ жизни с соблюдением качества сна, необходимой ежедневной аэробной физической активностью, адекватной фармакотерапией эмоциональных нарушений не являются достаточными для положительной динамики когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов, равно как и для стойкого регресса болевого синдрома.

Когнитивно-моторный тренинг, рекомендованный пациентам в послеоперационном и восстановительном периоде после нейрохирургической спинальной операции, значимо улучшает уровень внимания, памяти и скорости психических процессов у пациентов, а также оказывает значимое независимое действие на уровень тревоги и депрессии пациентов и значимо повышает их КЖ.

Отмечается дополнительное положительное влияние когнитивно-моторного тренинга на качество и длительность регресса болевого синдрома у пациентов. Положительный эффект когнитивно-моторного тренинга на когнитивные функции, тревогу и депрессию и КЖ пациентов, перенесших нейрохирургическую спинальную операцию, прямо взаимосвязан с приверженностью пациентов выполнению тренинга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998 Mar 21;351(9106):857-61. doi: 10.1016/s0140-6736(97)07382-0
- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Mar;47(3):260-6. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x
- Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Jun;17(2):259-72. doi: 10.1016/s1521-6896(03)00005-3
- Захаров ВВ. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал*. 2006;11(2):27-32. [Zakharov VV. All-Russia epidemiological and therapeutic investigation concerning cognitive impairment in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27-32 (In Russ.)].
- Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*. 2006 Jul;53(7):669-77. doi: 10.1007/BF03021625
- Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. Jan-Feb 2004;12(1):7-21.
- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16;354(11):1157-65. doi: 10.1056/NEJMra052321
- Hofacer RD, Deng M, Ward CG, et al. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):695-704. doi: 10.1002/ana.23892. Epub 2013 Jun 5.
- Shu Y, Patel SM, Pac-Soo C, et al. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):360-8. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d960d7
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(1):4-13. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(1):4-13 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. *Неврологический журнал*. 2004;9(1):4-8. [Yakhno NN, Zakharov VV. Mild cognitive impairment in old age. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(1):4-8 (In Russ.)].
- Stratmann G, Sall JW, May LD, et al. Beyond anesthetic properties: the effects of isoflurane on brain cell death, neurogenesis, and long-term neurocognitive function. *Anesth Analg*. 2010 Feb;110(2):431-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181af8015
- Baranov D, Bickler PE, Crosby GJ, et al. Consensus statement: First International Workshop on Anesthetics and Alzheimer's disease. *Anesth Analg*. 2009 May;108(5):1627-30. doi: 10.1213/ane.0b013e318199dc72
- Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):876-82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003
- Wu L, Zhao H, Wang T, et al. Cellular signaling pathways and molecular mechanisms involving inhalational anesthetics-induced organoprotection. *J Anesth*. 2014 Oct;28(5):740-58. doi: 10.1007/s00540-014-1805-y. Epub 2014 Mar 9.
- Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955 Aug 6;269(6884):259-63. doi: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1
- Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007 Sep;107(3):427-36. doi: 10.1097/01.anes.0000278892.62305.9c
- Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):796-804. doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d

19. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1053-61. doi: 10.1542/peds.2011-0351. Epub 2011 Oct 3.
20. LaMorte W. Prospective and Retrospective Cohort Studies. Boston: Boston University College of Public Health; 2013. Retrieved Nov 25, 2013.
21. Daniel WW. Kolmogorov–Smirnov one-sample test. In: Applied Nonparametric Statistics (2nd ed.). Boston: PWS-Kent; 1990. P. 319–30.
22. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality. *Biometrika*. 1965;52(3):591–611.
23. Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Mathem Stat*. 1947;18:50–60.
24. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics*. 1945;(1):80–3.
25. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc*. 1952;47(260):583–621.
26. Nikulin MS. Chi-squared test for normality. In: Proceedings of the International Vilnius Conference on Probability Theory and Mathematical Statistics. 1973.
27. Fisher RA. On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. *J Royal Stat Soc*. 1922;85(1):87–94.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.08.2021/16.10.2021/20.10.2021

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.

Фанталис Д. <https://orcid.org/0000-0002-9193-1219>

Преображенская И.С. <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>

Влияние срока начала физической реабилитации в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (второй этап медицинской реабилитации) на уровень повседневной активности и независимости пациентов

Котов С.В., Кодзокова Л.Х., Исакова Е.В., Котов А.С.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Ишемический инсульт (ИИ) является заболеванием, чаще всего требующим неврологической стационарной помощи, приводящим к повторным госпитализациям и длительной инвалидизации. До настоящего времени нет единой точки зрения на то, в какие сроки после ИИ и в каком объеме следует начинать второй этап медицинской реабилитации.

Целью нашего исследования было сравнение эффективности курса двигательной реабилитации в течение первых 30–90 и 91–180 сут после ИИ.

Пациенты и методы. Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу включены 44 пациента, у которых от момента развития ИИ прошло ≤ 3 мес, во 2-ю группу — 39 пациентов, у которых от момента развития ИИ прошло >3 , но <6 мес. Всем включенным в исследование пациентам были назначены и проводились лечебная физкультура, занятия на тренажерах, роботизированная механотерапия, физиотерапия, массаж, занятия с логопедом, когнитивный тренинг, вторичная медикаментозная профилактика ИИ.

Результаты и обсуждение. У пациентов обеих групп в результате лечения был получен положительный результат, что проявлялось в статистически значимом увеличении мышечной силы, устойчивости, качества и скорости ходьбы. Доля пациентов, достигших независимости (≤ 2 баллов по шкале Рэнкина), до начала курса реабилитации среди пациентов 1-й группы составляла 9,4%, после окончания курса — 40,6%. Во 2-й группе исходно независимых пациентов было больше — 28,6%, после курса реабилитации их доля возросла до 35,7%.

Заключение. Курсы реабилитации эффективны у больных, перенесших ИИ, как в первые 3 мес, так и в период с 4-го по 6-й месяц. Целесообразно проведение второго этапа медицинской реабилитации в более ранние сроки после перенесенного инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт; реабилитация; эффективность.

Контакты: Алексей Сергеевич Котов; alex-013@yandex.ru

Для ссылки: Котов СВ, Кодзокова ЛХ, Исакова ЕВ, Котов АС. Влияние срока начала физической реабилитации в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (второй этап медицинской реабилитации) на уровень повседневной активности и независимости пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):41–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-41-47

Impact of the physical rehabilitation onset time in early recovery period of ischemic stroke (second stage of medical rehabilitation) on the level of daily activity and independence

Kotov S.V., Kodzokova L.H., Isakova E.V., Kotov A.S.
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

Ischemic stroke (IS) is the leading cause of neurological inpatient care, readmission, and long-term disability. Until now, there is no single point of view on when the second stage of medical rehabilitation after an IS should be started and the amount of the rehabilitation activities.

Objective: to compare the effectiveness of the course of motor rehabilitation during the first 30–90 days and 91–180 days after IS.

Patients and methods. The patients were divided into two groups: group 1 included 44 patients in whom ≤ 3 months passed from IS onset, and group 2—39 patients in whom >3 but <6 months have passed since the IS onset. All patients included in the study received physiotherapy exercises, simulator exercises, robotic mechanotherapy, physiotherapy, massage, speech therapy, cognitive training, and secondary IS prevention.

Results and discussion. In both groups patients got a positive treatment result: a significant increase in muscle strength, gait stability, quality, and speed. The number of patients who achieved independence (≤ 2 points on the Rankin scale) before the start of the rehabilitation course among patients of group 1 was 9.4%, after the end of the course — 40.6%. More initially independent patients were included in the group 2 — 28.6%; after a course of rehabilitation, the proportion of independent patients increased to 35.7%.

Conclusion. Rehabilitation courses are effective in patients who have had IS, both in the first three months and in the period from the 4th to the 6th month. It is advisable to conduct the second stage of medical rehabilitation earlier after a stroke.

Keywords: ischemic stroke; rehabilitation; effectiveness.

Contact: Alexey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Kotov SV, Kodzokova LH, Isakova EV, Kotov AS. Impact of the physical rehabilitation onset time in early recovery period of ischemic stroke (second stage of medical rehabilitation) on the level of daily activity and independence. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):41–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-41-47

Ишемический инсульт (ИИ) является заболеванием, чаще всего требующим неврологической стационарной помощи, приводящим к повторным госпитализациям и длительной инвалидизации. Поэтому раннее начало реабилитационных мероприятий, включая физические методы, играет важную роль в функциональном восстановлении и предотвращении осложнений, вызванных обездвиженностью. Как показали многочисленные исследования, физическая реабилитация, включающая различные подходы, эффективна для восстановления функций и снижения зависимости.

В соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2012 №1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» реабилитация больных, перенесших ИИ, осуществляется в три этапа [1]. Первый этап предусматривает оказание реабилитационной помощи в остром периоде (первые 28 сут от момента развития ИИ) в блоке реанимации и интенсивной терапии, в палатах ранней реабилитации отделений для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Второй этап медицинской реабилитации предназначен для реабилитационной помощи в ранний восстановительный период в специализированных реабилитационных отделениях, он включает реабилитацию пациентов, нуждающихся в посторонней помощи для осуществления самообслуживания, перемещения и общения (пациенты с оценкой 3–5 баллов по Модифицированной шкале Рэнкина — МШР). Третий этап медицинской реабилитации осуществляется в раннем и позднем восстановительных периодах в амбулаторно-поликлинических условиях.

В результате метаанализов отчетов многочисленных исследований было показано, что физическая реабилитация более эффективна, чем обычный уход или когнитивный контроль для улучшения двигательных функций. Продemonстрировано значительное различие лечебного эффекта в зависимости от длительности занятий: показано, что нагрузка продолжительностью от 30 до 60 мин пять-семь дней в неделю давала наибольший результат. Также было отмечено значительное преимущество при более коротком временном интервале от момента ИИ до начала физической реабилитации [2, 3]. Современные рекомендации по реабилитации после ИИ неоднозначны и не дают четких рекомендаций по срокам начала, объемам и оптимальному дозированию реабилитационных методов [4, 5].

Если оказание реабилитационной помощи в остром периоде ИИ начинается с первых часов пребывания в специализированном стационаре, то вопросы начала второго этапа реабилитации (а в ней нуждаются более трети больных с ИИ после выписки из стационара) остаются неопределенными. Во многих случаях родственники пациента, врачи первичного амбулаторно-поликлинического звена безосновательно откладывают сроки направления пациентов на второй этап реабилитации в условиях

реабилитационного стационара, устраивая пациенту «каникулы» между первым и вторым этапами реабилитации. Поэтому важно выяснить, насколько такая задержка скажется на эффективности восстановления нарушенных функций.

Целью нашего исследования было сравнение эффективности курса двигательной реабилитации, проводимого перенесшим ИИ пациентам в течение первых 30–90 сут (1–3 мес) и 91–180 сут (4–6 мес) после ИИ.

Пациенты и методы. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом при Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МНИКИ) им. М.Ф. Владимирского (протокол № 6 от 15.06.2017), оно носило открытый проспективный наблюдательный характер и проведено на базе неврологического отделения МНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Обследованы 83 человека в возрасте от 45 до 77 лет в раннем восстановительном периоде ИИ. Все пациенты перед госпитализацией для планового реабилитационного лечения в условиях МНИКИ ранее получали курсы реабилитационной помощи в остром периоде (первые 28 сут от момента развития ИИ, первый этап медицинской реабилитации) в блоке реанимации и интенсивной терапии, в палатах ранней реабилитации отделений для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Все включенные в исследование пациенты получали реабилитационную помощь: занятия лечебной физкультурой и на реабилитационных тренажерах, роботизированную механотерапию, физиотерапию (магнитотерапия), массаж, занятия с логопедом, когнитивный тренинг, лекарственную терапию, направленную на вторичную профилактику ИИ (антиагрегантную, при наличии показаний — антигипертензивную, гиполипидемическую). Для оценки мышечной силы в нижних конечностях использовали шестибалльную шкалу оценки мышечной силы (ШОМС; Medical Research Council Scale). Состояние тонуса мышц оценивали по Модифицированной шкале Эшворта (МШЭ; Modified Ashworth Scale). Для оценки устойчивости использовали шкалу равновесия Берга (ШРБ; Berg Balance Scale). Для оценки сохранности функции ходьбы использовали Индекс ходьбы Хаузера (ИХХ; Hauser Ambulation Index), скорости ходьбы — 10-метровый тест ходьбы (10-MTX). Функциональную активность больных оценивали по МШР, повседневную активность — по индексу Бартел (ИБ).

Протокол исследования предусматривал наблюдение за пациентом в течение 14 дней, включал два визита: визит 1 — до начала курса реабилитации (день 0); визит 2 — на 14-й день, после окончания курса реабилитации (день 14).

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты мужского и женского пола, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании;

- 2) перенесенный ИИ в срок от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период ИИ);
- 3) возраст пациентов старше 18 и младше 80 лет;
- 4) наличие спастического гемипареза (или монопареза ноги) со снижением силы не более чем до 3 баллов.

Критерии исключения:

- 1) наличие общих противопоказаний для использования роботизированной механотерапии [6];
- 2) геморрагический инсульт в анамнезе, аневризма сосудов головного мозга, аорты;
- 3) критический стеноз магистральных сосудов головы ($\geq 70\%$ диаметра просвета);
- 4) низкий уровень мотивации к участию в реабилитационных тренировках.

В зависимости от срока, прошедшего от развития ИИ, пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу включены 44 пациента, у которых от момента развития ИИ до начала курса нейрореабилитации прошло ≤ 3 мес, во 2-ю группу — 39 пациентов, у которых от момента развития ИИ прошло >3 , но <6 мес. Пациенты обеих групп получали раннюю реабилитацию в условиях сосудистых отделений для больных с инсультом, далее — реабилитационную помощь на амбулаторно-поликлиническом уровне.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ StatPlus Pro 7.3.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые — в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино—Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для зависимых выборок, для сравнения двух независимых выборок — критерий Манна—Уитни. Для сравнения категориальных переменных зависимых выборок использовали критерий χ^2 МакНемара. Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты. На момент включения в исследование пациенты 1-й и 2-й групп не различались по возрасту, силе мышц паретичных конечностей, также не было отличий в отношении функции ходьбы, устойчивости, уровня независимости. Мышечный тонус у пациентов 2-й группы в среднем был незначительно выше. Большой показатель уровня повседневной активности в 1-й группе был обусловлен, с одной стороны, отбором пациентов с определенным уровнем самообслуживания, необходи-

мым для пребывания в стационаре, с другой — тем, что недостаточная повседневная активность у пациентов 2-й группы являлась показанием к более активной реабилитации (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, успешно его завершили, в процессе курса восстановительного лечения не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений. Результаты, полученные у пациентов 1-й и 2-й групп после реабилитации, представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, у пациентов обеих групп в результате проведенного курса восстановительного лечения был получен положительный результат, что проявлялось в статистически значимом увеличении мышечной силы, устойчивости, качества и скорости ходьбы. Отметим, что у пациентов 2-й группы после курса лечения, несмотря на увеличение уровня повседневной активности, не было зарегистрировано существенного снижения инвалидизации.

При оценке динамики восстановления нарушенных функций (табл. 3) не было выявлено различий в показателях 1-й и 2-й групп, при этом наиболее значимые изменения были зафиксированы в отношении устойчивости и скорости ходьбы. Поскольку целью реабилитации больных обеих групп было повышение качества жизни путем снижения зависимости от окружающих, была более подробно оценена динамика интегральных показателей — ИБ и МШР.

Улучшение показателя было получено у абсолютного большинства пациентов обеих групп. Как следует из дан-

Таблица 1. *Исходные показатели состояния больных 1-й и 2-й групп*

Table 1. *Baseline characteristics of patients in 1st and 2nd groups*

Показатель	Всего (n=83)	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)
Возраст, годы, $M \pm SD$	63,9 $\pm$ 9,2	63,8 $\pm$ 7,9	63,9 $\pm$ 10,6 ($p=0,722$)
Срок, прошедший от момента ИИ, мес, $M \pm SD$	3,7 $\pm$ 1,3	2,6 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,8 ($p<0,0001$)
ШОМС, баллы	3,0 [0,0; 4,0]	3,0 [0,0; 4,0]	3,0 [0,0; 4,0] ($p=0,923$)
МШЭ, баллы	4,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0] ($p=0,075$)
ШРБ, баллы	41,0 [41,0; 46,0]	41,0 [40,75; 46,0]	41,5 [41,0; 46,0] ($p=0,394$)
ИХХ, баллы	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,75; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0] ($p=0,248$)
10-MTX, с, $M \pm SD$	21,6 $\pm$ 3,5	21,2 $\pm$ 3,4	21,9 $\pm$ 3,7 ($p=0,382$)
МШР, баллы	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0] ($p=0,155$)
ИБ, баллы	75,0 [70,0; 81,25]	82,5 [80,0; 90,0]	75,0 [70,0; 81,25] ($p=0,01$)

Примечание. В табл. 1–3 данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей], если не указано иное. В скобках — значения статистической значимости (p) различий между показателями групп.

ных, приведенных в табл. 4, между группами не было выявлено статистически значимых различий, несмотря на то что достигших улучшения на 10 баллов и более в 1-й группе было почти вдвое больше. Однако при учете зависимых пациентов было установлено, что до начала курса реабилитации число легко зависимых (95 баллов по ИБ) в 1-й группе было 9,4%, после окончания курса — 53,1% (критерий χ^2 МакНемара 4,445; $p=0,035$), т. е. получено увеличение более чем в 5 раз. Во 2-й группе доля легко зависимых исходно составляла 50%, после окончания курса — 53,6% (критерий χ^2 МакНемара 0,034; $p=0,853$); таким образом, оно возросло незначительно.

Таблица 2. Показатели состояния больных 1-й и 2-й групп после курса реабилитации

Table 2. Indicators of the state of patients of the 1st and 2nd groups after the course of rehabilitation

Показатель	Всего (n=83)	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)
ШОМС, баллы	4,0 [4,0; 4,0] ($p<0,0001$)	4,0 [4,0; 4,0] ($p=0,001$)	4,0 [0,0; 4,0] ($p=0,01$)
МШЭ, баллы	3,0 [2,0; 4,0] ($p=0,002$)	3,0 [2,0; 3,0] ($p=0,008$)	4,0 [3,0; 4,0] ($p=0,108$)
ШРБ, баллы	46,0 [45,0; 52,0] ($p<0,0001$)	45,7 [44,3; 51,1] ($p<0,0001$)	46,3 [45,4; 54,0] ($p<0,0001$)
ИХХ, баллы	4,0 [3,0; 4,0] ($p<0,0001$)	4,0 [3,0; 4,0] ($p=0,003$)	4,0 [3,0; 4,0] ($p=0,001$)
10-MTX, с, $M\pm SD$	18,6 $\pm$ 4,5 ($p<0,0001$)	18,1 $\pm$ 4,2 ($p<0,0001$)	19,2 $\pm$ 4,7 ($p<0,0001$)
МШР, баллы	3,0 [2,0; 3,0] ($p<0,0001$)	3,0 [2,0; 3,0] ($p<0,0001$)	3,0 [2,0; 3,0] ($p=0,067$)
ИБ, баллы	80,0 [75,0; 83,75] ($p<0,0001$)	95,0 [80,0; 100,0] ($p<0,0001$)	80,0 [75,0; 83,75] ($p<0,0001$)

Примечание. В скобках указаны значения статистической значимости (p) различий между показателями до и после курса реабилитации.

Таблица 3. Показатели эффективности нейрореабилитации больных в раннем восстановительном периоде инсульта в зависимости от срока начала реабилитации

Table 3. Indicators of the neurorehabilitation effectiveness in the early recovery period of stroke, depending on the rehabilitation onset

Показатели	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)
ШОМС, баллы	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0] ($p=0,514$)
МШЭ, баллы	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0] ($p=0,314$)
ШРБ, баллы	4,9 [4,0; 5,3]	5,16 [4,6; 8] ($p=0,058$)
ИХХ, баллы	0,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0] ($p=0,279$)
10-MTX, с, $M\pm SD$	3,0 $\pm$ 1,4	2,7 $\pm$ 1,3 ($p=0,407$)

Примечание. В скобках указаны значения статистической значимости (p) различий между показателями 1-й и 2-й групп.

При оценке уровня инвалидизации и независимости по данным МШР, несмотря на статистически значимое улучшение в обеих группах, отсутствие изменений было отмечено у 2/3 пациентов 1-й и 6/7 пациентов 2-й группы (табл. 5). Доля пациентов, достигших независимости (≤ 2 балла по МШР), до начала курса реабилитации среди пациентов 1-й группы составляла 9,4%, после окончания курса — 40,6% (критерий χ^2 МакНемара 11,636; $p<0,0001$), т. е. возросло более чем в 4 раза. Во 2-й группе исходно независимых пациентов было больше — 28,6%, после курса реабилитации доля независимых возросла до 35,7% (критерий χ^2 МакНемара 3,846; $p=0,05$) — было получено увеличение менее чем в 1,5 раза.

Обсуждение. Таким образом, в результате исследования эффективности курса физической реабилитации, проводимого в раннем восстановительном периоде у больных, перенесших ИИ, было обнаружено, что как в первые, так и в последующие 3 мес у пациентов отмечались статистически значимые сдвиги мышечной силы, устойчивости, скорости и качества ходьбы. Проведенное исследование было основано на результатах реальной клинической практики, поэтому длительность курса реабилитации была ограничена двумя неделями в соответствии с имеющимися реалиями страховой медицины. Не было получено значительных различий эффективности между группами, хотя результаты у пациентов, получивших курс стационарной реабилитации в первые 3 мес болезни, были выше. Это позволяет говорить о целесообразности проведения стационарного курса восстановительных мероприятий в рамках второго этапа реабилитации в наиболее ранние сроки после перенесенного ИИ.

Инсульт является одной из основных причин смертности населения и ведущей причиной инвалидизации, причем большое значение имеют двигательные расстройства, в частности ограничение способности к независимому передвижению [7, 8]. Возвращение в семью и общество после инсульта во многом зависит от уменьшения моторного дефекта и восстановления двигательных функций. Поэтому правильная оценка имеющихся нарушений и возможность прогнозирования восстановления двигательных функций помогают планированию процесса реабилитации и выбору адекватных сроков, целей и методов.

МШР и ИБ были предложены как инструменты для оценки уровня инвалидизации у пациентов с инсультом на этапах лечения, для предсказания прогноза и оценки восстановления после инсульта [9, 10]. При этом по мере улучшения качества медицинской помощи больным с инсультом, которое ведет к повышению выживаемости, все большее внимание уделяется реабилитации в остром, раннем, позднем восстановительных периодах и спустя год после инсульта.

МШР (7-балльная шкала) используется для оценки степени инвалидизации, независимости пациента и исходов реабилитации, в то время как ИБ оценивает степень активности в десяти областях повседневной жизни. В популяции пациентов с ИИ было показано, что МШР эффективно дифференцирует легкую и среднюю степени инвалидизации в течение первого года после ИИ [11]. По показателям ИБ пациенты достигали плато восстановления в срок от 2 до 5 мес после ИИ, что указывало на максимальные темпы восстановления в течение первых 6 мес реабилитации [12, 13].

Как отметили К.Н. Kong и J. Lee [14], наибольшее восстановление повседневной активности происходило к 3 мес после ИИ, но в отношении одевания, подъема по лестнице, водных процедур, вероятно, требовался более длительный период восстановления. Авторы отметили, что пожилой возраст был отрицательным предиктором функционального восстановления спустя 12 мес после ИИ. По нашим же наблюдениям, раннее проведение реабилитации давало больший эффект в плане динамики повседневной активности, при более позднем проведении такого комплексного курса результаты были скромнее.

Считается, что ранняя мобилизация пациентов в остром периоде ИИ способствует более активному восстановлению нарушенных функций. Под ранней мобилизацией понимается трансфер пациента с постели в прикроватное кресло, причем считается, что это облегчает выздоровление и предотвращает развитие осложнений, хотя данное мнение не является общепризнанным [15]. Несмотря на размещенные в различных руководствах рекомендации ранней мобилизации после ИИ, имеются данные и о неблагоприятных явлениях при подъеме в течение первых 24 ч после ИИ [16–18]. Результаты недавнего мета-анализа [19] показали, что эффективность ранней мобилизации у пациентов с ИИ может быть сомнительной. Хотя было показано, что ранняя мобилизация сокращает сроки пребывания в стационаре, тем не менее это не оказало существенного влияния на показатели функционального восстановления (Шкала инсульта Национального института здоровья — National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS; МШР и ИБ) в течение 3 мес наблюдения. Не было отмечено и уменьшения числа и тяжести осложнений, вызванных иммобилизацией. Авторы пришли к выводу, что наиболее существенным результатом ранней мобилизации была более короткая продолжительность пребывания в стационаре, отметив, что ранняя мобилизация не ассоциировалась с более высоким риском смертности в течение

3 мес, неврологическим ухудшением или повышением риска травматизации при падении.

В остром периоде ИИ наблюдается вариабельность гемодинамических показателей [20], поэтому ранняя мобилизация может негативно влиять на мозговой кровоток и выживание зоны ишемической полутени, что может быть связано с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока [21]. Если в физиологических условиях механизмы ауторегуляции поддерживают относительно стабильный мозговой кровоток, то в остром периоде ИИ они нарушены, и колебания гемодинамических показателей могут напрямую влиять на мозговой кровоток. В раннем восстановительном периоде стабильность гемодинамических показателей позволяет проводить более интенсивные тренировки.

Недавние исследования показали, что в эксперименте на животных физические нагрузки приводили к уменьшению объема зоны инфаркта, меньшему неврологическому дефициту и лучшему восстановлению после экспериментального ИИ. Исследователи связали эти изменения с увеличением синтеза мРНК, белков, ответственных за нейрогенез, синаптогенез и ангиогенез. Решающим фактором для сенсомоторного восстановления после ИИ является состояние перинфарктной зоны (пенумбры); нейропластические изменения в ней наиболее активно начинают протекать в промежутке от 7 до 30 сут после ИИ [22].

Таблица 4.

Оценка динамики повседневной активности по ИБ у больных 1-й и 2-й групп на 14-е сутки исследования
Evaluation of the dynamics of daily activity according to the Barthel index in patients of the 1st and 2nd groups on the 14th day of the study

Показатели	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)	p
Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 10,0]	5,0 [0,0; 15,0]	0,12
M±m	7,34±4,40	5,54±4,58	
Число пациентов с суммой баллов, n (%):			0,212
15	4 (12,5)	3 (10,7)	
10	11 (34,4)	4 (14,3)	
5	13 (40,6)	14 (50,0)	
Без изменений, n (%)	4 (12,5)	7 (25,0)	0,08
Улучшение, n (%)	28 (87,5)	21 (75,0)	

Таблица 5.

Оценка динамики инвалидизации по МШР у больных 1-й и 2-й групп на 14-е сутки исследования
Assessment of the dynamics of disability according to the modified Rankin scale in patients of the 1st and 2nd groups on the 14th day of the study

Показатели	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)	p
Me [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,293
M±m	0,31±0,47	0,14±0,36	
Без изменений, n (%)	22 (68,8)	24 (85,7)	0,102
Улучшение, n (%)	10 (31,2)	4 (14,3)	

A.N. Clarkson и соавт. [23] отметили, что в перинфарктной зоне экспериментального ИИ у мышей в первые дни возникало разлитое ГАМК-опосредованное торможение, оказывающее нейропротективное действие и осуществляемое экстрасинаптическими ГАМК_A-рецепторами. Его подавление стимулировало нейропластические процессы, но J.W. Krakauer и соавт. [24] отметили, что выключение ГАМК-ергического торможения приводило к увеличению гибели нейронов в перинфарктной зоне. Приведенные клинические и экспериментальные данные показывают всю противоречивость взглядов на сроки начала физической реабилитации после ИИ, а также ее эффективность в зависимости от срока начала. По нашим данным, реабилитация в первом триместре раннего восстановительного периода оказывала несколько

ко больший эффект, что, возможно, было обусловлено более активным протеканием нейропластических процессов.

Заключение. В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие об эффективности у перенесших ИИ больных курсов реабилитации, проводимых в раннем восстановительном периоде, причем как в первые, так и в последующие 3 мес. Несмотря на достигнутые в обеих группах статистически значимые положительные сдвиги, результаты были выше у пациентов, получивших курс стационарной реабилитации в первые 3 мес болезни, что позволяет говорить о целесообразности проведения второго этапа медицинской реабилитации в более ранние сроки после перенесенного инсульта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Скворцова ВИ, Шетова ИМ, Какорина ЕП и др. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):5-12. doi: 10.17116/jnevro2018118415-12 [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Results of implementation of a «Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation». *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):5-12. doi: 10.17116/jnevro2018118415-12 (In Russ.)].
- Krumholz HM, Normand SL, Wang Y. Trends in hospitalizations and outcomes for acute cardiovascular disease and stroke, 1999–2011. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):966–75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007787. Epub 2014 Aug 18.
- Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 22;2014(4):CD001920. doi: 10.1002/14651858.CD001920.pub3
- Winstein CJ, Stein J, Arena R, 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. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98–e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098
- Jette AM. The Importance of Dose of a Rehabilitation Intervention. *Phys Ther*. 2017 Nov 1;97(11):1043. doi: 10.1093/ptj/ptz085
- Котов СВ, Исакова ЕВ, Лиждвой ВЮ и др. Роботизированное восстановление функции ходьбы у больных в раннем восстановительном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):73–80. doi: 10.17116/jnevro202012008273 [Kotov SV, Isakova EV, Lijdvoy VYu, et al. Robotic recovery of walking function in patients in the early recovery period of stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):73–80. doi: 10.17116/jnevro202012008273 (In Russ.)].
- Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1228–32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70247-7
- Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*. 2011;377(9778):1693–702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5
- Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):603–12. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1
- Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jul;23(7):1627–36. doi: 10.1185/030077907x210444
- Jang MU, Kang J, Kim BJ, et al. In-Hospital and Post-Discharge Recovery after Acute Ischemic Stroke: a Nationwide Multicenter Stroke Registry-base Study. *J Korean Med Sci*. 2019 Sep 23;34(36):e240. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e240
- Musa KI, Keegan TJ. The change of Barthel Index scores from the time of discharge until 3-month post-discharge among acute stroke patients in Malaysia: A random intercept model. *PLoS One*. 2018 Dec 20;13(12):e0208594. doi: 10.1371/journal.pone.0208594. eCollection 2018.
- Hu L, Liu G. Effects of early rehabilitation nursing on neurological functions and quality of life of patients with ischemic stroke hemiplegia. *Am J Transl Res*. 2021 Apr 15;13(4):3811–8. eCollection 2021.
- Kong KH, Lee J. Temporal recovery of activities of daily living in the first year after ischemic stroke: a prospective study of patients admitted to a rehabilitation unit. *NeuroRehabilitation*. 2014 Jan 1;35(2):221–6. doi: 10.3233/NRE-141110
- Zhang M, Wang Q, Jiang Y, et al. Optimization of Early Mobilization Program for Patients With Acute Ischemic Stroke: An Orthogonal Design. *Front Neurol*. 2021 Apr 12;12:645811. doi: 10.3389/fneur.2021.645811. eCollection 2021.
- Bernhardt J, English C, Johnson L, Cumming TB. Early mobilization after stroke: early adoption but limited evidence. *Stroke*. 2015 Apr;46(4):1141–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007434. Epub 2015 Feb 17.
- Rethnam V, Hayward KS, Bernhardt J, Churilov L. Early Mobilization After Stroke: Do Clinical Practice Guidelines Support Clinicians' Decision-Making? *Front Neurol*. 2021 Feb 5;12:606525. doi: 10.3389/fneur.2021.606525. eCollection 2021.
- Langhorne P, Wu O, Rodgers H, et al. A Very Early Rehabilitation Trial after stroke (AVERT): a Phase III, multicentre, randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017 Sep;21(54):1–120. doi: 10.3310/hta21540
- Xu T, Yu X, Ou S, et al. Efficacy and Safety of Very Early Mobilization in Patients with Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Jul 26;7(1):6550. doi: 10.1038/s41598-017-06871-z
- Cantone M, Lanza G, Puglisi V, et al. Hypertensive Crisis in Acute Cerebrovascular Diseases Presenting at the Emergency Department: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2021 Jan 7;11(1):70. doi: 10.3390/brain-sci11010070

21. Minhas JS, Wang X, Lavados PM, et al; HeadPoST Investigators. Blood pressure variability and outcome in acute ischemic and hemorrhagic stroke: a post hoc analysis of the HeadPoST study. *J Hum Hypertens*. 2019 May;33(5):411-8. doi: 10.1038/s41371-019-0193-z. Epub 2019 Mar 20.
22. Geng X, Wang Q, Lee H, et al. Remote Ischemic Postconditioning vs. Physical Exercise After Stroke: an Alternative Rehabilitation Strategy? *Mol Neurobiol*. 2021 Jul;58(7):3141-57. doi: 10.1007/s12035-021-02329-6. Epub 2021 Feb 24.
23. Clarkson AN, Huang BS, Macisaac SE, et al. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):305-9. doi: 10.1038/nature09511. Epub 2010 Nov 3.
24. Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, Wittenberg GF. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Oct;26(8):923-31. doi: 10.1177/1545968312440745. Epub 2012 Mar 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.09.2021/03.10.2021/08.10.2021

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 last version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The last version of the manuscript has been approved by all the authors.

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Кодзокова Л.Х. <https://orcid.org/0000-0002-8994-0511>

Исакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Котов А.С. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты обсервационного исследования эффективности и переносимости агомелатина

Петелин Д.С.¹, Нийноя И.В.¹, Сорокина О.В.¹, Трошина Д.В.¹, Воскресенская О.Н.¹, Волець Б.А.^{1,2}

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

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Цель исследования — изучение эффективности, безопасности и переносимости агомелатина при смешанном тревожном и депрессивном расстройстве.

Пациенты и методы. Агомелатин был назначен 30 пациентам с диагнозом «смешанное тревожное и депрессивное расстройство» на срок 3 мес. Состояние пациентов оценивалось при помощи батареи психометрических методик (Шкала депрессии Гамильтона, Шкала тревоги Гамильтона, краткая форма опросника качества жизни SF-12v2).

Результаты и обсуждение. Было показано, что агомелатин эффективно редуцирует симптомы как депрессии, так и тревоги, начинает оказывать терапевтический эффект через 1 нед после начала приема, однако наилучший клинический эффект препарат демонстрирует при назначении на срок от 3 мес. Предикторами полной ремиссии на фоне терапии агомелатином в настоящей выборке были: наличие нарушений сна (ранней и средней, но не поздней инсомнии), большая выраженность соматизированной тревоги, наличие жалоб на снижение работоспособности и активности.

Заключение. Исследование показало, что агомелатин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения смешанного тревожного и депрессивного расстройства.

Ключевые слова: смешанное тревожное и депрессивное расстройство; агомелатин; антидепрессанты; депрессия; соматизированная тревога; когнитивная тревога; инсомния.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhome1@yandex.ru

Для ссылки: Петелин ДС, Нийноя ИВ, Сорокина ОВ и др. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты обсервационного исследования эффективности и переносимости агомелатина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):48–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54

Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from a observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine

Petelin D.S.¹, Niinoya I.V.¹, Sorokina O.V.¹, Troshina D.V.¹, Voskresenskaya O.N.¹, Volel B.A.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Mental Health Research Center, Moscow

¹2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

Objective: to study the efficacy, safety and tolerability of agomelatine in mixed anxiety and depressive disorder.

Patients and methods. Agomelatine was administered to 30 patients diagnosed with mixed anxiety and depressive disorder for 3 months. The patients' condition was assessed using a battery of psychometric methods — the Hamilton Depression Scale, the Hamilton Anxiety Scale, and a short form of the SF-12v2 quality of life questionnaire.

Results and discussion. It was shown that agomelatine effectively reduces both symptoms of depression and anxiety, begins to have a therapeutic effect a week after the start of administration, however, the drug shows the best clinical effect when administered for a period of three months or more. The predictors of complete remission on agomelatine therapy in this sample were: the presence of sleep disorders (early and medium, but not late insomnia), a greater severity of somatized anxiety, the presence of complaints of decreased workplace performance and activity.

Conclusion. Our study has shown that agomelatine is an effective, safe and well-tolerated drug in the treatment of mixed anxiety and depressive disorder.

Keywords: mixed anxiety and depressive disorder; agomelatine; antidepressants; depression; somatized anxiety; cognitive anxiety; insomnia.

Contact: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For reference: Petelin DS, Niinoya IV, Sorokina OV, et al. Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from a observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):48–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54

В настоящее время акцент в области исследований, выполненных в парадигме доказательной медицины, смещен на случаи клинически очерченной психической патологии, в то время как проблема доказательной терапии сочетанных субсиндромальных расстройств остается разработанной недостаточно. В связи с этим при лечении пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (СТДР) практикующие врачи оказываются вынуждены принимать решение по аналогии, экстраполируя результаты исследований, выполненных на выборках пациентов с другой нозологией. В доступной литературе удалось выявить лишь одно контролируемое исследование, посвященное психофармакотерапии данного расстройства [1].

Такой подход становится проблематичным в связи с высокой распространенностью СТДР. Так, в США одновременно СТДР страдает до 0,6% всего населения [2], а на территории Российской Федерации данный диагноз устанавливается пациентам с жалобами на тревогу чаще всех других — более чем в 40% случаев [3, 4]. Особенно значимой проблема СТДР становится в условиях общемедицинской и неврологической сети, где накапливаются подобные пациенты [5, 6]. При этом пациенты в общемедицинской сети нуждаются в терапии целого ряда дополнительных симптомов, которые могут быть связаны как с психической, так и с соматоневрологической патологией, выступая в ряде случаев в качестве «маски» психической патологии (боль, инсомния, головокружение, когнитивные нарушения, астения, апатия и т. д.) [7, 8].

Одним из наиболее перспективных препаратов для терапии описанных выше пациентов является агомелатин. Эффективность и безопасность данного препарата у пациентов общемедицинского и неврологического профиля с депрессиями (в том числе тревожными), так же как и при СТДР, была убедительно показана в целом ряде исследований [9–15].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии агомелатином у пациентов со СТДР в клинической практике.

Пациенты и методы. Набор пациентов осуществлялся в психотерапевтическом отделении Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Запланированная выборка включает 30 пациентов. Всем пациентам агомелатин назначается в дозе 25–50 мг однократно вечером.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ (протокол № 05-21).

Критерии включения в программу:

- 1) возраст 18–75 лет;
- 2) диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: «смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F41.2)»;
- 3) применение адекватных медицинских средств контрацепции;
- 4) наличие лабораторных анализов (аспартатамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза), выполненных в течение 1 мес до включения в программу;
- 5) письменное информированное согласие пациента.

Критерии не включения:

1. Суицидальный риск (≥ 2 баллов по пункту 3 шкалы Гамильтона);
- 2) психотические симптомы;
- 3) тяжелая психическая, соматическая или неврологическая патология, препятствующая клинико-психометрическому обследованию пациентов;
- 4) одновременное применение сильных ингибиторов цитохрома CYP1A2 и любых психотропных препаратов.

Длительность периода наблюдения в исследовании составила 3 мес (84 дня); за это время пациентами было совершено шесть визитов (1, 7, 14, 28, 56, 84-й день).

Для оценки выраженности СТДР использовались шкалы Гамильтона для депрессии (HAM-D) и тревоги (HAM-A). Качество жизни оценивали при помощи краткого опросника SF-12v2.

Пациенты начинали исследование, имея на руках результаты общего и биохимического анализа крови. На 84-й день выполнялся повторный общий и биохимический анализ крови.

С учетом наличия в клинической картине как тревожной, так и депрессивной симптоматики ведущее значение при оценке эффективности терапии отводилось достижению ремиссии как по HAM-D, так и по HAM-A. Такие пациенты (HAM-D < 7 , HAM-A < 8) в дальнейшем обозначались как полные ремиттеры, и именно такой исход выступал в качестве зависимой переменной при поиске предикторов¹.

Для корректной оценки эффективности терапии агомелатином в исследование не включались пациенты, проходящие психотерапию или получающие рекомендации по коррекции образа жизни, гигиены сна и т. д.

В исследование было включено 34 пациента, завершили исследование 30 пациентов (88%). Из четырех выбывших пациентов двое сменили место жительства, еще с двумя был потерян контакт.

В выборке отмечалось накопление лиц женского пола — 21 наблюдение (70%). Средний возраст пациентов составил $40,27 \pm 16,2$ года. Также отмечалось накопление лиц с высшим образованием — 17 (57%) наблюдений, значительная часть пациентов работали ($n=19$; 63%). Большая часть пациентов ($n=22$; 73%) состояли в браке на момент включения в исследование.

У 24 (80%) пациентов на момент включения в исследование было выявлено по меньшей мере одно хроническое заболевание. Самым частым диагнозом была гипертоническая болезнь ($n=12$; 40%), у 9 (30%) пациентов отмечался тот или иной хронический болевой синдром, за ними следовали ишемическая болезнь сердца ($n=7$; 23%) и бронхиальная астма ($n=5$; 17%). Также три пациента (10%) страдали от сахарного диабета 2-го типа; в одном наблюдении была зарегистрирована хроническая болезнь почек. Еще у 4 (13%) пациентов отмечались неврологические заболевания: болезнь Паркинсона ($n=2$), фокальная мышечная дистония ($n=1$) и эссенциальный тремор ($n=1$).

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы SPSS Statistics v25. Оценка нормальности рас-

¹Акцент на ремиссии в противовес ответу на терапию отражает современные тенденции в психофармакологии [16].

пределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Статистический материал представлен средними значениями, стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Значимость клинической динамики в процессе терапии оценивали при помощи Т-теста для связанных выборок. Корреляции между результатами опросников оценивались при помощи критерия Спирмена. Установление предикторов эффективности терапии осуществлялось путем логистической регрессии с 95% доверительным интервалом. Уровень значимости в исследовании составлял $p < 0,05$.

Результаты. Общая тяжесть депрессивной симптоматики на момент включения в исследование составила $18,57 \pm 3,8$ балла по HAM-D (депрессия умеренной тяжести). Тяжесть тревожной симптоматики составила на момент включения в исследование $22,4 \pm 5,8$ балла по HAM-A (тревога умеренной выраженности). Соматический и когнитивный компоненты тревоги были сопоставимы — $10,97 \pm 6,6$ и $11,47 \pm 7,2$ соответственно. Общие значения тревоги и депрессии не обнаруживали значимой корреляции ($p = 0,183$). Физический компонент качества жизни по шкале SF-12v2 составил $38,2 \pm 7,3$, а психический — $34,8 \pm 5,6$ (посредственное качество жизни).

При анализе динамики показателей HAM-D (рис. 1) было установлено наличие быстрого антидепрессивного

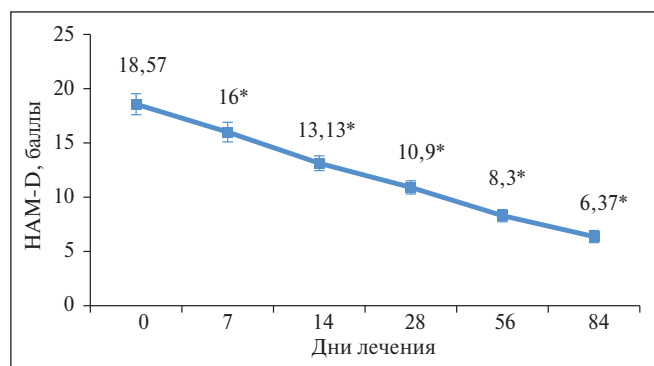


Рис. 1. Динамика депрессивной симптоматики по шкале HAM-D в процессе лечения. $*p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of depressive symptoms assessed by HAM-D scale during treatment. $*p < 0,05$

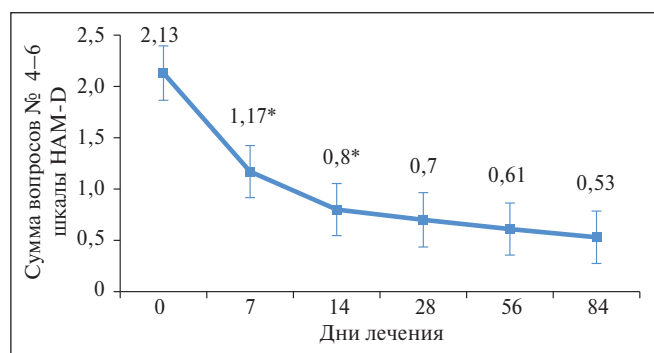


Рис. 2. Динамика нарушений сна по шкале HAM-D (вопросы № 4–6). $*p < 0,05$

Fig. 2. Dynamics of sleep disturbances assessed by HAM-D (questions № 4–6). $*p < 0,05$

действия — спустя неделю терапии произошло статистически значимое снижение среднего балла ($18,57$ против 16 ; $p < 0,05$). При этом улучшение происходило в отношении не только сна (рис. 2), но и других симптомов, таких как работоспособность и активность, а также соматическая тревога и общесоматические симптомы.

В дальнейшем наблюдалось снижение баллов по HAM-D (во время каждого визита регистрировалось статистически значимое изменение по сравнению с предыдущим визитом; $p < 0,05$). На момент завершения исследования среднее значение по выборке составляло $6,37 \pm 2,9$ балла (нет депрессии): всего снижение по HAM-D в исследовании составило 12 баллов. К концу 2-й недели у большинства пациентов антидепрессивный эффект становился развернутым, отмечалось влияние препарата на большую часть депрессивных симптомов: подавленность, тоску, пессимистическое восприятие себя и окружающих и т. д. В дальнейшем антидепрессивный эффект продолжал усиливаться, при этом значимая динамика состояния между визитами не только регистрировалась реитерами, но и отмечалась самими пациентами в беседе. Кроме того, в исследовании было подтверждено наличие у агомелатина умеренного анальгетического действия². Влияние агомелатина на болевую симптоматику развивалось медленнее, чем общее антидепрессивное, однако к концу 1-го месяца терапии многие пациенты сообщали о снижении выраженности головной боли, боли в спине, а также мышечной боли.

При изолированном анализе вопросов HAM-D, касающихся нарушений сна, был выявлен еще более быстрый ответ (рис. 2). В течение 1-й недели лечения отмечалось уменьшение выраженности нарушений сна почти вдвое. К концу 2-й недели выраженность нарушений сна продолжала уменьшаться и была статистически значимо ниже, чем к концу 1-й недели, после чего произошла стабилизация — лишь показатели конца 3-го месяца были статистически значимо ниже, чем показатели 14-го дня лечения. Общее снижение выраженности нарушений сна составило 1,6 балла. При этом влияние агомелатина на различные проявления инсомнии было неоднородным. Значительно лучше отвечали на терапию пациенты с преобладанием ранней и средней инсомнии, по сравнению с поздней инсомнией.

Тревога по HAM-A уже с 1-й недели стала значимо ниже, а при каждом из последующих визитов статистически значимое улучшение продолжалось (рис. 3). Общая динамика баллов за 3 мес составила 16,4. При этом пациенты с соматизированной тревогой быстрее отвечали на терапию, и уже на 1-й неделе отмечалась статистически значимая редукция симптомов. В первую очередь пациенты сообщали об уменьшении таких симптомов, как дискомфорт в грудной клетке, одышка, потливость, чувство напряжения в мышцах, их болезненность. Однако проявления соматизированной тревоги в области желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, запоры, поносы, абдоминальная боль) практически не менялись.

В дальнейшем уменьшение симптомов продолжалось, фактически завершаясь к концу 2-го месяца, а при сравне-

²Алгическая симптоматика не оценивается в HAM-D как отдельная подшкала, однако входит в вопрос № 13 (общесоматические симптомы).

нии результатов 2-го и 3-го месяца статистически значимых различий выявлено не было.

Когнитивный компонент тревоги был единственным из анализируемых показателей, который не изменился статистически значимо в 1-ю неделю лечения. Лишь со 2-й недели пациенты сообщали об уменьшении таких жалоб, как чувство внутреннего напряжения, нервозность, трудности концентрации внимания, озабоченность будущим.

За время лечения была отмечена существенная положительная динамика как физического, так и психического компонента качества жизни по шкале SF-12v2. На момент окончания исследования показатель физического компонента составил $53,4 \pm 8,7$ балла (хорошее качество жизни), а психического — $64,5 \pm 5,2$ балла (очень хорошее качество жизни). Динамика баллов за 3 мес, таким образом, составила 15 и 29 баллов соответственно.

Помимо динамики средних значений, в настоящем исследовании оценивалось также абсолютное число респондеров и ремиттеров (рис. 4).

Терапевтический ответ хотя бы по одной из шкал был зарегистрирован у 90% включенных в исследование пациентов, в то время как у 63% была констатирована полная ремиссия по обоим шкалам.

В дальнейшем был проведен логистический регрессионный анализ с использованием полной ремиссии по обоим шкалам в качестве зависимой переменной (см. таблицу).

Нарушения сна и соматизированная тревога выступали в качестве значимого предиктора наступления полной ремиссии.

При рассмотрении симптомов, рассматриваемых в шкале HAM-D, было установлено, что предикторами полной ремиссии выступают ранняя и средняя, но не поздняя инсомния, снижение работоспособности и активности, соматическая тревога и общесоматические симптомы. Желудочно-кишечная симптоматика в свою очередь выступала в качестве единственного в HAM-D предиктора отсутствия полной ремиссии.

Регрессионный анализ вопросов шкалы HAM-A дал сходные результаты: предикторами развития полной ремиссии были инсомния, соматические мышечные и соматические сенсорные, а также вегетативные жалобы. Желудочно-кишечные симптомы вновь выступали в качестве единственного предиктора ненаступления полной ремиссии.

В настоящем исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость агомелатина. Лишь восемь пациентов жаловались на чувство тошноты и абдоминальный дискомфорт, серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Не было также выявлено значимого изменения результатов общего и биохимического анализа крови к концу 3-го месяца. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано обострений хронических заболеваний.

Обсуждение. Настоящее исследование продолжает серию клинических работ, в которых оценивается эффективность агомелатина при лечении СТДР.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание сходство изначальной тяжести состояния пациентов с ранее полученными данными [1].

Важным отличием нашего исследования от ранее проведенных является длительность 3 мес. Благодаря

большей длительности терапии в итоге была зарегистрирована более значимая динамика как депрессии, так и тревоги. В настоящее время не разработаны рекомендации по оптимальной длительности СТДР, однако выявленные в нашем исследовании различия между значениями тревоги и депрессии к концу 2-го и 3-го месяца указывают на то, что длительность лечения должна составлять по меньшей мере 3 мес.

Также в нашем исследовании нашли подтверждение ранее полученные данные о высокой скорости наступления клинического эффекта на фоне приема агомелатина [17]. Уже спустя 1 нед от начала приема была зарегистрирована статистически значимая динамика результатов по шкалам HAM-D и HAM-A, а также нормализация сна. По-видимому, высокая скорость ответа на терапию связана с механизмом действия агомелатина (синергические эффекты в отношении рецепторов мелатонина и серотонина в отсутствие влияния на обратный захват моноаминов).

Выявленные при помощи логистической регрессии предикторы полной ремиссии позволяют реконструировать «профиль» пациента, который с наибольшей вероятностью ответит на терапию агомелатином. Так, было показано, что на терапию агомелатином с большей вероятностью

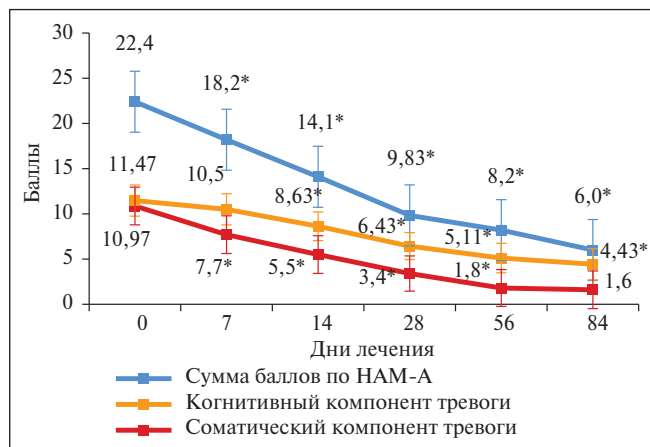


Рис. 3. Динамика тревожной симптоматики по шкале HAM-A в процессе лечения. * $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of anxiety symptoms assessed by HAM-A during treatment. * $p < 0,05$

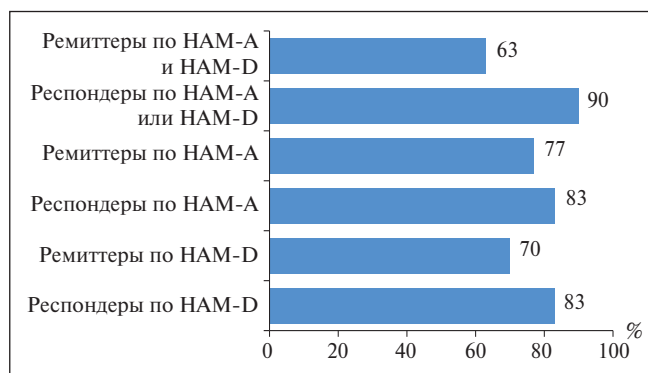


Рис. 4. Доля респондеров и ремиттеров на 84-й день, %

Fig. 4. Proportion of responders and remitters on day 84, %

Предикторы полной ремиссии у пациентов с СТДР
Predictors of complete remission in patients
with mixed anxiety and depressive disorder

Общие переменные	
Возраст	$\beta=0,987$; $p=0,583$; 95% ДИ 0,941–1,035
Общая тяжесть депрессии по HAM-D	$\beta=1,045$; $p=0,666$; 95% ДИ 0,856–1,276
Нарушения сна (сумма вопросов № 4–6 HAM-D)	$\beta=2,640$; $p=0,013$; 95% ДИ 1,227–5,678
Общая тяжесть тревоги по HAM-A	$\beta=0,836$; $p=0,074$; 95% ДИ 0,687–1,018
Когнитивный компонент тревоги	$\beta=0,470$; $p=0,137$; 95% ДИ 0,465–1,022
Соматический компонент тревоги	$\beta=1,473$; $p=0,014$; 95% ДИ 1,082–2,004
HAM-D	
Депрессивное настроение	$\beta=0,876$; $p=0,432$; 95% ДИ 0,749–1,995
Чувство вины	$\beta=0,765$; $p=0,745$; 95% ДИ 0,678–1,558
Суицидальные намерения	$\beta=1,005$; $p=0,664$; 95% ДИ 0,941–1,035
Ранняя бессонница	$\beta=2,033$; $p=0,011$; 95% ДИ 1,456–3,256
Средняя бессонница	$\beta=1,567$; $p=0,028$; 95% ДИ 1,234–1,867
Поздняя бессонница	$\beta=1,112$; $p=0,089$; 95% ДИ 0,978–1,315
Работоспособность и активность	$\beta=1,342$; $p=0,045$; 95% ДИ 1,032–1,587
Заторможенность	$\beta=0,765$; $p=0,076$; 95% ДИ 0,587–1,035
Ажитация	$\beta=0,845$; $p=0,098$; 95% ДИ 0,678–1,076
Психическая тревога	$\beta=0,571$; $p=0,235$; 95% ДИ 0,401–1,122
Соматическая тревога	$\beta=1,118$; $p=0,032$; 95% ДИ 1,056–1,476
<i>Желудочно-кишечные соматические симптомы</i>	<i>$\beta=0,835$; $p=0,032$; 95% ДИ 0,675–0,954</i>
Общие соматические симптомы	$\beta=1,165$; $p=0,026$; 95% ДИ 1,089–1,312
Генитальные симптомы	$\beta=0,917$; $p=0,154$; 95% ДИ 0,798–1,213
Ипохондрия	$\beta=1,127$; $p=0,114$; 95% ДИ 1,022–1,211
Потеря массы тела	$\beta=0,765$; $p=0,076$; 95% ДИ 0,587–1,035
HAM-A	
Тревожное настроение	$\beta=1,213$; $p=0,089$; 95% ДИ 0,876–1,315
Напряжение	$\beta=1,098$; $p=0,117$; 95% ДИ 0,958–1,197
Страхи	$\beta=0,743$; $p=0,079$; 95% ДИ 0,534–1,098
Инсомния	$\beta=1,409$; $p=0,032$; 95% ДИ 1,1187–1,732
Интеллектуальные нарушения	$\beta=0,987$; $p=0,365$; 95% ДИ 0,754–1,287
Депрессивное настроение	$\beta=1,211$; $p=0,115$; 95% ДИ 0,876–1,417
Соматические жалобы (мышечные)	$\beta=1,276$; $p=0,021$; 95% ДИ 1,114–1,315
Соматические жалобы (сенсорные)	$\beta=1,112$; $p=0,047$; 95% ДИ 1,043–1,215
Сердечно-сосудистые симптомы	$\beta=0,889$; $p=0,615$; 95% ДИ 0,689–1,112
Респираторные симптомы	$\beta=0,761$; $p=0,082$; 95% ДИ 0,589–1,036
<i>Желудочно-кишечные симптомы</i>	<i>$\beta=0,717$; $p=0,039$; 95% ДИ 0,515–0,809</i>
Мочеполовые симптомы	$\beta=0,932$; $p=0,297$; 95% ДИ 0,783–1,243
Вегетативные симптомы	$\beta=1,087$; $p=0,048$; 95% ДИ 1,011–1,098
Поведение при беседе	$\beta=1,432$; $p=0,087$; 95% ДИ 0,958–1,332

Примечание. ДИ – доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены предикторы полной ремиссии, курсивом – предикторы недостижения полной ремиссии.

стью отвечают пациенты с большей выраженностью соматизированной тревоги. Данный результат хорошо согласуется с имеющимися в доступной литературе данными об эффективности агомелатина при тревожных расстройствах [18].

Помимо этого предиктором полной ремиссии были нарушения активности и трудоспособности по шкале HAM-D. Подобная статистическая находка убедительно свидетельствует в пользу наличия у препарата активирующего и противоастенического действия, связанного с блокадой 5-НТ₂-рецепторов, ингибирующих высвобождение норадреналина и дофамина [19].

Еще одним значимым предиктором ремиссии было наличие нарушений сна. Данный результат напрямую связан с наличием у агомелатина мелатонинергической активности, за счет которой достигаются нормализация циркадных ритмов и улучшение сна в отсутствие собственно седативного действия. При дифференцированном рассмотрении различных типов нарушений сна по шкале Гамильтона было установлено, что только поздняя инсомния не является предиктором ремиссии. Наиболее вероятно, это связано с тем, что сама по себе поздняя инсомния является признаком более тяжелого депрессивного состояния, хуже отвечающего на антидепрессивную терапию.

Единственным отрицательным предиктором, полученным в настоящем исследовании, оказались желудочно-кишечные симптомы (отсутствие аппетита, похудание, тошнота). Данный результат хорошо объясним отсутствием тропизма агомелатина к желудочно-кишечному тракту [19].

Также важным результатом является наличие у агомелатина противоболевой активности. Несмотря на то что ни в HAM-D, ни в HAM-A нет отдельного вопроса, посвященного болевой симптоматике, пункты шкал с наибольшей загрузкой в отношении боли (общесоматические симптомы в HAM-D и мышечные соматические жалобы в HAM-A), с одной стороны, обнаруживали быструю динамику в процессе лечения, а с другой – выступали в качестве достоверных предикторов полной ремиссии. Наличие противоболевой

активности у агомелатина было показано при некоторых формах болевых синдромов (в первую очередь, при мигрени [20]), что, вероятно, связано с синергическим действием в отношении мелатониновых и серотониновых рецепторов (5-НТ_{2C}) [8].

Последним важным результатом являются данные о повышении качества жизни по шкале SF-12v2 после курса лечения агомелатином. При этом динамика была показана в отношении как психического, так и физического компонента.

Заключение. Агомелатин демонстрирует высокую эффективность при СДР. Преимуществом препарата является быстрое начало действия, особенно выраженное в отношении нарушений сна и соматизированной тревоги, однако для полноценного клинического эффекта необходимо лечение в течение как минимум 3 мес. Агомелатин предпочтительно назначать пациентам, в клинической картине которых преобладают нарушения сна, соматизированная тревога, утомляемость, снижение активности и алгическая симптоматика.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoonsari H, Oghazian MB, Kargar M, et al. Comparing the Efficacy of 8 Weeks Treatment of Cipram® and its Generic Citalopram in Patients with Mixed Anxiety-Depressive Disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2015;9(2):e230. doi: 10.17795/ijpbs230
2. Spijker J, Batelaan N, de Graaf R, Cuijpers PJ. Who is MADD? Mixed anxiety depressive disorder in the general population. *Affect Disord.* 2010;121(1-2):180. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.008
3. Забылина НА. Вопросы диагностики смешанного тревожного и депрессивного расстройства. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2008;(4):3. [Zabylina NA. Diagnostic issues of mixed anxiety and depressive disorder. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2008;(4):3 (In Russ.)].
4. Незнанов НГ, Мартынихин ИА, Мосолов СН. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации. *Дневник психиатра (психиатрическая газета).* 2017;(1):18-9. [Neznanov NG, Martynihin IA, Mosolov SN. Diagnosis and treatment of anxiety disorders in Russian Federation. *Dnevnik psikhiatra (psikhiatricheskaya gazeta).* 2017;(1):18-9 (In Russ.)].
5. Сыркин АЛ, Смулевич АБ, Сыркина ЕА и др. Психосоматические синдромы у больных хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на ее течение. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(5):395-401. [Syarkin AL, Smulevich AB, Syrkina EA, et al. Psychosomatic syndromes in IHD and their influence on the course of the disease. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2019;12(5):395-401 (In Russ.)].
6. Романов ДВ, Петелин ДС, Волець БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский Совет.* 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 [Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditinskiy sovet.* 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
7. Волець БА. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2008;(3):35-9. [Volel BA. Valdoxan (agomelatine) – innovative mode of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2008;(3):35-9 (In Russ.)].
8. Романов ДВ, Волець БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
9. Смулевич АБ, Андрищенко АВ, Бражникова АЮ и др. Эффективность и безопасность применения Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессий в междисциплинарных отделениях общемедицинской сети (наблюдательная программа ФОРУМ). *Психические расстройства в общей медицине.* 2014;(2):24-40. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Brazhnikova AY, et al. The efficacy and safety of Valdoxan (agomelatine) in the treatment of depression in interdisciplinary departments of the general medical network (observational program FORUM). *Psikhicheskie rasstrojstva v obshchej meditsine.* 2014;(2):24-40 (In Russ.)].
10. Волець БА. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам протокола ОКТАВА). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015;17(2):9-14. [Volel BA. Safety and efficacy of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in clinical practice (based on OCTAVA protocol). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2015;17(2):9-14 (In Russ.)].
11. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: «Эффективность препарата агомелатин (вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства». *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2013;15(6):14-22. [Avedisova AS, Zaharova KV, Marachev MP. The results of observational studies «JAZZ» – «the efficacy of agomelatine (valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of a major depressive disorder». *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2013;15(6):14-22 (In Russ.)].
12. Смулевич АБ, Иванов СВ. Депрессия и биологические ритмы: анкетное исследование ЦИРКАДИАН-I. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2008;(6):4-8. [Smulevich AB, Ivanov SV. Depression and biological rhythms: questionnaire study CYRCADIAN-I. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2008;(6):4-8 (In Russ.)].
13. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(9):47. [Vorobyeva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance». *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(9):47 (In Russ.)].
14. Яхно НН, Вознесенская ТГ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал.* 2012;17(1):43-9. [Yahno NN, Voznesenskaya TG. Efficacy and tolerability of agomelatine in treatment of mild and moderate depression in neurology (results of Russian multicenter study «Kamerton»). *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2012;17(1):43-9 (In Russ.)].
15. Артемов АН, Василенко ИВ, Триф ЮВ и др. Опыт применения Вальдоксана при лечении тревожно-депрессивных расстройств у постинсультных больных в раннем восстановительном периоде. *Психические расстройства в общей медицине.* 2011;(1):42-5. [Artemov AN, Vasilenko IV, Trif YuV, et al. Experience of using Valdoxan in the treatment of anxiety-depressive disorders in post-stroke patients in the early recovery period. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshchej meitsine.* 2011;(1):42-5 (In Russ.)].

16. De Zwart PL, Jeronimus BF, de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(5):544-62. doi: 10.1017/S2045796018000227
17. Lam RW. The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol.* 2010;24(2):27-30. doi: 10.1177/1359786810372979
18. Wang SM, Woo YS, Kim NY, et al. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(3):423-33. doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.423
19. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrè P, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol.* 2014;171(15):3604-19. doi: 10.1111/bph.12720
20. Табеева ГР, Сергеев АВ, Громова СА. Возможности профилактической терапии мигрени агонистом MT1- и MT2-рецепторов и антагонистом 5-HT2c-рецепторов – агомелатином (вальдоксан). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(9):32-6. [Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA, Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT2c-receptor antagonist agomelatin (valdoxan). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(9):32-6 (In Russ.)]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.08.2021/28.09.2021/13.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by «Servier». The 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.

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Нийноя И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3088-4321>

Сорокина О.В. <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>

Трошина Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Изменения структур сетчатки глаза как маркеры прогрессирования рассеянного склероза

Попляк М.О.¹, Труфанов А.Г.², Темный А.В.², Мальцев Д.С.², Чакчир О.Б.⁴,
Михеев А.В.⁴, Скулябин Д.И.², Бисага Г.Н.³, Литвиненко И.В.², Одинак М.М.²

¹СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №102», Санкт-Петербург; ²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴АНО ВО «Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС», Санкт-Петербург

¹Россия, 197341, Санкт-Петербург, просп. Королева, 5; ²Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ³Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁴Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Смолячкова, 14/1

Вовлечение зрительного анализатора в патологический процесс при рассеянном склерозе (РС) определяет важность изучения структур сетчатки глаза в целях ранней диагностики заболевания и мониторинга выраженности нейродегенеративного процесса. Внедрение референтного метода оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяет *in vivo* визуализировать с высоким разрешением структуры сетчатки глаза.

Цель исследования — определить изменения различных структур сетчатки при ремиттирующем (РРС) и вторично-прогрессирующем (ВППС) фенотипах РС.

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов: с РРС ($n=48$) и ВППС ($n=32$); группу контроля составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Клиническую оценку проводили по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и Шкале для оценки тяжести РС (Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS). Все пациенты были осмотрены офтальмологом. Для оценки изменений сетчатки глаза выполняли ОКТ на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, США).

Результаты и обсуждение. При сравнении показателей сетчатки глаза лиц контрольной группы и пациентов с РРС нами было установлено статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение толщины сетчатки фовеальной и парафовеальной областей, толщины комплекса ганглионарных клеток. Также выявлено значимое ($p<0,01$) уменьшение толщины сетчатки перифовеальной области, толщины слоя нервных волокон сетчатки, величины фокальных и глобальных потерь. При сопоставлении данных ретинальной ОКТ между пациентами с РРС и ВППС нами были выявлены значимые различия ($p<0,001$) в толщине слоя нервных волокон сетчатки, толщине сетчатки глаза в парафовеальной и фовеальной областях и значимое ($p<0,01$) уменьшение толщины перифовеальной области, толщины комплекса ганглионарных клеток, величины объема фокальных и глобальных потерь. При оценке корреляционных связей показателей ОКТ со шкалами EDSS и MSSS при обоих рассматриваемых фенотипах была выявлена единственная значимая ($p<0,05$) сильная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,70$) показателей шкалы EDSS и толщины сетчатки в фовеальной области у пациентов с ВППС.

Заключение. В качестве домена критериев течения РС без признаков активности заболевания (No Evidence of Disease Activity, NEDA) целесообразно использование ретинальной ОКТ с анализом толщины сетчатки в фовеальной области, толщины слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглионарных клеток для динамического мониторинга активности воспалительного процесса у пациентов с РРС и оценки его прогрессирования у пациентов с ВППС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; ремиттирующий рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; оптическая когерентная томография; сетчатка.

Контакты: Артем Геннадьевич Труфанов; trufanovart@gmail.com

Для ссылки: Попляк МО, Труфанов АГ, Темный АВ и др. Изменения структур сетчатки глаза как маркеры прогрессирования рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):55–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-55-61

Changes in retinal structures as markers of multiple sclerosis progression
Poplyak M.O.¹, Trufanov A.G.², Temniy A.V.², Maltsev D.S.², Chakchir O.B.⁴,
Mikheev A.V.⁴, Skulyabin D.I.², Bisaga G.N.³, Litvinenko I.V.², Odinak M.M.²

¹City Outpatient Clinic № 102, Saint Petersburg; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴University under the Interparliamentary Assembly of EurAsEC, Saint Petersburg
¹5, Koroleva prosp., Saint Petersburg 197341, Russia; ²6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;
³2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russia; ⁴14/1, Smolyachkova St., Saint Petersburg 194044, Russia

The involvement of the visual pathway in multiple sclerosis (MS) pathology determines the importance of studying the structures of the retina for earlier diagnosis and monitoring the severity of the neurodegeneration. The introduction of the reference method of optical coherence tomography (OCT) allows high resolution *in vivo* visualization of the retinal structures.

Objective: to identify changes in various retinal structures in remitting (RMS) and secondary-progressive (SPMS) MS phenotypes.

Patients and methods. The study included 80 patients with RMS ($n=48$) and SPMS ($n=32$); the control group included 20 age- and sex-adjusted healthy individuals. Clinical assessment was carried out using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS). All patients were examined by an ophthalmologist. To assess changes in the retina, OCT was performed using the RTVue XR Avanti apparatus (Optovue, USA).

Results and discussion. We found a significant ($p<0.001$) decrease in the thickness of the retina of the foveal and parafoveal regions, the thickness of the ganglionic cell complex when comparing the parameters of the retina of the control group and patients with RMS. There was also a significant ($p<0.01$) decrease in the retinal thickness in the perifoveal region, the thickness of the layer of retinal nerve fibers, the magnitude of focal and global losses. During comparison of the retinal OCT data between patients with RMS and SPMS, we revealed significant differences ($p<0.001$) in the thickness of the retinal nerve fiber layer, the retinal thickness in the parafoveal and foveal regions, and a significant ($p<0.01$) decrease in the thickness of the peripheral region, the thickness of the ganglionic cell complex, the volume of focal and global losses. Assessment of the correlations of OCT parameters with the EDSS and MSSS scales in both phenotypes showed a single significant ($p<0.05$) strong negative correlation ($r=-0.70$) of the EDSS score and retinal thickness in the foveal region in patients with SPMS.

Conclusion. As a domain of criteria for the MS course without signs of disease activity (No Evidence of Disease Activity, NEDA), it is advisable to use retinal OCT with analysis of the retinal thickness in the foveal region, the thickness of the retinal nerve fiber layer, the ganglion cell complex for dynamic monitoring of the inflammatory process activity in patients with RMS and assessment of its progression in patients with SPMS.

Keywords: multiple sclerosis; remitting multiple sclerosis; secondary-progressive multiple sclerosis; optical coherence tomography; retina.

Contact: Artem Gennad'evich Trufanov; trufanovart@gmail.com

For reference: Poplyak MO, Trufanov AG, Temniy AV, et al. Changes in retinal structures as markers of multiple sclerosis progression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):55–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-55-61

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является разновидностью прикладной лазерной интерферометрии и позволяет с высоким разрешением визуализировать *in vivo* ткани человека в поперечном сечении [1]. Высокая скорость сканирования и быстрая обработка сигнала дают возможность получать изображения в режиме реального времени. Аксиальное разрешение современной ОКТ достигает 3 мкм и намного превышает возможности ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии.

ОКТ впервые появилась в 1991 г. как неинвазивная технология визуализации структур заднего сегмента глаза [2]. Первой ОКТ-технологией было сканирование во временном домене (time-domain, TD-OCT), основанное на последовательном глубинном сканировании каждой исследуемой точки и обеспечивающее очень низкую скорость визуализации и относительно низкое аксиальное разрешение (около 15 мкм). Низкое соотношение сигнал–шум и большое количество артефактов сканирования ограничили использование этого метода. Внедрение спектральной ОКТ (spectral-domain, SD-OCT) позволило преодолеть данные ограничения. С ее помощью были значительно улучшены качество и скорость обработки изображения: появилась возможность получать информацию о структуре ткани на всю глубину одновременно [3].

Рассеянный склероз (РС) рассматривают как гетерогенное хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся развитием комплекса аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к очаговому или диффузному поражению центральной нервной системы, прогрессированию и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста [4]. Этиопатогенез заболевания включает комбинацию факторов: генетических, эпигенетических, экзогенных и эндогенных [5–8]. На основе накопленного экспериментального и клинического опыта была установлена важность ранней диагностики и иммунотерапии. В качестве одного из инструментов оценки активности заболевания на фоне проведения иммунотерапии

были предложены домены течения РС без признаков активности заболевания (No Evidence of Disease Activity, NEDA), совершенствование которых является наиболее актуальной проблемой ведения пациентов с РС [9, 10]. В данном исследовании, анализируя полученные результаты ОКТ у пациентов с различными фенотипами, мы изучили офтальмологические признаки ранней нейродегенерации и обосновали целесообразность включения метода ОКТ в систему оценки NEDA для улучшения качества динамического мониторинга пациентов, получающих терапию.

Цель исследования — определить изменения различных структур сетчатки при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем фенотипах РС.

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов с ремиттирующим (РРС; $n=48$) и вторично-прогрессирующим (ВРРС; $n=32$) РС, а также контрольная группа, состоящая из 20 здоровых человек соответствующего возраста и пола. Пациенты с РС не имели в анамнезе ретробульбарного неврита. Демографические характеристики представлены в табл. 1.

Каждый пациент был осмотрен офтальмологом. С помощью спектральной ОКТ была произведена оценка изменений сетчатки глаза. Исследование проводилось на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, США). Анализировалась толщина основных структур сетчатки глаза (рис. 1).

У всех больных перед включением в исследование было взято письменное информированное согласие. Работа была одобрена независимым локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Пациентам выполнен неврологический осмотр с определением балла инвалидизации по шкале EDSS [11], оценкой тяжести (агрессивности) РС по шкале MSSS [12].

ОКТ проводилась с использованием трех протоколов сканирования для оценки:

1) комплекса ганглионарных клеток (GCC) с анализом общей толщины комплекса, толщины верхнего и нижнего участков зоны исследования, показателей глобальных (GLV) и фокальных (FLV) потерь. При оценке объема фо-

Таблица 1. Демографические характеристики обследованных больных

Table 1. Demographic characteristics of the examined patients

Показатель	контроль	Группа РРС	ВППС
Возраст, годы	36,24±5,23	37,75±8,41	33,34±7,58
Пол (М:Ж)	6:14	17:31	10:22
Длительность заболевания, годы	—	2,33±1,53	5,56±4,32
EDSS, баллы	—	1,54±0,46	4,17±0,85
MSSS, баллы	—	3,75±1,58	5,96±1,62

Примечание. EDSS (Expanded Disability Status Scale) — Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) — Шкала для оценки тяжести рассеянного склероза.

кальных потерь выявляли сумму локальных дефектов слоя ганглионарных клеток, выраженную в процентах, а при объеме глобальных потерь — отношение всех дефектов данной области к общей площади сканирования. В рамках данного протокола оценивается толщина слоя нервных волокон и слоя ганглионарных нейронов в макуле;

2) толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) с оценкой толщины пояса слоя нервных волокон (4 циркулярных скана, 4096 измерений) в целом, толщины в височном, верхнем, назальном и нижнем квадрантах (TSNI), на окружности диаметром 3,45 мм с центром в середине диска зрительного нерва;

3) толщины сетчатки в макулярной зоне (окружность диаметром 5,5 мм с центром в середине фовеа) от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки. Анализировали три области: фовеальную (1000 мкм), парафовеальную (3000 мкм) и перифовеальную (5000 мкм) [9, 13, 14]. Пара- и перифовеальные области по косым меридианам разделены на четыре сектора, для каждого из которых программное обеспечение томографа вычисляет среднюю толщину сетчатки. В пара- и перифовеальной зонах она определяется как среднее значение толщины четырех секторов. Средняя толщина сетчатки в фовеальной зоне (центральная толщина сетчатки) была определена как среднее значение в окружности диаметром 1 мм с центром в середине фовеа.

Таким образом, в данном исследовании были использованы все стандартные протоколы ОКТ, позволяющие проводить количественную оценку состояния нейросенсорной сетчатки.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета Statistica для Windows, v.10.0. При сравнении данных использовались среднее значение со стандартной ошибкой при параметрическом анализе данных и медиана, верхний и нижний квартили при непараметрическом анализе данных. Соотношение клинических и ОКТ-параметров анализировали посредством корреляционного анализа Спирмена. Для определения корреляционных взаимодействий при проведении статистического анализа мы использовали смешанную выборку без разделения на фенотипы РРС.

Результаты. Проведение анализа базовых показателей инвалидизации (EDSS, MSSS) у пациентов с РРС и ВППС выявило значимые статистические различия, демонстрирующие разные фазы заболевания: при РРС — без признаков прогрессирования с минимальным средним баллом инвалидизации 1,54±0,46, а при ВППС — отчетливые клинические признаки прогрессирования со средним показателем инвалидизации 4,17±0,85 (табл. 2).

При сравнении контрольной группы и пациентов с РРС мы выявили значимое ($p<0,001$) уменьшение толщины сетчатки в парафовеальной и фовеальной областях (рис. 2), толщины комплекса ганглионарных клеток (рис. 3). При этом изменения толщины сетчатки перифовеальной области, толщины слоя нервных волокон сетчатки, показателей объемов фокальных и глобальных потерь имели менее статистически значимые различия ($p<0,01$; табл. 2).

При сравнении пациентов с РРС и ВППС нами установлено значимое ($p<0,001$) уменьшение толщины сетчатки в парафовеальной и фовеальной областях и толщины слоя нервных волокон сетчатки (рис. 5). Обнаружены значимые различия ($p<0,01$) в уменьшении толщины сетчатки в перифовеальной области, толщине комплекса ганглионарных клеток, показателе объема фокальных и глобальных потерь при ВППС в сравнении с РРС (рис. 4, 5, табл. 3).

В результате анализа корреляций структур сетчатки со шкалами EDSS и MSSS при обоих рассматриваемых фенотипах была выявлена единственная значимая ($p<0,05$) сильная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,70$) шкалы EDSS и толщины сетчатки в фовеальной области у пациентов с ВППС.

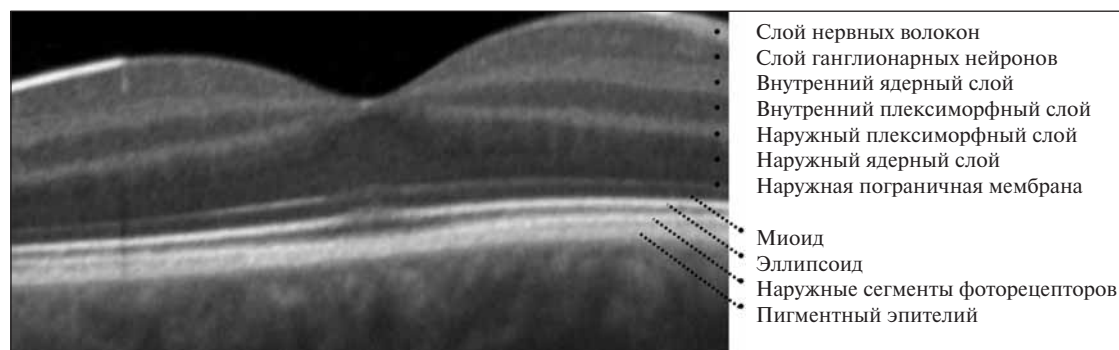


Рис. 1. Основные слои сетчатки глаза, сканированные при помощи ОКТ

Fig. 1. The main layers of the retina scanned with OCT

Обсуждение. Изучение различных аспектов прогрессирования РС рассматривается как одно из наиболее актуальных направлений современной неврологии. Прогрессирование РС — это сложный многостадийный процесс, в котором участвуют клетки астро- и микроглии, множество патохимических и иммунопатологических процессов. С учетом ограниченности терапевтических возможностей для пациентов с прогрессирующим заболеванием, в настоящее время наиболее важным представляется проведение тщательного мониторинга активности и прогрессирования РС. Накопленный клинический опыт и многочисленные исследования позволили определить спектр перспективных лабораторных и инструментальных параметров прогрессирования. Итогом работы было создание концепции NEDA с обоснованием трех доменов оценки активности заболевания [15, 16]. При этом поиск других маркеров и предикторов прогрессирования продолжается. Особое внимание в связи с этим приковано к возможностям ОКТ, позволяю-

Таблица 2. Результаты сравнения пациентов с PPC и ВППС по шкалам EDSS и MSSS
Table 2. Comparison of EDSS and MSSS scores in patients with RMS and SPMS

Шкала	Группа		p
	PPC	ВППС	
EDSS, баллы	1,54±0,46	4,17±0,85	<0,05
MSSS, баллы	3,75±1,58	5,96±1,62	<0,05

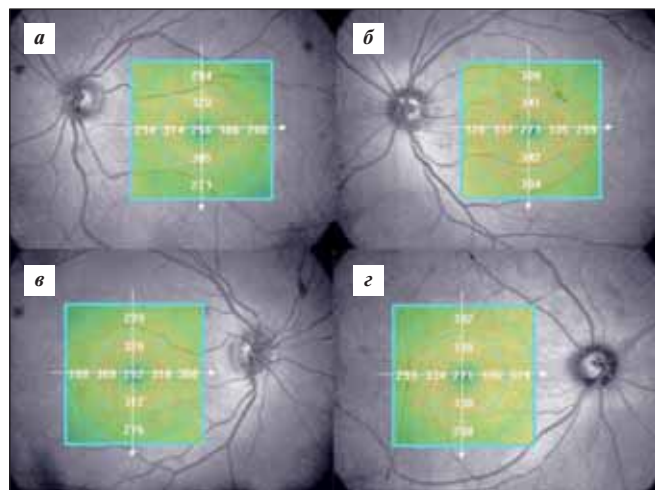


Рис. 2. Уменьшение толщины сетчатки у пациента с PPC (а — левый глаз, в — правый глаз) по сравнению с обследованным из группы контроля (б — левый глаз, г — правый глаз) в фовеальной (центральный круг) и парафовеальной (средний круг) областях¹

Fig. 2. Reduced retinal thickness in a patient with RMS (a — left eye, c — right eye) compared to healthy control (b — left eye, d — right eye) in the foveal (central circle) and parafoveal (middle circle) regions

щей провести неинвазивную визуализацию различных слоев сетчатки глаза с высоким разрешением. Наиболее частым дебютным симптомом и клиническим проявлением РС является ретробульбарный неврит. Поэтому прицельное исследование глаза с использованием современного неинвазивного метода позволяет выявить начальные изменения в различных структурах сетчатки глаза и использовать их как инструментальные маркеры ранней нейродегенерации. К наиболее важным областям сетчатки глаза относят слой нервных волокон (RNFL) и слой ганглионарных клеток сетчатки (GCC), принимающих участие в формировании зрительного нерва [17, 18]. Таким образом, ретинальную ОКТ можно рассматривать как перспективный маркер ранней нейродегенерации.

Сопоставление результатов ОКТ пациентов с PPC и контрольной группы в нашем исследовании позволило установить значимые статистические различия ($p < 0,001$) в виде преимущественного уменьшения при PPC толщины сетчатки в фовеальной и парафовеальной областях, а также толщины комплекса ганглионарных клеток с менее значимым ($p \leq 0,01$) изменением показателя фокальных и глобальных потерь. Также мы получили статистические различия ($p \leq 0,01$) между указанными группами по показателям уменьшения толщины сетчатки в перифовеальной области и толщины слоя нервных волокон сетчатки. При анализе протоколов ОКТ у пациентов на стадии вторичного прогрессирования нами были обнаружены наибольшие статистические различия ($p \leq 0,001$), связанные с уменьшением толщины сетчатки в парафовеальной и фовеальной областях и толщины слоя нервных волокон сетчатки и нараста-

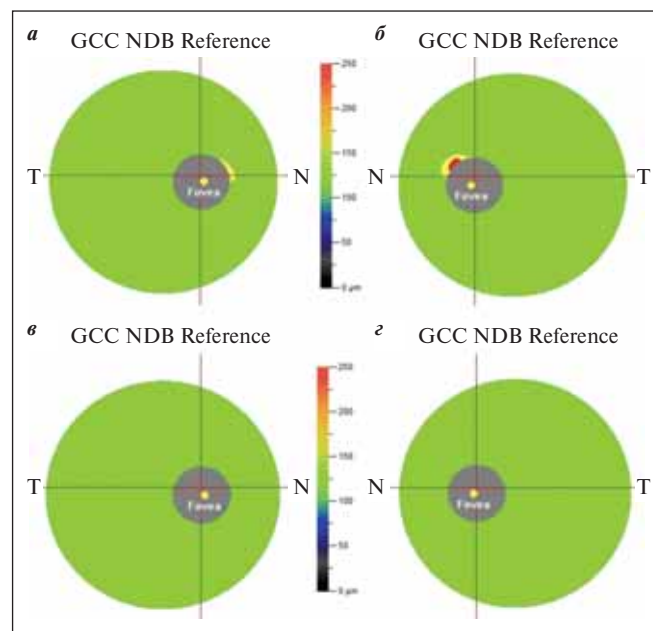


Рис. 3. Уменьшение толщины комплекса ганглионарных клеток сетчатки у пациента с PPC (а — правый глаз, б — левый глаз) по сравнению с обследованным из группы контроля (в — правый глаз, г — левый глаз)

Fig. 3. Reduced thickness of the retinal ganglion cell complex in a patient with RMS (a — right eye, b — left eye) compared to healthy control (c — right eye, d — left eye)

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

нием величины глобальных потерь с 1,68 до 5,5% ($p < 0,01$), что является следствием диффузного нейродегенеративного процесса, нарастающего при переходе заболевания из РРС в ВПРС. Хотя описанные в литературе исследования проведены с использованием различных протоколов ОКТ в зависимости от производителя, в целом во многих работах показано преимущественное вовлечение слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглионарных клеток при РС. Так, в исследовании М. Pulicken и соавт. [19] при сопоставлении толщины слоя нервных волокон сетчатки у разных групп пациентов с РС показано ее значимое снижение даже на стадии ремиттирующего фенотипа (84,2 мкм). При этом у пациентов с первично-прогрессирующим фенотипом толщина слоя нервных волокон составила 88,9 мкм ($p < 0,01$), а при вторичном прогрессировании — 81,8 мкм ($p < 0,0001$), по сравнению с группой контроля — 102,7 мкм [14]. Т. Oberwahrenbrock и соавт. [20] выявлено быстрое и более значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон у пациентов с РРС с ретробульбарным невритом в анамнезе (78,69 мкм) по сравнению с толщиной слоя нервных волокон и отсутствием аутоиммунного воспалительного поражения зрительного нерва (92,0 мкм). При вторично-прогрессирующем фенотипе выявлены сходные изменения: без ретробульбарного неврита — 83,14 мкм, с невритом — 73,19 мкм, по сравнению с контрольной группой — 100,60 мкм ($p < 0,001$ для всех фенотипов РС). В нашем исследовании у пациентов без ретробульбарного неврита в анамнезе было выявлено значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки глаза, как при РРС — 105,5 мкм, так и при ВПРС — 88,0 мкм (контрольная группа — 115,0 мкм). При этом более

значимые различия ($p < 0,001$) были получены на стадии вторичного прогрессирования, что может указывать на важность данного показателя при развитии нейродегенеративного процесса.

Особое внимание при сборе анамнеза пациента с РС следует обращать на наличие в нем перенесенного ретробульбарного неврита, влияние которого на локальный нейродегенеративный процесс может превышать и опережать процесс диффузного прогрессирования [21].

В метаанализе А. Petzold и соавт. [22] также выявлены статистически значимые изменения толщины слоя нервных волокон, слоя ганглионарных нейронов и внутреннего плексиформного слоя, которые предложены в качестве ОКТ-маркеров мониторинга прогрессирования заболевания.

Исследования А.М. Pietroboni и соавт. [23] также выявили снижение толщины внутреннего плексиформного слоя на начальной клинической стадии заболевания без уменьшения толщины слоя нервных волокон. Динамическая оценка выявила снижение толщины слоя нервных волокон по сравнению с группой контроля при отсутствии изменений в толщине внутреннего плексиформного слоя. На ранних стадиях заболевания у пациентов без ретробульбарного неврита была установлена корреляция между низким уровнем бета-амилоида в цереброспинальной жидкости и выраженным снижением толщины слоя нервных волокон.

В результате анализа совокупности полученных результатов сопоставления различных протоколов ОКТ в поиске наиболее валидных ранних офтальмологических изменений у пациентов с ремиттирующим типом течения и признаков ранней нейродегенерации как маркеров перехода во вторичное прогрессирование показана значимость толщины слоя нервных волокон, слоя ганглионарных нейронов и внутреннего плексиформного слоя.

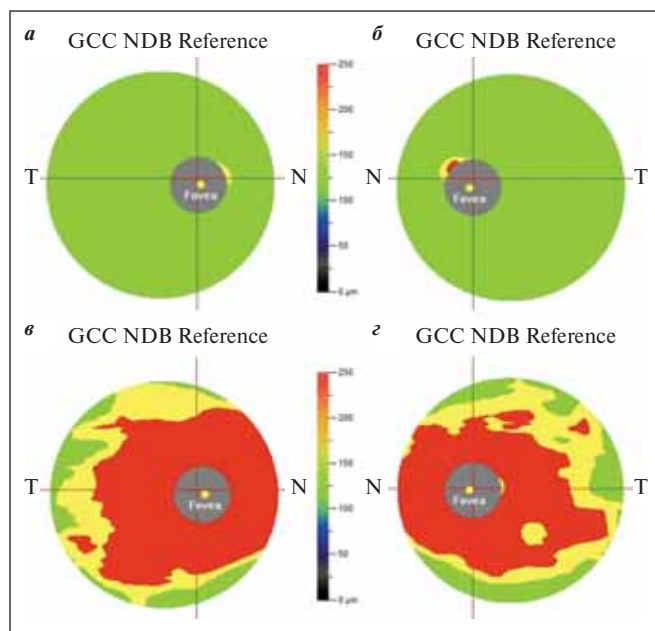


Рис. 4. Уменьшение толщины комплекса ганглионарных клеток сетчатки у пациента с ВПРС (в — правый глаз, г — левый глаз) по сравнению с пациентом с РРС (а — правый глаз, б — левый глаз)

Fig. 4. Reduced thickness of the retinal ganglion cell complex in a patient with SPMS (c — right eye, d — left eye) compared with a patient with RMS (a — right eye, b — left eye)

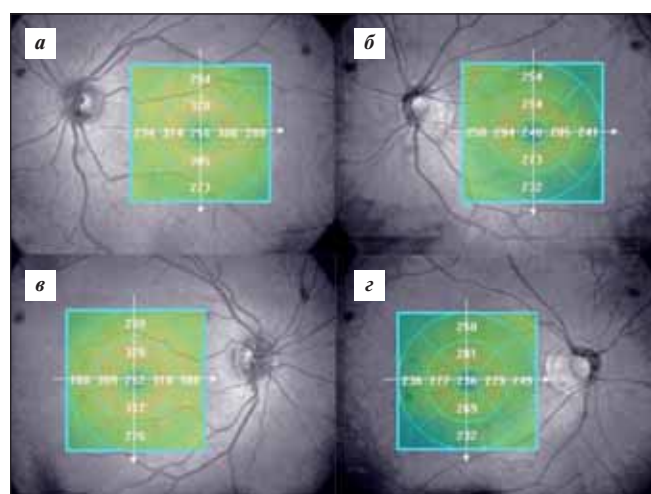


Рис. 5. Уменьшение толщины сетчатки у пациента с ВПРС (б — левый глаз, г — правый глаз) по сравнению с пациентом с РРС (а — левый глаз, в — правый глаз) в перифовеальной (наружный круг), парафовеальной (средний круг) и фовеальной (центральный круг) областях

Fig. 5. Reduced retinal thickness in a patient with SPMS (b — left eye, d — right eye) compared with a patient with RMS (a — left eye, c — right eye) in the peripapillary (outer circle), parafoveal (middle circle) and foveal (center circle) regions

Таблица 3. Значимые различия структур сетчатки между группой контроля, пациентами с PPC и ВППС, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Significant differences in differences in retinal structures in controls, patients with RMS and SPMS, Me [25th; 75th percentiles]

Протоколы ОКТ сетчатки глаза	Контроль	PPC	ВППС
Толщина сетчатки в перифовеальной области, мкм	303,5 [295,50; 311,75]	285,50 [280,25; 293,50]*	267,00 [257,50; 280,00] ⁺
Толщина сетчатки в парафовеальной области, мкм	330,50 [324,75; 343,50]	311,50 [306,75; 319,50]**	298,00 [286,25; 306,00] ⁺⁺
Толщина сетчатки в фовеальной области, мкм	272,00 [260,00; 286,00]	258,00 [247,50; 275,00]**	248,00 [240,00; 264,50] ⁺⁺
Толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), мкм	115,00 [111,50; 117,50]	105,50 [100,25; 108,00]*	88,00 [81,25; 94,00] ⁺⁺
Толщина комплекса ганглионарных клеток (GCC), мкм	111,00 [105,50; 113,50]	97,50 [94,00; 101,25]**	91,00 [81,50; 93,25] ⁺
Объем фокальных потерь (FLV), %	0,07 [0,04; 0,08]	0,34 [0,12; 0,97]*	2,50 [0; 4, 00] ⁺
Объем глобальных потерь (GLV), %	0,07 [0,045; 0,10]	1,68 [0,88; 4,89]*	5,5 [3,5; 16,00] ⁺

Примечание. * — разница между контрольной группой и PPC $p < 0,01$; ** — разница между контрольной группой и PPC $p < 0,001$; + — разница между контрольной группой и ВППС $p < 0,01$; ++ — разница между контрольной группой и ВППС $p < 0,001$.

В нашем исследовании у пациентов с ремиттирующим фенотипом следствием воспалительной активности было уменьшение толщины парафовеальной, фовеальной областей сетчатки, а также толщины комплекса ганглионарных клеток с менее значимым уменьшением объема глобальных и фокальных потерь. На стадии вторичного прогрессирования мы обнаружили сохранение наиболее значимых изменений в парафовеальной, фовеальной областях, но более значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки со значимым нарастанием показателя глобальных потерь комплекса ганглионарных клеток, что отражают тонкую офтальмологическую эволюцию заболевания. С учетом данных корреляционного анализа со шкалами EDSS и MSSS при обоих рассматриваемых фенотипах выявлена значимая ($p < 0,05$) сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,70$) шкалы EDSS и толщины сетчатки в фовеальной области у пациентов с ВППС.

ОКТ является одним из методов, претендующих на вхождение в критерии NEDA на постоянной основе. Однако имеющихся на данный момент результатов недостаточно для того, чтобы использовать параметры различных слоев сетчатки глаза как единственный маркер смены терапии. Тем не менее выявление у пациентов при динамическом мониторинге ОКТ дегенеративных изменений сетчатки позволяет сформировать группу риска и влияет на последующее принятие решения о смене терапии при наличии соответствия другим критериям NEDA.

Проведенное исследование показало диагностическую целесообразность использования метода спектральной ретинальной ОКТ как в диагностике воспалительных изменений в сетчатке при рецидивирующем фенотипе, так и при определении ранних ретинальных признаков перехода заболевания во вторичное прогрессирование.

Заключение. Сложность иммунопатогенеза РС, его индивидуальная клиническая полиморфность определяют необходимость улучшения качества диагностического процесса и мониторинга ранних признаков прогрессирования заболевания. В связи с тем что клиническая составляющая оценки активности болезни достигла своего диагностического предела, перспективным направлением в совершенствовании алгоритма диагностики является улучшение качества современных инструментальных и лабораторных методов, поиск новых точных инструментов определения активности РС, маркеров его прогрессирования. Представленное исследование установило диагностическую информативность спектральной ретинальной ОКТ. Так, на стадии PPC следует обращать внимание на толщину слоя ганглионарных клеток, парафовеальной и фовеальной областей сетчатки, а вероятными ретинальными маркерами вторичного прогрессирования РС могут служить толщина слоя нервных волокон сетчатки, толщина парафовеальной, фовеальной областей и объем глобальных потерь комплекса ганглионарных клеток сетчатки глаза. Это позволяет рассматривать метод спектральной ретинальной ОКТ как чувствительный маркер оценки активности РС в структуре доменов NEDA.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):156-69. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00792-x
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81. doi: 10.1126/science.1957169
- Aumann S, Donner S, Fischer J, et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. 2019 Aug 14. In: Bille JF, editor. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0_3
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal*. 2017 Apr-Jun;19(1):1-10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867. Epub 2016 Dec 21.
- Бисага ГН. Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу. Санкт-Петербург; 2015. 104 с.

- [Bisaga GN. *Rasseyannyi skleroz: ot morfologii k patogenezu* [Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis]. St. Petersburg; 2015. 104 p. (In Russ.)].
6. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1353-60. doi: 10.1038/ng.2770. Epub 2013 Sep 29.
 7. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 280 с. [Shmidt TE, Jahno NN. *Rasseyannyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachey* [Multiple Sclerosis: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 280 p. (In Russ.)].
 8. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*: 4th ed. Elsevier; 2006. 982 p.
 9. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond).* 2018 May;32(5):884-8. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2. Epub 2018 Feb 2.
 10. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936
 11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
 12. Roxburgh RSHR, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1144-51. doi: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8
 13. Шпак АА. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия.* 2015;(3):80-2. [Shpak AA. A new nomenclature of the optical coherence tomography. *Oftal'mologiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2015;(3):80-2 (In Russ.)].
 14. Lumbroso B, Rispoli M. Practical handbook of OCT. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2012. P. 1-83.
 15. Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis – Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019 Jul-Sep;22(3):261-3. doi: 10.4103/aian.AIAN_159_19
 16. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19.
 17. Афанасьев ЮИ, Юрина НА, редакторы. Гистология: Учебник. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина; 2002. 744 с. [Afanasyev YuI, Yurina NA, editors. *Gistologiya: Uchebnik* [Histology: Textbook]. 5th ed., rev. and add. Moscow: Medicine; 2002. 744 p. (In Russ.)].
 18. Ноздрачев АД, Баженов ЮИ, Баранникова ИА и др. Начала физиологии: Учебник для вузов. Под ред. акад. АД Ноздрачева. Санкт-Петербург: Лань; 2001. 1088 с. [Nozdrachjov AD, Bazhenov YuI, Barannikova IA, et al. *Nachala fiziologii: Uchebnik dlya vuzov* [The beginnings of Physiology: A textbook for universities]. Ed. A.D. Nozdrachev. St. Petersburg: Lan'; 2001. 1088 p. (In Russ.)].
 19. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Nov 27;69(22):2085-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000294876.49861.dc
 20. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int.* 2012;2012:530305. doi: 10.1155/2012/530305. Epub 2012 Jul 25.
 21. Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci.* 2009 Jun 15;281(1-2):74-9. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.354. Epub 2009 Mar 20.
 22. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al. ERN-EYE IMSVISUAL. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017 Oct;16(10):797-812. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30278-8. Epub 2017 Sep 12.
 23. Pietrobboni AM, Carandini T, Dell'Arti L, et al. Evidence of retinal anterograde neurodegeneration in the very early stages of multiple sclerosis: a longitudinal OCT study. *Neurol Sci.* 2020 Nov;41(11):3175-83. doi: 10.1007/s10072-020-04431-4. Epub 2020 Apr 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.09.2021/01.10.2021/18.10.2021

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.

Попляк М.О. <https://orcid.org/0000-0003-4239-0361>
 Труфанов А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>
 Темный А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8813-5708>
 Мальцев Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>
 Чакчир О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3853-9186>
 Михеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1812-527X>
 Скулябин Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>
 Бисага Г.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>
 Литвиненко И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>
 Одинак М.М. <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии

Вашенко Н.В.^{1,2}, Коробкова Д.З.², Скоробогатых К.В.², Азимова Ю.Э.^{2,3}

¹Кафедра 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; ²ООО «Университетская клиника головной боли», Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 121467, Москва, ул. Молодоговардейская, 2, корп. 1; ³Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Моноклональные антитела, ингибирующие кальцитонин ген-родственный пептид (CGRP) или его рецептор, в последние 3 года широко используются для профилактической терапии мигрени. Требуется оценка их эффективности и безопасности терапии в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения эренумаба, моноклонального антитела, ингибирующего рецептор CGRP, на протяжении 3 мес терапии.

Пациенты и методы. Мы наблюдали 68 пациентов (58 женщин и 10 мужчин, средний возраст — $37,0 \pm 10,4$ года) с эпизодической или хронической мигренью, получавших лечение эренумабом. Оценка состояния пациентов проводилась по шкалам MIDAS, WPAI, HADS, наличие кожной аллодинии оценивалось при помощи опросника ASC-12. Пациенты вели дневник головной боли и отмечали нежелательные явления на протяжении всего лечения.

Результаты и обсуждение. Хроническую мигрень имели 47 (69%) пациентов, лекарственно-индуцированную головную боль — 32 (71,9%). У 48 (70%) пациентов после трех инъекций эренумаба количество дней с мигренью уменьшилось как минимум на 50%. У 7 (10%) пациентов отмечено уменьшение числа дней с головной болью более чем на 75%; 20 (29%) пациентов после 3 мес терапии не ощутили достаточного результата. Отмечены 19 случаев нежелательных явлений у 15 (22%) пациентов. Выраженная констипация привела к прекращению лечения у двух пациентов (3%).

Заключение. В проведенном исследовании были отмечены эффективность и безопасность эренумаба для профилактики мигрени у пациентов как с эпизодической, так и с хронической мигренью.

Ключевые слова: мигрень; моноклональные антитела; кальцитонин ген-родственный пептид; профилактическая терапия мигрени.

Контакты: Нина Владимировна Вашенко; nina.vashch@gmail.com

Для ссылки: Вашенко НВ, Коробкова ДЗ, Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ. Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):62–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-62-66

Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy

Vashchenko N.V.^{1,2}, Korobkova D.Z.², Skorobogatykh K.V.², Azimova Yu.E.^{2,3}

¹Department 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;

²ООО «University Headache Clinic», Moscow; ³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ³8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Monoclonal antibodies inhibiting calcitonin gene related peptide (CGRP) or its receptor have been widely used for migraine prophylactic therapy for the past three years. Evaluation of their efficacy and safety of therapy in real clinical practice is needed.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Erenumab, a monoclonal antibody inhibiting the CGRP receptor during three months of therapy.

Patients and methods. Sixty-eight patients (58 women and 10 men, mean age 37 ± 10.4 years) with episodic or chronic migraine who were treated with Erenumab were observed. Patients were assessed with MIDAS, WPAI, and HADS scales; the presence of cutaneous allodynia was evaluated with ASC-12 questionnaire. Patients kept a headache diary and marked adverse events during the whole treatment period.

Results and discussion. 47 patients (69%) had chronic migraine and 32 (71.9%) had medication overuse headache. In 48 patients (70%) after 3 injections of Erenumab the number of days with migraine decreased by 50% or more. In 7 patients (10%), the reduction in headache days was more than 75%; 20 (29%) did not experience sufficient effect after three months of therapy. Nineteen adverse events were noted in 15 (22%) patients. Severe constipation led to discontinuation of treatment in two patients (3%).

Conclusion. The study showed the efficacy and safety of Erenumab for migraine prophylaxis in both patients with episodic and chronic migraine.

Keywords: migraine; monoclonal antibodies; calcitonin gene-related peptide; migraine prevention.

Contact: Nina Vladimirovna Vashchenko; nina.vashch@gmail.com

For reference: Vashchenko NV, Korobkova DZ, Skorobogatykh KV, Azimova YuE. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):62–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-62-66

По данным исследования глобального бремени болезней (2019), мигрень находится на втором месте по степени влияния на трудоспособности по индексу YLD (Years of Life with Disability – годы жизни с нетрудоспособностью), а среди женщин от 15 до 49 лет – на первом [1]. Распространенность мигрени в среднем составляет 15% [2], хронической мигрени (частота головной боли >15 дней в месяц) – порядка 2% [3]. В российской популяции эти показатели выше и составляют соответственно 20,8 и 6,8% [4].

Обычно заболевание дебютирует в возрасте 10–20 лет, достигая максимума интенсивности и частоты в 30–45 лет и постепенно снижаясь по частоте и интенсивности, как правило, после 55–60 лет. Однако у некоторых пациентов приступы мигрени могут сохраняться и в пожилом возрасте. Во многих исследованиях показана наследственная предрасположенность к мигрени [5].

По своей патофизиологии мигрень – нейроваскулярное заболевание, в основе которого лежит гипервозбудимость гипоталамуса и дорсальной части ствола мозга, которая под воздействием экзогенных и эндогенных факторов приводит к активации тригеминоvascularной системы. Из периферических и центральных окончаний волокон тройничного нерва происходит выброс болевых провоспалительных молекул, в первую очередь – кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), являющегося, по современным представлениям, ключевым медиатором приступа мигрени [2]. CGRP запускает процесс неврального воспаления около сосудов твердой мозговой оболочки, их вазодилатацию и активацию ноцицептивных рецепторов в сосудистой стенке. Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, формируя ощущение головной боли [6].

Лечение мигрени направлено на уменьшение частоты и интенсивности приступов, снижение количества принимаемых анальгетиков и, таким образом, на улучшение качества жизни. Оно включает три основных подхода: поведенческая терапия, терапия для купирования приступов и профилактическая терапия [7].

При частых (>4 дней с головной болью в месяц) или тяжелых приступах мигрени, а также при хронической мигрени показана профилактическая терапия. Традиционная профилактическая терапия проводится в течение как минимум 6–12 мес и включает в себя бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевую кислоту), антагонисты рецепторов ангиотензина II (кандесартан), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин), ботулинический токсин типа А (ботулотоксин типа А). Зачастую данная терапия сопряжена с возникновением побочных эффектов, а также в некоторых случаях ограничена рядом противопоказаний. Было показано, что около 68% пациентов прекращают профилактическое лечение мигрени в течение 6 мес в связи с плохой переносимостью или недостаточной эффективностью терапии [8, 9].

Учитывая эти данные, появление моноклональных антител (МАТ) к CGRP или его рецептору стало прорывом в профилактике мигрени [10]. Терапия такими препаратами является таргетной, так как направлена непосредственно на ключевую молекулу патогенеза мигрени – CGRP. МАТ с высокой аффинностью связываются с CGRP или его рецептором, обрывая ключевой механизм развития головной боли. Данные рандомизированных контролируемых исследований убедительно подтверждают эффективность и безопасность этих препаратов в профилактике как эпизодической, так и хронической мигрени [11, 12]. Однако для подтверждения результатов клинических исследований, получения доказательств, отвечающих потребностям общей клинической практики, и возможного улучшения протоколов лечения необходимы данные из реальной клинической практики.

В России с февраля 2020 г. были зарегистрированы два МАТ: к рецептору CGRP – эренумаб и к самому белку CGRP – фреманезумаб. До настоящего момента нет опубликованных данных об использовании этих препаратов в России вне клинических исследований. В связи с этим целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность применения эренумаба в реальной клинической практике, а также привести характеристики пациентов с мигренью, которые получают терапию эренумабом. Мы представляем предварительные данные о характеристиках пациентов до лечения и эффективности и безопасности эренумаба после 3 мес терапии.

Пациенты и методы. Нами было проведено обсервационное когортное проспективное исследование, в которое вошли все пациенты с мигренью, которые в качестве профилактической терапии мигрени применяли анти-CGRP(r) МАТ (эренумаб) в специализированной Клинике головной боли. Были включены пациенты, которые обращались в Клинику головной боли в период с сентября 2020 г. по февраль 2021 г. включительно. Диагноз «мигрень» был установлен пациентам в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (International Classification of Headache Disorders 3rd Edition, ICHD-3).

Всего было 68 пациентов (58 женщин и 10 мужчин), средний возраст составил $37 \pm 10,4$ года. Все 68 пациентов получили как минимум по одной подкожной инъекции эренумаба 70 мг. У всех пациентов была оценена эффективность предыдущей профилактической терапии мигрени. Для оценки тяжести мигрени мы использовали Шкалу оценки влияния мигрени на повседневную активность (Migraine Disability Assessment, MIDAS) и Шкалу оценки рабочей продуктивности и снижения активности (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI). Для оценки эмоционального состояния пациентов использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Также оценивалось наличие

у пациентов кожной аллодинии по шкале оценки симптомов аллодинии (Allodynia Symptom Checklist, ASC-12). Пациенты проходили опросники до начала терапии, а также планируется повторное прохождение тестов через 6 мес терапии. Все пациенты вели дневник головной боли и каждый месяц отмечали нежелательные явления на фоне приема препарата.

Частая эпизодическая мигрень была у 21 пациента, хроническая мигрень — у 47 пациентов. У 9 (13%) пациентов была аура. Среднее количество дней с головной болью в месяц в группе эпизодической мигрени составляло $9,2 \pm 3,8$, в группе хронической мигрени — $26,3 \pm 3,8$; количество дней с головной болью варьировало от 4 до 30 в месяц. У 32 пациентов с хронической мигренью была лекарственно-индуцированная головная боль. Профилактическая те-

рапия у 15 пациентов проводилась препаратом одной группы, а у половины пациентов — препаратами из двух и более групп. Около четверти пациентов не получали ранее профилактическую терапию (рис. 1).

Предшествующая профилактическая терапия у пациентов включала: бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин), противосудорожные препараты (топирамат), блокатор рецепторов ангиотензина II типа (кандесартан) и инъекции ботулотоксина типа А (рис. 2).

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2019 и Statistica 12.0 и включала дескриптивный анализ, в котором для групп были просчитаны среднее значение и стандартное отклонение.

Результаты. По данным HADS, 26 (38%) пациентов имели клинически значимую тревогу (среднее значение — $8,1 \pm 4,1$ балла), 17 (25%) — клинически значимую депрессию (в среднем $7,7 \pm 3,5$ балла). Средний балл по шкале MIDAS составил $12,5 \pm 5,3$, что указывает на сильную интенсивность боли и умеренно выраженное ограничение повседневной активности пациентов. Такая степень дезадаптации пациента является одним из показаний для проведения профилактической терапии.

Согласно шкале WPAI из 49 (72%) пациентов, работающих за зарплату, 19 сообщили, что пропускали работу за последние 2 нед из-за приступа мигрени; 54 человека (79%) ответили, что мигрень мешает им работать с интенсивностью ≥ 5 баллов из 10.

По шкале аллодинии у 19 пациентов было набрано 3 балла и более, что указывает на наличие кожной аллодинии. Пациенты, имеющие кожную аллодинию, страдали хронической мигренью.

Из 68 пациентов двое (3%) прекратили лечение после первой инъекции из-за выраженной констипации, другие получили не менее трех инъекций эренумаба 70 мг. У 48 (70%) пациентов после трех инъекций количество дней с мигренью уменьшилось наполовину, что является одним из критериев эффективности профилактической терапии мигрени. У 7 (10%) пациентов отмечалось снижение числа дней с головной болью более чем на 75%, пациенты с такой эффективностью являются супер-респондерами (см. таблицу).

У 20 пациентов за 3 мес терапии не были достигнуты необходимая эффективность и удовлетворяющий пациента результат, в связи с чем принимались решения: о замене

препарата на фреманезумаб (у 11 пациентов), об увеличении дозы эренумаба до 140 мг (у пяти пациентов) и перехода на профилактическую терапию ботулотоксином типа А. При этом у 17 из 20 пациентов без положительного эффекта была хроническая мигрень, а у 12 из них — кожная аллодиния.

Мы отметили нежелательные явления у 15 (22%) больных, двое пациентов (3%) были вынуждены прекратить терапию эренумабом в связи

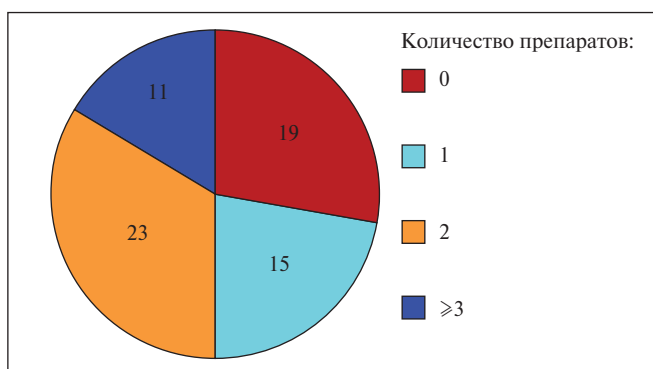


Рис. 1. Предшествующая профилактическая терапия мигрени, количество препаратов

Fig. 1. Previous preventive therapy for migraine, number of drugs

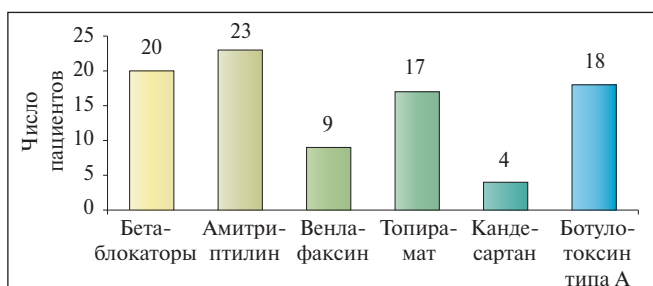


Рис. 2. Предшествующая профилактическая терапия мигрени, наименования препаратов

Fig. 2. Previous preventive therapy of migraine, names of drugs

Эффективность эренумаба на протяжении 3 мес терапии

Erenumab effectiveness during 3 months of therapy

Показатель	Число пациентов		
	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц
Уменьшение количества дней с головной болью:			
≥50%	13	29	41
≥75%	3	6	7
Нон-респондеры	52	33	20

с выраженной констипацией после первой инъекции. Остальные 13 пациентов отмечали легкие нежелательные явления, наиболее распространенными из которых были: покраснение в месте инъекции (n=8), запор (n=5), общая слабость в первые сутки после введения (n=4), тошнота после введения (n=2).

Обсуждение. Наше обсервационное исследование было проведено в разнородной популяции пациентов. В исследование были включены как пациентка с менструальной мигренью с четырьмя днями интенсивной головной боли в месяц, так и пациенты с хронической мигренью и лекарственно-индуцированной головной болью, а также пациенты с рефрактерной мигренью (более чем с тремя предшествующими неудачными попытками профилактического лечения).

Мы обнаружили достаточно высокую долю пациентов с 50% и 75% ответом на терапию после 3 мес лечения, что соотносится с данными имеющихся клинических исследований и наблюдений в реальной клинической практике [13–18]. В случае нашего исследования высокая частота положительного исхода могла быть обусловлена наличием у части пациентов эпизодической мигрени.

В рандомизированных контролируемых исследованиях эренумаба существенно колебалось количество пациентов со снижением числа дней с головной болью на 50% в разные периоды наблюдения [13–18]. Несмотря на то что даже после первой инъекции у нескольких пациентов был достигнут положительный эффект, после каждой последующей дозы эренумаба добавлялись новые респондеры с положительным эффектом терапии. Поэтому наши данные соответствуют ранее опубликованным и свиде-

тельствуют в пользу продолжения лечения в течение ≥ 3 мес до прекращения терапии. По наличию нежелательных явлений наши данные сопоставимы с данными рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эренумаба [13, 14].

Наличие кожной аллодинии у пациентов с мигренью может быть предиктором меньшей эффективности эренумаба в дозе 70 мг. Длительность заболевания и частота приступов мигрени в месяц также значительно связаны с аллодинией, что коррелирует с данными международных исследований [19, 20].

Поскольку эренумаб является дорогостоящим препаратом, необходимо выявить факторы, позволяющие предсказать ответ на терапию. В нашем исследовании пациенты, не ответившие на лечение, имели более выраженную аллодинию и хроническую мигрень. Несмотря на то что часть пациентов не достигли $\geq 50\%$ ответа, многие из них имели значимое улучшение по показателям интенсивности головной боли, сопутствующих симптомов и количества потребляемых лекарств. Требуются более совершенные инструменты для оценки реального улучшения состояния пациентов с мигренью после лечения, а также исследования для выявления предикторов эффективности. Для определения предикторов неэффективности терапии МАТ необходимы клинические исследования с более длительным периодом наблюдения за пациентами.

Заключение. Отмечены эффективность и безопасность препарата эренумаб для профилактического лечения мигрени, как для пациентов без предыдущего опыта профилактической терапии, так и для сложных случаев мигрени с неудачным результатом применения двух и более препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1866–76. doi: 10.1056/NEJMr1915327
- Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):599–609. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373–81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
- Mulder EJ, van Baal C, Gaist D, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*. 2003 Oct;6(5):422–31. doi: 10.1375/136905203770326420
- Азимова ЮЭ. Мигрень: современный взгляд на классификацию, патофизиологию и специфическую терапию. *Медицинский совет*. 2014;(5):27–9. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-27-29
- [Azimova YuE. Migraine: modern view of the classification, pathophysiology and specific therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):27–9. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-27-29 (In Russ.)].
- Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
- [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
- Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014 Jan;20(1):22–33. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.1.22
- Ford JH, Jackson J, Milligan G, et al. A Real-World Analysis of Migraine: A Cross-Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns. *Headache*. 2017 Nov;57(10):1532–44. doi: 10.1111/head.13202. Epub 2017 Oct 6.
- Martelletti P, Edvinsson L, Ashina M. Shaping the future of migraine targeting Calcitonin-Gene-Related-Peptide with the Disease-Modifying Migraine Drugs (DMMDs). *J Headache Pain*. 2019 May 23;20(1):60. doi: 10.1186/s10194-019-1009-9
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y
- Martelletti P. Erenumab is effective in reducing migraine frequency and improving physical functioning. *BMJ Evid Based Med*. 2019 Apr;24(2):76. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110937. Epub 2018 Aug 14.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):425–34. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28.

14. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of Erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123-32. doi: 10.1056/NEJMoa1705848
15. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0. Epub 2018 Oct 22.
16. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018 May;38(6):1026-37. doi: 10.1177/0333102418759786. Epub 2018 Feb 22.
17. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology*. 2019 May 7;92(19):e2250-e2260. doi: 10.1212/WNL.0000000000007452. Epub 2019 Apr 17.
18. Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain*. 2020 Apr 7;21(1):32. doi: 10.1186/s10194-020-01102-9
19. Benatto MT, Florencio LL, Carvalho GF, et al. Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Mar;75(3):153-9. doi: 10.1590/0004-282X20170015
20. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013 Nov;136(Pt 11):3489-96. doi: 10.1093/brain/awt251. Epub 2013 Sep 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.08.2021/05.10.2021/07.10.2021

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.

Вашенко Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>
Коробкова Д.З. <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>
Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>
Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Возможности применения амантадинов в условиях новой коронавирусной инфекции у пациентов с болезнью Паркинсона

Катунина Е.А.^{1,2}, Бездольный Ю.Н.³, Шипилова Н.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 127273, г. Москва, ул. Декабристов, 24

Эпидемия новой коронавирусной инфекции послужила толчком не только к разработке вакцин, но и к исследованию эффективности уже известных препаратов с противовирусной активностью. К числу таких препаратов относятся адамантаны.

Цель исследования — оценка возможных механизмов противовирусного действия амантадина и мемантина.

Пациенты и методы. В исследование вошло 75 пациентов с болезнью Паркинсона (БП): 49 (65,3%) женщин и 26 (34,7%) мужчин. Возраст больных колебался в диапазоне от 37 до 88 лет (средний возраст — 65 ± 7 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет (в среднем 12 ± 7 лет). Среди находящихся под наблюдением пациентов с БП 22 (29,3%) перенесли новую коронавирусную инфекцию. Из 22 заболевших коронавирусной инфекцией 8 (36,4%) пациентов получали адамантаны (четыре — амантадина сульфат, трое — амантадина гидрохлорид, один — мемантин) в комплексной терапии БП на протяжении не менее 3 мес. В среднем длительность приема адамантанов составила 8 ± 5 мес.

Результаты и обсуждение. Пациенты с БП, получавшие адамантаны, реже заболевали COVID-19, по сравнению с теми, кто не принимал препараты данной группы ($p < 0,05$). При этом значимых различий по полу, возрасту, длительности заболевания и сопутствующей патологии в сравниваемых группах не выявлялось ($p > 0,05$). Среди больных, получавших адамантаны, заболевание протекало более легко, число случаев развития пневмонии было в 3 раза меньше (отношение шансов 3; 95% доверительный интервал 0,44–20,3). В этой группе не было зафиксировано летальных исходов, однако из-за небольшой выборки пациентов различия между группами не были статистически значимы ($\chi^2 = 1,99$; $p > 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного ретроспективного исследования показали, что применение амантадина и мемантина у больных с БП может оказывать влияние на снижение заболеваемости и смертности на фоне новой коронавирусной инфекции. Это согласуется с данными опубликованных клинических наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина и мемантина в отношении коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; адамантаны; амантадин; мемантин; болезнь Паркинсона.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; elkatunina@mail.ru

Для ссылки: Катунина ЕА, Бездольный ЮН, Шипилова НН. Возможности применения амантадинов в условиях новой коронавирусной инфекции у пациентов с болезнью Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-67-72

Possibilities of using amantadines in the setting of the novel coronavirus infection in patients with Parkinson's disease

Katunina E.A.^{1,2}, Bezdolny Yu.N.³, Shipilova N.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³City Outpatient Clinic №107, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117513, Russia; ³24, Dekabristov St., Moscow 127273, Russia

The novel coronavirus infection pandemic prompted not only the development of vaccines, but also the study of the effectiveness of already known drugs with antiviral activity. These drugs include adamantanes.

Objective: to assess possible mechanisms of antiviral action of amantadine and memantine.

Patients and methods. The study included 75 patients with Parkinson's disease (PD): 49 (65.3%) women and 26 (34.7%) men. The age of the patients ranged from 37 to 88 years (mean age: 65 ± 7 years). The duration of the disease varied from 1 to 25 years (mean 12 ± 7 years). Among the monitored PD patients, 22 (29.3%) had a novel coronavirus infection. Of 22 patients with coronavirus infection, 8 (36.4%) patients received adamantanes (four — amantadine sulfate, three — amantadine hydrochloride, one — memantine) in the complex therapy of PD for at least 3 months. On average, the duration of adamantane administration was 8 ± 5 months.

Results and discussion. PD patients who received adamantanes were less likely to develop COVID-19 than those who did not take adamantanes ($p < 0.05$). At the same time, there were no significant differences in gender, age, duration of the disease and concomitant pathology in the com-

pared groups ($p > 0.05$). Among patients who received adamantanes, the disease proceeded more easily, the number of cases of pneumonia was 3 times less (odds ratio 3; 95% confidence interval 0.44–20.3). In this group, no lethal outcomes were recorded, however, due to the small sample of patients, the differences between the groups were not statistically significant ($\chi^2 = 1.99$; $p > 0.05$).

Conclusion. The results of a retrospective study showed that the use of amantadine and memantine in patients with PD may have an effect on reducing morbidity and mortality in the novel coronavirus infection. This is consistent with published clinical observations suggesting a possible protective effect of amantadine and memantine against coronavirus infection.

Keywords: coronavirus infection; adamantanes; amantadine; memantine; Parkinson's disease.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; elkatunina@mail.ru

For reference: Katunina EA, Bezdolnyi YuN, Shipilova NN. Possibilities of using amantadines in the setting of the novel coronavirus infection in patients with Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-67-72

Пандемия новой коронавирусной инфекции продолжается, несмотря на разработку уже большого количества вакцин во многих странах. Выявляют все новые и новые штаммы вируса, и проблема заболеваемости, развития осложнений и отсроченных последствий ковида стоит по-прежнему остро. В связи с этим наряду с вакцинацией населения продолжается поиск препаратов, способных снизить риск заражения и/или уменьшить тяжесть проявления COVID-19, в том числе оценивается эффективность уже известных препаратов с противовирусной активностью.

К числу таких препаратов относят ряд соединений из группы адамантанов: амантадин, римантадин и структурно близкий к ним мемантин. Амантадин с успехом используется для лечения вируса гриппа с 1976 г. [1–3]. Механизм противовирусного действия амантадина в отношении вируса гриппа типа А связан с блокированием активности ионного канала мембраны вируса за счет связывания с М2-белком, что приводит к нарушению репликации вируса [4–6].

Механизм антикоронавирусного действия амантадина связывают с воздействием на несколько мишеней. Входящие в структуру амантадина аминогруппы способны связываться с Е-белком ионных каналов вирусной мембраны, ингибируя ранние стадии репликации, аналогично механизму действия в отношении вируса гриппа [7]. Кроме того, амантадин действует на лизосомальные механизмы. На сегодняшний день доказано, что S-белок (спайк-белок) SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2) связывается с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). Рецепторы к АПФ2 экспрессируются на нейрональных и глиальных элементах по всему головному мозгу, включая дыхательный центр продолговатого мозга, а также в легких, сердце, почках и кишечнике. В процессе взаимодействия спайкового белка и рецептора к АПФ-2 большое значение имеет белок каталепсин-L, находящийся в лизосомах. Каталепсин-L способствует расщеплению спайк-белка, что сопровождается слиянием мембраны клетки вируса и клетки хозяина и высвобождением вирусного генома в клетку хозяина [8, 9]. Влияние на лизосомальные механизмы рассматривается как важная стратегическая мишень терапии COVID-19. Выделяют несколько направлений этой терапии: снижение экспрессии гена каталепсина-L, прямое подавление активности каталепсина-L, снижение активности каталепсина за счет повышения pH

в липосомах (ферментативная стабильность каталепсина поддерживается при pH в диапазоне 3–6,5) [8]. Амантадин способен влиять как на экспрессию гена каталепсина, так и, опосредованно, на его активность за счет повышения уровня pH. Так, скрининг 466 лекарственных препаратов показал, что амантадин занимает пятое место по силе воздействия на экспрессию гена каталепсина, значительно снижая его активность [8]. Влияние на кислотность среды анализируется за счет высокой липофильности молекулы амантадина, позволяя ему легко проходить через лизосомальные мембраны и, накапливаясь, повышать уровень pH [10, 11].

Таким образом, совокупность этих механизмов позволяет амантадину снижать вирусную нагрузку у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, влияя на механизмы проникновения и репликации вируса [8, 12, 13] (рис. 1).

Мемантин также влияет на вирулентность и патогенность вируса SARS-CoV-2 и обладает противовирусным потенциалом. В эксперименте мемантин показал дозозависимый эффект в отношении репликации коронавируса через взаимодействие с Е-белком ионных каналов вируса, а также уменьшал выраженность двигательных нарушений и снижал смертность животных [14, 15]. Влияние меман-

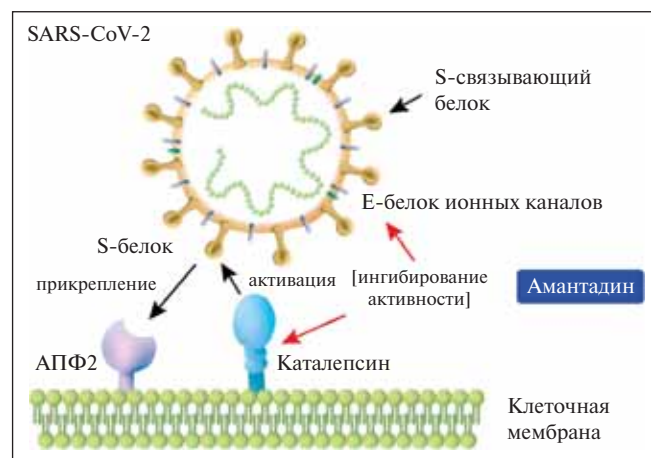


Рис. 1. Механизмы противовирусного эффекта амантадина
Fig. 1. Mechanisms of the antiviral effect of amantadine

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

тина на репликацию коронавируса подтверждено и на клеточных культурах [14, 16]. Среди важных механизмов противовирусного действия мемантина рассматривают его антагонизм в отношении никотиновых $\alpha 7$ -рецепторов [17, 18]. Известно, что стимуляция никотиновых рецепторов сопровождается увеличением синтеза рецепторов к АПФ2 в легких, что ускоряет проникновение вируса SARS-CoV-2 в эпителий респираторного тракта [17, 19]. Это одна из причин более тяжелого течения острого респираторного синдрома у курильщиков, для которых характерна повышенная концентрация «вирусных» рецепторов АПФ2 в дыхательных путях. Мемантин способен снижать экспрессию рецепторов АПФ2 в легочной ткани и предотвращать инвазию вируса [17].

Повреждение центральной нервной системы при COVID-19 неоднократно описано. Вовлечение стволовых структур может способствовать развитию острой дыхательной недостаточности, характерной для COVID-19 [20–22]. Амантадин и мемантин не только реализуют свой защитный потенциал в отношении центральной нервной системы, блокируя нейронную инвазию, но и обладают нейропротекторным эффектом, влияя на механизмы эксайтотоксичности, оксидативного стресса, нейровоспаления за счет блокады NMDA-рецепторов [23–25] (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что противовирусный эффект адамантанов реализуется в пределах терапевтических доз, что отличает их фармакологический профиль с относительно умеренными, по сравнению с другими препаратами с предполагаемым эффектом против COVID-19, побочными эффектами [26].

Кроме того, амантадин и мемантин могут быть полезны для лечения неврологических осложнений COVID-19, прежде всего за счет влияния на когнитивные и двигательные функции, а также механизмы vigильности [23, 25, 27].

Цель исследования — провести оценку влияния адамантанов на риск развития и тяжесть течения COVID-19 у больных с болезнью Паркинсона (БП), получавших амантадин в качестве противопаркинсонической терапии или мемантин для коррекции когнитивных нарушений.

Пациенты и методы. Исследование носило ретроспективный характер. В него вошло 75 пациентов: 49 (65,3%) женщин и 26 (34,7%) мужчин. Возраст больных колебался в диапазоне от 37 до 88 лет (средний возраст — 65 ± 7 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет (в среднем 12 ± 7 лет;

см. таблицу). Большинство пациентов ($n=55$; 73,3%) имели коморбидную патологию в виде диабета, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, мерцательной аритмии. Из 75 находящихся под наблюдением пациентов с БП 22 (29,3%) перенесли новую коронавирусную инфекцию. Диагноз COVID-19 подтверждался с помощью теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) либо на основании повышения титра антител. Среди 22 заболевших коронавирусной инфекцией 8 (36,4%) пациентов получали адамантаны (четверо — амантадина сульфат, трое — амантадина гидрохлорид, один — мемантин) в комплексной терапии на протяжении не менее 3 мес. В среднем длительность приема адамантанов составила 8 ± 5 мес.

Обработка полученных результатов проводилась методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включали в себя вычисление среднего



Рис. 2. Механизмы действия мемантина, позволяющие применять данный препарат при лечении COVID-19 и его последствий

Fig. 2. Mechanisms of action of memantine, allowing the use of this drug in the treatment of COVID-19 and its consequences

Общая характеристика пациентов с БП, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от приема препаратов из группы адамантанов

General characteristics of PD patients who had a novel coronavirus infection, depending on the intake of drugs from the adamantane group

Показатель	Группа адамантанов (n=8)	Пациенты, не получавшие адамантаны (n=14)
Возраст, годы	67 ± 8	66 ± 9
Количество женщин/мужчин	6/2	10/4
Продолжительность заболевания, годы	11 ± 5	13 ± 7
Диагноз пневмонии, n	2	7
Количество умерших	0	3

арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%). Для сравнения двух независимых выборок по уровню количественных признаков использовались критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких качественных показателей, а также для определения количественной оценки показателей использовали критерий χ^2 и показатель отношения шансов с оценкой значения границ 95% доверительного интервала. Статистически значимыми являлись выводы при $p < 0,05$. Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel для Windows 10 и IBM SPSS Statistics, version 21.

Результаты. Среди пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и принимавших адамантаны, у двух (25%) была диагностирована вирусная пневмония (КТ1–2, с поражением легких не более 50%), у остальных 75% отмечалось легкое течение инфекции. Доза мемантина составляла 20 мг/сут, амантадина — 200–300 мг/сут, у одного больного — 400 мг/сут. Не принимали амантадины в качестве противопаркинсонической терапии 14 (63,6%) пациентов из числа заболевших COVID-19; трое из них (21,4%) находились на терапии агонистами дофаминовых рецепторов, 11 (78,6%) — на комбинированной терапии (леводопа в сочетании с агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами МАО-В). У 7 (50%) из 14 больных течение коронавирусной инфекции осложнилось пневмонией. Три пациента (21,4%) умерли. Тяжесть поражения легких составила 75–100%. Все трое умерших пациентов (60, 71 и 83 года) длительно (от 11 до 15 лет) страдали БП. У одной пациентки в анамнезе отмечались рак молочной железы, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь. У остальных значимой сопутствующей патологии не было.

Пациенты с БП, получавшие адамантаны, заболевали COVID-19 реже, чем те, кто не принимал препараты данной группы ($p < 0,05$). При этом в двух сравниваемых группах не было существенных различий по полу, возрасту, длительности заболевания и сопутствующей патологии ($p > 0,05$). Среди больных, получавших адамантаны, поражение легких развивалось в три раза реже (отношение шансов 3; 95% доверительный интервал 0,44–20,3). У больных, принимающих адамантаны, не было зафиксировано летального исхода COVID-19, однако различия между группами из-за небольшой выборки пациентов были статистически не значимы ($\chi^2 = 1,99$; $p > 0,05$).

Обсуждение. Полученные данные указывают на возможный защитный эффект адамантанов в отношении коронавирусной инфекции. Это согласуется с данными опубликованных клинических наблюдений. Так, в ретроспективное исследование К. Rejdak и Р. Grieb [28], проведенное посредством телефонных интервью, было включено 22 пациента с БП, рассеянным склерозом, когнитивными нарушениями, которые по показаниям получали либо амантадин (100 мг 4 раза в день), либо мемантин (10 мг 2 раза в день) на протяжении не менее 3 мес до момента заражения коронавирусом. Несмотря на подтверждение у них с помощью ПЦР-теста диагноза COVID-19, клинические симптомы не развились ни у одного больного. G.E. Aranda-Abreu и соавт. [29], проанализировав ре-

зультаты обсервационного исследования, в котором они применяли в комплексной терапии пациентов с COVID-19 амантадин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 2 нед, пришли к выводу об эффективности и безопасности амантадина в качестве противовирусного препарата. В исследовании W. Bodnar и соавт. [30] использовались разные схемы назначения амантадина для лечения коронавирусной инфекции. В исследование было включено 55 человек (средний возраст — 55,9 года), 64% из которых имели коморбидные заболевания, а у 53% развилась пневмония. Амантадин назначался в дозе 200 мг на первый прием, затем по 100 мг каждые 6 ч в течение 48–72 ч в зависимости от состояния пациента. Более пожилым пациентам со сниженным метаболизмом амантадин назначали в дозе 100 мг каждые 8 ч в течение 3 сут. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями получали амантадин в дозе 100 мг на протяжении от 7 до 14 дней. Антибиотики получали 78% больных. Результаты наблюдения показали, что клиническая стабилизация наступала через 2 сут после получения первой дозы амантадина у 91% больных. Несмотря на высокую частоту развития пневмонии (53%), только одному пациенту потребовалась госпитализация с применением дополнительной оксигенации. Ни один пациент не умер. Авторы исследования считают, что назначение амантадина способно снизить риск госпитализации и смерти при коронавирусной инфекции.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений: ретроспективный характер, небольшое количество пациентов, отсутствие рандомизации пациентов в зависимости от применяемой базовой противовирусной, антибактериальной терапии.

Глобальная проблема, вызванная появлением COVID-19, инициировала гонку с разработкой вакцин, а также поиском препаратов, способных снизить риск заражения или тяжесть течения заболевания. Амантадин — это лекарственное средство, которое известно с 1960-х годов и ранее из-за его противовирусной активности было одобрено для лечения и профилактики гриппа А. Имеющиеся на сегодняшний момент результаты экспериментальных исследований на культурах ткани и животных свидетельствуют о возможной эффективности класса адамантанов в отношении коронавирусной инфекции. Определены механизмы противовирусного эффекта с влиянием на механизмы проникновения в клетку хозяина и репликацию вируса. Во многих исследованиях подтвержден нейропротективный потенциал адамантанов. Однако имеющиеся клинические данные крайне ограничены. Наше исследование на примере больных с БП и коронавирусной инфекцией показало, что среди пациентов, получавших адамантаны, заболевание протекало более легко, случаев пневмонии было почти в два раза меньше (8 — в группе амантадина и 14 — среди не получавших амантадин), ни один больной, получавший амантадин, не умер, в отличие от группы, не получавшей адамантаны, где смертельный исход наблюдался в трех случаях. Следует отметить и хорошую переносимость адамантанов в терапевтических дозах. Вместе с тем следует помнить о возможном развитии возбуждения и риске зрительных галлюцинаций, особенно у пожилых пациентов и пациентов с деменцией.

Закключение. Результаты проведенного ретроспективного исследования показали, что применение амантадина и мемантина у больных с БП может оказывать влияние на снижение заболеваемости и смертности на фоне новой ко-

ронавирусной инфекции. Это согласуется с данными опубликованных клинических наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина и мемантина в отношении коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Катунина ЕА. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 [Katunina EA. Amantadines in the treatment of Parkinson's disease. New opportunities in the conditions of COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 (In Russ.)].
2. McKimm-Breschkin JL, Fry AM. Meeting report: 4th ISIRV antiviral group conference: novel antiviral therapies for influenza and other respiratory viruses. *Antiviral Res*. 2016 May;129:21-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.01.012. Epub 2016 Feb 9.
3. Kolocouris A. Aminoadamantanes with persistent *in vitro* efficacy against H1N1 (2009) influenza A. *J Med Chem*. 2014 Jun 12;57(11):4629-39. doi: 10.1021/jm500598u. Epub 2014 May 15.
4. Wang C, Takeuchi K, Pinto LH, Lamb RA. Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the amantadine block. *J Virol*. 1993 Sep;67(9):5585-94. doi: 10.1128/JVI.67.9.5585-5594.1993
5. Thomaston JL, Polizzi NF, Konstantinidi A, et al. Inhibitors of the M2 Proton Channel Engage and Disrupt Transmembrane Networks of Hydrogen-Bonded Waters. *J Am Chem Soc*. 2018 Nov 14;140(45):15219-26. doi: 10.1021/jacs.8b06741. Epub 2018 Sep 12.
6. Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. В кн.: Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС. *Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению*. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. [Shtok VN, Fedorova NV. Parkinson's disease. In: Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS. *Ekstrapiramidnye rasstroystva: rukovodstvo po lecheniyu* [Extrapyramidal Disorders: A Guide to Diagnosis and Treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2002 (In Russ.)].
7. Aranda-Abreu GE, Aguilar ME, Covarrubias DH, Duran FR. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Jul;140:109755. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109755. Epub 2020 Apr 25.
8. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):106004. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106004. Epub 2020 Apr 30.
9. Zhao MM, Yang WL, Yang FY, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):134. doi: 10.1038/s41392-021-00558-8
10. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 28;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y
11. Zhou Y, Gammeltoft KA, Galli A, et al. Efficacy of Ion-Channel Inhibitors Amantadine, Memantine and Rimantadine for the Treatment of SARS-CoV-2 *In Vitro*. *Viruses*. 2021 Oct 15;13(10):2082. doi: 10.3390/v13102082
12. Araujo R, Aranda-Martinez JD, Aranda-Abreu GE. Amantadine Treatment for People with COVID-19. *Arch Med Res*. 2020 Oct;51(7):739-40. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.009. Epub 2020 Jun 12.
13. Cortes-Borra A, Aranda-Abreu GE. Amantadine in the prevention of clinical symptoms caused by SARS-CoV-2. *Pharmacol Rep*. 2021 Jun;73(3):962-5. doi: 10.1007/s43440-021-00231-5. Epub 2021 Feb 18.
14. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J Virol*. 2014 Feb;88(3):1548-63. doi: 10.1128/JVI.02972-13. Epub 2013 Nov 13.
15. Wu HM, Tzeng NS, Qian L, et al. Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Sep;34(10):2344-57. doi: 10.1038/npp.2009.64. Epub 2009 Jun 17.
16. Honegger UE, Quack G, Wiesmann UN. Evidence for lysosomotropism of memantine in cultured human cells: cellular kinetics and effects of memantine on phospholipid content and composition, membrane fluidity and beta-adrenergic transmission. *Pharmacol Toxicol*. 1993 Oct;73(4):202-8. doi: 10.1111/j.1600-0773.1993.tb01564.x
17. Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a Mediator of ACE-2. *Eur Respir J*. 2020 Jun 4;55(6):2001261. doi: 10.1183/13993003.01261-2020. Print 2020 Jun.
18. Hasanagic S, Serdarevic F. Potential role of memantine in the prevention and treatment of COVID-19: its antagonism of nicotinic acetylcholine receptors and beyond. *Eur Respir J*. 2020 Aug 13;56(2):2001610. doi: 10.1183/13993003.01610-2020. Print 2020 Aug.
19. Farsalinos K, Angelopoulou A, Alexandris N, Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur Respir J*. 2020 Jul 16;56(1):2001589. doi: 10.1183/13993003.01589-2020. Print 2020 Jul.
20. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. Response to commentary on «The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients». *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):707-9. doi: 10.1002/jmv.25824. Epub 2020 Apr 10.
21. Baig AM. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Aug 19;11(16):2416-21. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00349. Epub 2020 Aug 11.
22. Murta V, Villarreal A, Ramos AJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? *ASN Neuro*. Jan-Dec 2020;12:1759091420954960. doi: 10.1177/1759091420954960
23. Brenner SR, Butterworth RF. Repurposing of adamantanes with transmitter receptor antagonist properties for the prevention/treatment of COVID-19. *J Pharmacol Pharmacol*. 2020;8(1):4. doi: 10.13188/2327-204X.S200005
24. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agundez JAG. Anti-Inflammatory Effects of Amantadine and Memantine: Possible Therapeutics for the Treatment of Covid-19? *J Pers Med*. 2020 Nov 9;10(4):217. doi: 10.3390/jpm10040217
25. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuropharmacol*. 2008 Mar;6(1):55-78. doi: 10.2174/157015908783769671
26. Jeppesen MG, Toft-Bertelsen TL, Kledal TN, Rosenkilde MM. Amantadin has potential for the treatment of COVID-19 because it targets known and novel ion channels encoded by SARS-CoV-2. *Res Sq*. 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-121743/v1

27. Grieb P, Rejdak K. Are central nervous system drugs displaying anti-inflammatory activity suitable for early treatment of COVID-19? *Folia Neuropathol.* 2021;59(2):113-20. doi: 10.5114/fn.2021.107572
28. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102163. doi: 10.1016/j.msard.2020.102163. Epub 2020 Apr 30.
29. Aranda-Abreu GE, Aranda-Martinez JD, Araujo R, et al. Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine. *Pharmacol Rep.* 2020 Dec;72(6):1538-41. doi: 10.1007/s43440-020-00168-1. Epub 2020 Oct 10.
30. Bodnar W, Aranda-Abreu G, Slabon-Willand M, et al. The efficacy of amantadine hydrochloride in the treatment of COVID-19 — a single-center observation study. *Res Square.* 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-493154/v1

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
05.09.2021/23.10.2021/09.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>
Бездольный Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1573-9153>
Шпилова Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7151-6544>

Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0

Табеева Г.Р.¹, Кацарава З.^{2,3}, Амелин А.В.⁴, Сергеев А.В.¹, Скоробогатых К.В.⁵, Ефименко И.В.⁶, Хорошевский В.Ф.⁷

¹Кафедра 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; ²Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen, Germany; ³Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna, Germany; ⁴кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ООО «Университетская клиника головной боли», Москва; ⁶Semantic Hub SARL, Lausanne, Switzerland; ⁷Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва
¹Россия, 2119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany; ³Holbeinstr. 10, 59423 Unna, Germany; ⁴Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁵Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ⁶Avenue d'Ouchy 4, 1006 Lausanne, Switzerland; ⁷Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2

Мигрень является второй по значимости причиной дезадаптации, а бремя мигрени определяется в том числе ее влиянием на трудоспособность, социальную активность и семейные взаимоотношения.

Цель исследования – выявление паттернов поведения российских пациентов с мигренью, факторов, влияющих на их качество жизни (КЖ), и уровня осведомленности о заболевании на основе семантического анализа сообщений в Web 2.0.

Пациенты и методы. Исследование основано на результатах семантической обработки (автоматический анализ текстов на естественном языке с учетом их смысла) анонимизированных сообщений 6566 уникальных авторов (пациентов и их близких) из социальных сетей и форумов (свыше 73 тыс. сообщений за 10 лет, 2010–2020 гг.). При этом исследование было проведено исключительно по данным, которые указаны в сообщениях. В связи с этим по ряду параметров полная информация для анализа отсутствует. Никакие персональные данные об авторах сообщений не собирались и не использовались. Пол определялся исходя из текста анализируемого сообщения. Для исследования использовались только открытые данные среды Интернет из социальных сетей и форумов.

Результаты и обсуждение. Был сформирован ландшафт проблем, связанных с мигренью. Факторы, влияющие на КЖ, были объединены в четыре основные группы («Ограничения, накладываемые на образ жизни триггерами приступов мигрени», «Потеря возможности работать», «Серьезные психологические проблемы», «Вопросы планирования семьи»); также были выявлены дополнительные, более редкие, но острые проблемы. На основании проанализированных сообщений результаты показывают, что среднее число дней с мигренью составляет 9,4 в месяц; 21,8% пациентов говорят о ежедневной мигрени. При этом большинство пациентов страдают от приступов уже 10 лет и более, а 9% пациентов – 30 лет и более. Анализ паттернов диагностики показал, что в большинстве случаев пациенты самостоятельно прибегают к дополнительным методам обследования, при этом только 13,1% больных имеют опыт адекватной профилактической терапии.

Заключение. Исследование продемонстрировало наличие широкого спектра неудовлетворенных потребностей, проблем, связанных с КЖ, у самих пациентов и их близких, а также существенное социальное и экономическое бремя данной болезни (в том числе долговременную нагрузку на экономику, что может быть использовано в качестве аргументов для возмещения стоимости терапии мигрени) исходя из текста сообщений по проблематике мигрени в открытых источниках сети Интернет.

Ключевые слова: мигрень; бремя мигрени; качество жизни; семантический анализ; технологии понимания естественного языка; Web 2.0.

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Кацарава З, Амелин АВ и др. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):73–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84

New in understanding the burden of migraine: semantic analysis of the voice of Russian patients – users of Web 2.0
Tabeeva G.R.¹, Katsarava Z.^{2,3}, Amelin A.V.⁴, Sergeev A.V.¹, Skorobogatikh K.V.⁵, Efimenko I.V.⁶, Khoroshevskiy V.F.⁷

¹Department 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; ²Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen, Germany; ³Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna, Germany; ⁴Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁵ООО “University Headache Clinic”, Moscow; ⁶Semantic Hub SARL, Lausanne, Switzerland; ⁷Federal Research Center “Informatics and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany; ³Holbeinstr. 10, 59423 Unna, Germany; ⁴6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁵2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ⁶Avenue d'Ouchy 4, 1006 Lausanne, Switzerland; ⁷44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia

Migraine is the second leading cause of maladjustment, and the burden of migraine is determined by its impact on work ability, social activity and family relationships.

Objective: to identify the patterns of behavior of Russian patients with migraine, factors affecting their quality of life, and the level of awareness of the disease based on a semantic analysis of messages in Web 2.0.

Patients and methods. The study is based on the results of semantic processing (automated analysis of natural language texts, taking into account their meaning) of anonymized messages from 6566 unique authors (patients and their relatives) from social networks and forums (over 73 thousand messages over 10 years, 2010–2020). In addition, the study was carried out exclusively according to the data indicated in the messages. In this regard, complete data for several parameters was not available for analysis. No personal data about the authors of the messages was collected or used. The sex was determined based on the text of the analyzed message. For the study, only open data from the Internet from social networks and forums was used.

Results and discussion. A landscape of problems of persons complaining of migraine issues was formed. Factors affecting the quality of life were grouped into four main groups (“Lifestyle restrictions by triggers of migraine attacks”, “Loss of opportunity to work”, “Serious psychological problems”, “Family planning issues”); additional, rarer, but acute problems were also identified. The analyzed messages show that the average number of days with migraines is 9.4 per month; 21.8% of patients report daily migraines. Moreover, most patients have been suffering from attacks for 10 years or more, and 9% of patients – for 30 years or more. The analysis of diagnostic patterns showed that in most cases, patients independently resorted to additional examination methods, while only 13.1% of patients had experience of adequate preventive therapy.

Conclusion. The study demonstrated the presence of a wide range of unmet needs, quality of life problems both in patients themselves and their caregivers, as well as a significant social and economic burden of this disease (including a long-term burden on the economy, which can be used as arguments for reimbursing the cost of migraine therapy) based on the text messages on migraine in open sources on the Internet.

Keywords: migraine; burden of migraine; quality of life; semantic analysis; natural language understanding technologies; Web 2.0.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Katsarava Z, Amelin AV, et al. New in understanding the burden of migraine: semantic analysis of the voice of Russian patients – users of Web 2.0. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic*. 2021;13(6):73–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84

Мигрень – хроническое неврологическое заболевание, которым страдает около 1 млрд человек во всем мире [1]. Распространенность мигрени в общей популяции составляет в среднем 14,4% (от 13,8 до 15,0%) [2]. По данным большого российского эпидемиологического исследования, проведенного среди 2725 лиц, ее распространенность среди взрослого населения (от 18 до 65 лет) составила 20,8% [3]. Бремя мигрени как хронического заболевания связано не только с тяжестью приступов, оно в значительной степени определяется ее влиянием на трудоспособность, социальную активность и семейные взаимоотношения [4]. Мигрень является второй по значимости причиной дезадаптации и вызывает более значительные нарушения функциональной активности, чем все другие неврологические расстройства [5]. В исследовании Global Burden of Diseases (GBD2019) [6] сообщается, что головные боли в целом по показателю YLD стоят на первом месте в возрастной группе трудоспособного населения (15–49 лет), а мигрень занимает лидирующее положение по этому показателю у женщин работоспособного возраста (15–49 лет). При этом анализ данных эпидемиологических исследований последних лет показывает неуклонный рост числа случаев мигрени в популяции, особенно среди молодых лиц и детей школьного возраста [6].

Известно, что уровень обращений за медицинской помощью среди пациентов с мигренью является крайне низким, большинство из них никогда не получают профессионального диагноза и занимаются самодиагностикой и самолечением. Так, по данным большого популяционного исследования French Nationwide Population-Based Survey

(FRAMIG 3) [7], только 60% лиц с мигренью когда-либо обращались за консультацией по поводу головной боли, 34% пациентов находились под активным наблюдением специалиста и только 8% получали лечение, предписанное врачом. Около 60% пациентов с мигренью не знали о существовании у них этого заболевания, а среднее время между началом заболевания и первой консультацией составило $3,7 \pm 5,8$ года. Вынуждены были принимать лекарства при каждом приступе мигрени 78,6% опрошенных, из них только 38,6% использовали средства, рекомендуемые врачами, и 51,1% применяли средства, не рекомендуемые для лечения мигрени [7]. В целом более 50% больных, испытывающих приступы мигрени, никогда не обращаются к врачам, а диагноз «мигрень» имеют лишь 20% пациентов [8].

Информированность пациентов о заболевании, его течении и эффективных стратегиях поведенческой терапии и фармакологического лечения неудовлетворительны. Общая грамотность остается низкой [9]. При этом и в Америке, и в Европе информация о здоровье является одной из наиболее востребованных в интернете тем [10]. Сегодня многие пациенты используют интернет, прежде чем обратиться за профессиональным диагнозом [10]. С.Ф. Mullins и соавт. [11] провели анализ социальной сети Twitter и включили в поиск несколько релевантных ключевых слов по проблеме боли. Только в течение 14-дневного периода был обнаружен 941 твит от 715 авторов. Наиболее часто встречающимися ключевыми словами были «головная боль» (n=321), «мигрень» (n=147) и «боли в спине» (n=123) [11].

Исследования использования людьми, страдающими мигренью, социальных сетей показывают, что последние

имеют большой потенциал для улучшения понимания этого заболевания [12, 13]. Такой подход не ограничен рамками формальных отчетов пациентов и позволяет анализировать многие аспекты. Так, известно влияние стрессовых событий на течение мигрени, что отражается в сообщениях пользователей, но не всегда выявляется при рутинном интервью с врачом [15–17]. S.M. Burns и соавт. [14] на основании данных поиска Google Trends за 12 лет (с 1 января 2004 г. по 15 августа 2016 г.) показали роль нескольких повторяющихся социальных факторов, побуждающих пользователей к поиску информации о мигрени. С другой стороны, упоминания о мигрени в средствах массовой информации могут повысить интерес к мигрени и осведомленность о ней, что приведет к увеличению количества поисковых запросов [15]. С этой точки зрения использование веб-технологий, таких как поисковые системы и социальные сети, позволяет выявлять скрытые проблемы влияния социальных факторов на течение мигрени.

Использование интернета пациентами, которые страдают хроническими заболеваниями, не ограничивается поиском. Пациенты и их близкие посещают форумы, группы в социальных сетях, порталы для общения с врачами и оставляют там сообщения, где описывают свое состояние, в том числе симптомы, особенности диагностики и терапии, проблемы доступа и качества жизни (КЖ). Такого рода сообщения — «голос пациента» — являются уникальным источником данных: здесь, в отличие от опросов, интервью и фокус-групп, отсутствует влияние исследователя на пациентов, им нет необходимости давать социально одобряемые ответы, они говорят о том, что их действительно волнует. По ряду вопросов пассивное «слушание» сообщений пациентов (при соблюдении пользовательских соглашений таких ре-

сурсов, использовании только открытых источников в сети Интернет, анализе исключительно текстов сообщений авторов с обеспечением анонимизации) может лечь в основу сбора объективных данных и настоящих инсайтов.

Целью настоящего исследования стало изучение уровня осведомленности, потребностей и стратегий поведения (в том числе в части диагностики и терапии, включая фармакологическое лечение) российских пациентов с мигренью на основании сообщений в открытых социальных сетях и форумах. Новизна исследования обусловлена применением новых методов: «слушания» сообщений в интернете с использованием технологий искусственного интеллекта и глубокого семантического анализа текстов.

Пациенты и методы. Дизайн исследования предполагал использование данных «голоса пациентов» из интернет-среды.

Общая схема дизайна исследования представлена на рис. 1. Оценки генеральной совокупности и репрезентативной выборки сообщений пациентов из открытых ресурсов интернета основаны на статистических и эпидемиологических данных, обсуждаемых ниже.

Сообщения пациентов были собраны и проанализированы в анонимизированной форме в соответствии с требованиями Общего регламента по защите данных (General data protection regulation, GDPR; Постановление Европейского союза 2016/679) и Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ. Анализировались только значимые фрагменты сообщений, относящиеся к описанию опыта и пути пациентов. Такой подход позволяет выполнять исследования в соответствии с требованиями нормативных документов о защите персональных данных и интеллектуальной собственности.



Рис. 1. Общая схема дизайна исследования
Fig. 1. Flow chart of the study design

В России распространенность мигрени среди трудоспособного населения в возрасте от 18 до 65 лет составляет 20,8% [3]. По состоянию на январь 2021 г. население Российской Федерации насчитывало 145,9 млн человек, из них трудоспособного возраста — 82,3 млн человек, из которых, таким образом, 17,1 млн страдают мигренью [16]. Учитывая, что уровень проникновения интернета в России составляет 85%, число пользователей социальных сетей уже достигло 99 млн человек, а медицинская проблематика интересует около 17% таких пользователей [17], можно дать верхнюю оценку числа пользователей медицинских социальных сетей и форумов в 16,8 млн человек по всем нозологиям, а число пациентов со всеми формами мигрени в социальных сетях и форумах можно оценить как 2,5–3,5 млн человек. Если учесть, что далеко не все пациенты с мигренью размещают свои сообщения в социальных сетях и форумах и что от одного пациента в среднем может быть 5 ± 2 сообщения, можно ожидать от 500 до 700 тыс. пациентов со всеми формами мигрени в специализированных социальных сетях и форумах. При этом, как показывают исследования [18], для диагностики хронической мигрени к врачам обращаются лишь 20% пациентов. Поэтому можно предположить, что и в социальных сетях и форумах будет наблюдаться та же пропорция и, следовательно, в качестве верхней оценки генеральной совокупности пациентов с хронической мигренью в России, которые представлены в специализированных сетях и форумах, можно принять 140 тыс. сообщений.

Для оценки объема репрезентативной выборки в настоящем исследовании авторы использовали метод номограмм Альтмана [19, 20]. В данном случае мы зафиксировали (исходя из предыдущего опыта и практики медицинских исследований) уровень значимости, равный 0,05, степень доверия к результатам анализа, соответствующую 0,99, и стандартное отклонение, равное 0,1. При выбранных параметрах объем репрезентативной выборки в соответствии с номограммой Альтмана составил около 7 тыс. сообщений.

Следующим шагом в дизайне настоящего исследования было определение критериев отбора сообщений. Были определены релевантные сайты для краулинга (сбора исходных сообщений для дальнейшей обработки, анонимизированных в соответствии с требованиями GDPR и Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ) и типовые запросы для краулера. В качестве первого шага были выбраны все сообщения (т. е. «посты» пользователей в форумах и соцсетях, без каких-либо персональных данных) из открытых источников (т. е. индексируемых поисковыми машинами и доступных всем пользователям среды Интернет), содержащие термины «мигрень», «мигренозный» и другие релевантные выражения, а также их синонимы. Затем все сообщения были проанализированы с помощью методов семантического анализа (т. е. «по смыслу»). По результатам анализа были отобраны только те сообщения, где речь шла о мигрени в медицинском смысле (поскольку в русском языке слово «мигрень» может использоваться также как метафора), причем именно те, где говорилось об установленном или предполагаемом диагнозе «мигрень». Авторами сообщений были сами пациенты или их близкие (что также определялось на основе текста самих сообщений). При этом сообщения, относящиеся к одному автору, были сгруппированы в единую «историю» на основе структурных признаков (например, в рамках одной и той же

дискуссии — «треда» — на форуме). На основании этих критериев сканирование релевантных сайтов с фильтрацией по типовым запросам обеспечило объем репрезентативной выборки людей, пишущих об опыте мигрени (целевых анонимных пациентов), равный 5319. Дополнительно в анализ были включены сообщения людей, не сообщивших напрямую о подтвержденном или предложенном врачом диагнозе «мигрень», но состоящих в специализированных группах поддержки пациентов с мигренью и раскрывающих в сообщениях тему головной боли, что дало еще 1247 человек. Итого общее количество пациентов с диагнозом мигрень и/или подозревающих у себя мигрень составило 6566 авторов, что близко к теоретической оценке объема репрезентативной выборки. Объем сообщений пациентов и их близких составил более 73 тыс. единиц.

Заключительным этапом в дизайне исследования были семантическая обработка отобранных сообщений из репрезентативной выборки и аналитика на полученных результатах, которые обсуждаются в следующих разделах настоящей работы.

Результаты. В своих сообщениях в сети Интернет пациенты затрагивают самые разные аспекты своего опыта. В рамках исследования проблемы, волнующие пациентов, и их «непокрытые потребности» (unmet needs) были объединены в несколько групп, включая вопросы профилактики, терапии и др. В статье рассматриваются прежде всего те аспекты, для которых голос пациента является основным (если не уникальным) источником данных: вопросы КЖ и бремени заболевания, восприятие и описание симптомов самими пациентами, а также определенные паттерны диагностики и терапии.

Демография, бремя и качество жизни. Как отмечалось выше, итоговый анализ собранной информации по данным свыше 73 тыс. сообщений из открытых источников позволил выделить репрезентативную выборку объемом 6566 авторов из большинства регионов Российской Федерации. Анализ распределения пациентов по возрасту и полу проводился среди 2641 пациента, которые указали информацию в сообщениях. Сведения о возрасте также извлекались непосредственно из сообщений пациентов (из конструкций типа «Сейчас мне 40 лет, и я уже 10 лет страдаю мигренью») или метаданных сообщения (без сбора каких-либо персональных данных). Здесь и далее объемы выборок по конкретным вопросам исследования могут различаться, с учетом числа авторов, предоставивших соответствующие сведения в своих сообщениях. Средний возраст выборки составил 30,1 года; 63,5% составили женщины и 36,5% — мужчины. Распределение исследуемой популяции по возрасту (рис. 2) демонстрирует, что наиболее активные авторы — это пациенты в возрасте 20–40 лет (более 60% всех пациентов), а максимальная представленность сообщений приходится на возраст 30–35 лет (17,6% всех пациентов). Следует отметить, что возраст указали не все пациенты (число таких авторов меньше, чем число тех, кто указал пол или для кого пол можно было определить на основе текстов сообщений), в связи с этим на рис. 2 преобладают мужчины, хотя в выборке в целом женщин больше (см. выше).

Поскольку целью настоящего исследования был анализ «голоса пациентов» и их близких в социальных сетях (принадлежность самим пациентам или их родственникам определялась исходя из текста сообщения, с учетом того,

пишет ли автор о себе или о своем близком человеке), представляют интерес данные о наиболее активных информационных ресурсах в данной области. При интерпретации данных учитывался уровень интернетизации регионов Российской Федерации.

Наибольшее количество сообщений приходится на социальные сети, при этом доля форумов, специализирующихся на онлайн-консультациях, составляет около 25% в общем объеме сообщений; это говорит о том, что пациенты в первую очередь предпочитают общаться друг с другом, а не обращаться за консультацией к врачам.

Выборка пациентов, сообщивших о типе и форме мигрени, составила 5280 человек. При этом 73% авторов не сообщают, подтвержден ли диагноз врачом, и только 22% пациентов утверждают, что их диагноз был поставлен специалистом медицинского учреждения. По форме мигрени пациенты распределились следующим образом: мигрень — 85,4% (n=4509), мигрень с аурой — 11,1% (n=586), мигрень без ауры — 3,4% (n=181), мигренозный статус — 0,1% (n=4). В ряде случаев пациенты, упоминая диагноз «мигрень», не использовали термин «аура», но описывали определенные зрительные феномены. Большую часть пациентов, согласно предоставленным в сообщениях сведениям, составили работающие лица (68,4% с мигренью в целом, 63,0% с аурой и 75,9% — без ауры), доля обучающихся в вузе составила 9,0; 11,1 и 10,3% соответственно.

Анализ субъективных отчетов потенциальных пациентов продемонстрировал выраженный полиморфизм клинических проявлений как приступов головной боли, так и продромальных явлений и симптомов ауры. В выборке 3752 пациентов, сообщивших о клинических проявлениях заболевания, были выделены наиболее частые симптомы мигрени: головная боль (90,7%), тошнота и рвота (25,8 и 23,7%), головокружение (17,1%), аура (14,6%), тяжесть в голове, затылке, желудке (9,2%), пульсация (8,0%), шум в ушах (7,8%), отеки лица/век (6,8%), спазмы (6,4%), повышение температуры (6,1%), обмороки (6,0%), сонливость (5,6%). Обращает на себя внимание, что лишь 2,7% пациентов жаловались на светобоязнь. Продромальные проявления приступов мигрени упоминали 2012 пациентов; наиболее частыми были: слабость (29,9%), онемение (26,7%), повышенное эмоциональное напряжение (21,7%), утомляемость (19,0%), пульсация (14,9%), шум в ушах (14,6%). Типичными для проявлений зрительной ауры были жалобы на мелькание мушек (20,5%), наличие слепого пятна (11,5%), линий/молний (9,0%), вспышек света (6,0%), мерцание (5,7%).

По данным сообщений 686 пациентов, средняя длительность заболевания составила 12 лет, в 8% случаев она не превышала 1 года, в 30% случаев была от 1 года до 5 лет, в 10% — от 5 до 10 лет и в 52% — более 10 лет. Наибольшая доля пациентов приходится на продолжительность заболевания, равную 10–15 годам, что еще раз подчеркивает важность анализа мигрени как хронического заболевания с тенденцией к длительному персистированию приступов головной боли. Около 9% всех пациентов сообщают, что страдают мигренью свыше 30 лет.

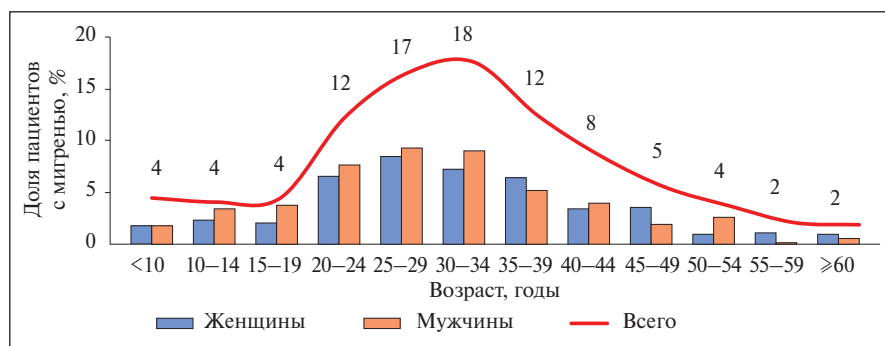


Рис. 2. Доля пациентов с мигренью в разных половозрастных группах¹
Fig. 2. Proportion of patients with migraine in different age and sex groups

Для оценки количества приступов мигрени в месяц использовались данные о частоте приступов в соответствии со всеми возможными формулировками: «1 раз в неделю», «2–3 раза в месяц», «5 раз в год» и др. Данные о распределении приступов мигрени по частоте анализировались среди 353 пациентов, указывающих явно соответствующие сведения в своих сообщениях (рис. 3). При этом 21% пациентов сообщили о редких приступах (<1 дня в месяц); 22% пациентов пишут, что страдают от мигрени «каждый день», в некоторых случаях подразумевая «очень часто». Среднее количество дней с мигренью в месяц составило 9,4.

Среди пациентов с потенциальным диагнозом «мигрень» в 913 случаях отмечались характерные описания влияния головной боли на общее самочувствие, социальную и повседневную активность и работоспособность. Около 15% пациентов сообщили о влиянии мигрени на КЖ. Среди наиболее частых были следующие проблемы: невозможность нормально спать — 21,4% (n=195), невозможность терпеть состояние — 14,9% (n=136), невозможность высказать мысль, сосредоточиться — 9,4% (n=86), страх передать заболевание по наследству — 9,2% (n=84), необходимость соблюдать диету — 6,9% (n=63), невозможность есть/пить во время приступа — 5,8% (n=53), необходимость ограничивать прием алкоголя — 5,1% (n=47), невозможность рабо-

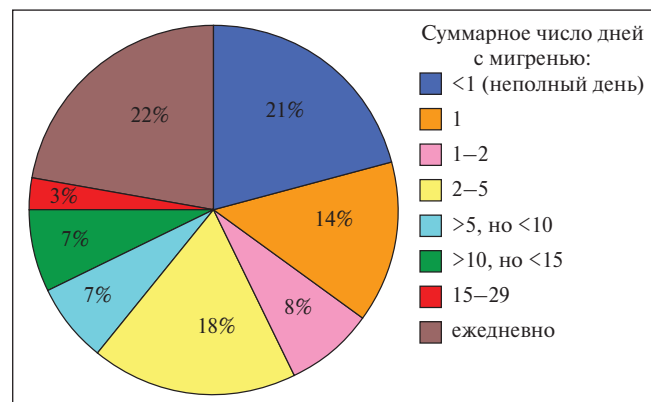


Рис. 3. Число дней с мигренью в месяц (суммарно)
Fig. 3. Days with migraine per month (in total)

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

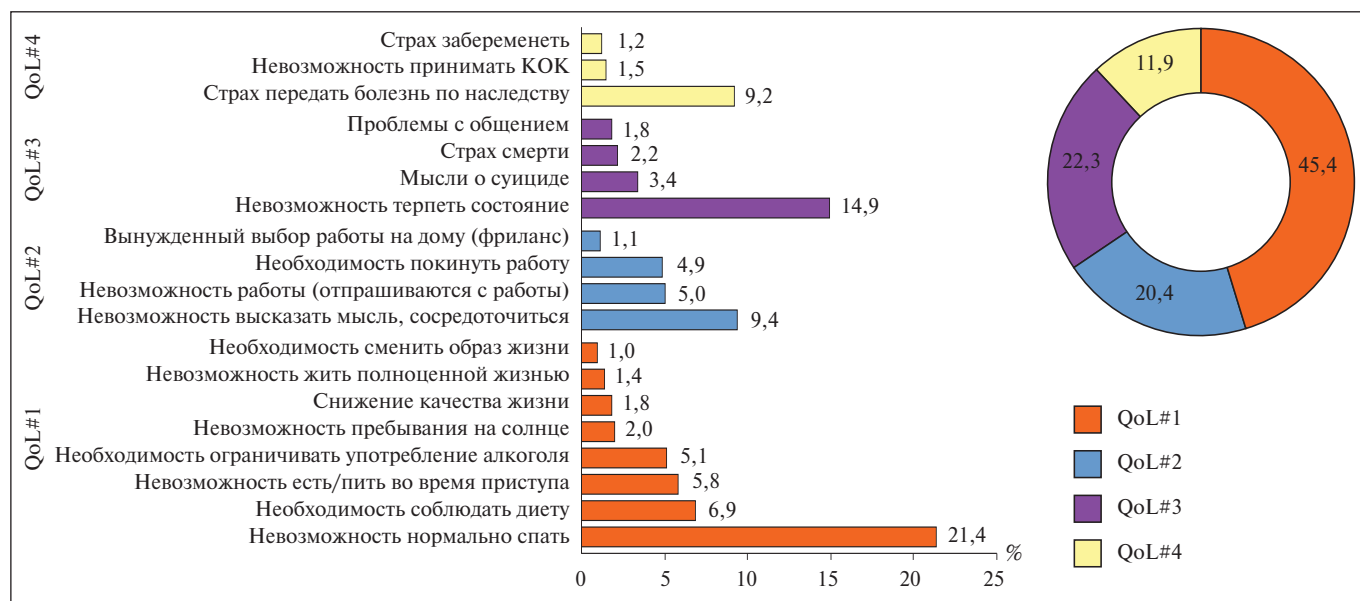


Рис. 4. Наиболее значимые проблемы пациентов в области КЖ по категориям и подкатегориям, %.

QoL#1 – категория «Ограничения, накладываемые на образ жизни триггерами приступов мигрени»; QoL#2 – «Потеря возможности работать из-за заболевания»; QoL#3 – «Серьезные психологические проблемы, вызванные изменением образа жизни в связи с заболеванием»; QoL#4 – «Вопросы планирования семьи». КОК – комбинированные оральные контрацептивы

Fig. 4. Most significant quality of life problems by QoL categories and subcategories, %

тать (отпрашиваются с работы) – 5,0% (n=46), необходимость покинуть работу – 4,9% (n=45).

Одним из важных результатов стало выявление в пациентских сообщениях сведений о влиянии мигрени на КЖ (Quality of life, QoL) и, в частности, на возможности успешной работы и карьерного роста. Была сформирована классификация аспектов КЖ, которые были разделены на четыре категории, в каждой из которых, в свою очередь, выделены наиболее частотные подкатегории (рис. 4)². На рис. 5 представлены интегральные данные по аспектам КЖ, связанным с работой. Около 15% пациентов сообщили о влиянии мигрени на КЖ в явной форме, многие другие жаловались на свое тяжелое состояние (в большей степени в части медицинских аспектов). При этом на первом по значимости месте оказались проблемы со сном (21% пациентов).

Сообщения о проблемах с работой (см. рис. 5), как правило, сопровождаются тем, что пациенты сообщают о непонимании друзей, родственников и знакомых, которые считают их «симулянтами». При этом пациенты живут в постоянном страхе того, что приступ возникнет в ответственный момент либо что они не успеют принять терапию до начала приступа, обвиняют себя в случае пропуска начала приступа. Это приводит к самоконтролю в режиме 24×7 и заставляет пациентов еще больше страдать от стресса, ассоциированного с мигренью. Также в своих сообщениях авторы описывают стратегии поведения в отношении работы в случае приступов. Несмотря на существенное влияние мигрени на работоспособность, лишь 12,3% (n=18) берут отгул (за свой счет или в счет отпускных), а в 72% случаев, исходя

из представленной информации, пациенты вынуждены присутствовать на месте во время приступа головной боли. При этом 6,8% пациентов сообщили, что были вынуждены сменить работу на «более спокойную», 4,1% – перейти на работу фрилансером / «по потребности» / «по возможности» и 2,7% – уволиться с работы. Следует отметить, что, согласно собственным свидетельствам пациентов или их близких, случаи потери, вынужденной смены работы, перехода на фриланс и другие варианты характерны для пациентов с высокой частотой приступов в месяц. Это говорит о том, что к крайним мерам пациенты прибегают, если страдают тяжелой формой мигрени (в сумме 9% всех случаев). Близкие проблемы испытывают и более молодые пациенты с мигренью, в том числе студенты.

Для иллюстрации отдельных подкатегорий КЖ ниже приводятся описания опыта пациентов. При этом в число

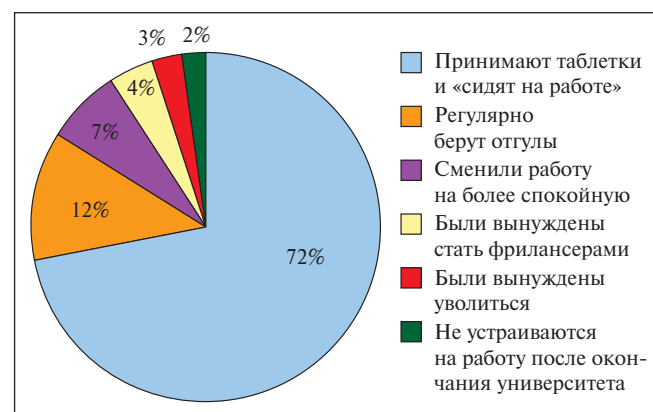


Рис 5. Влияние мигрени на карьерный рост
Fig 5. Impact of migraine on career growth

²На рис. 4 представлены данные об основных аспектах КЖ пациентов, полученные на выборке из 913 упоминаний КЖ 685 авторами сообщений (авторы, предоставившие детальные сведения о КЖ в своих сообщениях).

наиболее тяжелых проблем входят мысли о суициде, страх смерти; невозможность принимать КОК, так как они приводят к ухудшению состояния, что, в свою очередь, ведет к стрессу и отчаянию из-за возникновения барьеров в планировании семьи или, наоборот, страха забеременеть; проблемы с общением на работе и в семье. Приводятся, в частности, следующие факты:

- пациенты пишут, что из-за боли в течение длительного времени (например, последние полгода) их не покидают суицидальные мысли;
- многие пациенты называют «адом» мигрень с аурой и говорят, что во время приступа им хочется «сдохнуть»;
- часть пациентов не могут в должной мере лечить коморбидные состояния: из-за усиливающейся мигрени или появления ауры они вынуждены отменять терапию сопутствующих состояний;
- другие пациенты отмечают, что не могут общаться с детьми, заниматься их воспитанием, потому что чувствуют постоянное сильное раздражение и/или упадок сил в дни с мигренью.

В рамках настоящего исследования были выявлены и более частные, но острые проблемы пациентов с мигренью (табл. 1). Примеры приведены для иллюстрации разнообразия «непокрытых потребностей», с которыми сталкиваются пациенты с мигренью.

Паттерны диагностики. В результате исследования (рис. 6) было выявлено, что основным специалистом, к которому приходят на прием пациенты с головной болью, является невролог — в 56% случаев при первичном обращении. Спектр узкопрофильных специалистов существенно увеличивается от первого к третьему визиту. Терапевт находится на третьем месте «по популярности» при первом визите, на втором месте (14% случаев) — офтальмолог.

Из результатов исследования (рис. 7) следует, что диагноз мигрени при первом визите был установлен в 71,3% случаев, что является весьма позитивным показателем. В редких случаях количество необходимых визитов к специалистам доходит до 8 (0,1%). Среднее количество визитов, необходимых для постановки диагноза, — 1,46.

При этом большинство (64%) пациентов в выборке имеют позитивный опыт общения с неврологами. Негативный опыт чаще связан с тем, что «никто не может помочь» (48,7% из выборки 232 негативных отзывов).

Среди обследований, которые проводятся пациентами, на первом месте — общий и биохимический анализ крови, на втором — МРТ головного мозга. Прослеживается тенденция

к самостоятельному выбору диагностических процедур — только в 63% случаев они были инициированы врачом.

В отношении пациента к своему заболеванию обращает на себя внимание ощущение стигматизации: пациенты считают, что родственники и врачи могут посчитать их симулянтами.

Паттерны лечения. Было выявлено 5193 упоминания фактов, связанных с терапией мигрени. Среди препаратов для купирования мигренозного приступа чаще всего упоминаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и комбинированные анальгетики (36,1%), на втором месте — триптаны (20,2%). При этом 23,7% пациентов отмечали, что используют комбинированные анальгетики, 15,6% — комбинацию ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина и 8,1% — комбинированные анальгин-содержащие анальгетики. Среди упоминавшихся НПВП наиболее часто встречается ибупрофен (21,9%), реже — ацетилсалициловая кислота (8,3%) и кеторолак (7,4%).

Интересно, что среди всех групп лекарственных препаратов частота упоминания средств профилактической терапии мигрени с доказанной эффективностью (13,1%, в том числе антиконвульсанты — 5,2%, антидепрессанты — 4,7%,

Таблица 1. «Непокрытые потребности» пациентов
Table 1. *Unmet patient needs*

Дополнительные проблемы пациентов с мигренью	Описание
Проблемы с массой тела после приступа	Пациенты пишут, что не могут восстановить массу тела после нескольких дней мигрени: они не могут есть или даже думать о еде во время приступов. При этом их самочувствие таково, что они не смогли бы поесть, даже если бы такое желание возникло
Невозможность убирать волосы в прическу	Пациенты (прежде всего женщины) не могут носить те прически, которые им нравятся. Голова начинает еще сильнее болеть при использовании заколок, заплетании кос и т. п. Пышная прическа также доступна не всем, так как боль становится тише «от холода»
Офтальмологические проблемы	Некоторые пациенты в течение приступов не могут носить очки. Также к приступам приводят занятия, во время которых пациент вынужден напрягать зрение, что, в свою очередь, ведет к дополнительным ограничениям в образе жизни и выборе профессии
Ночные кошмары	Дополнительно к низкому качеству сна как таковому некоторые пациенты страдают от ночных кошмаров. При этом при пробуждении они испытывают сильный приступ, который не снимается никакими средствами
Сложности в транспорте, в том числе при вождении автомобиля	Пациенты жалуются на то, что приступ может настигнуть их неожиданно в тот момент, когда они находятся за рулем, что создает риски и для них, и для окружающих. В этом случае они стараются медленно, сосредоточившись на дороге, доехать до дома и лечь спать
Сложности с госпитализацией	Нередкими являются случаи, когда врачи ставят пациентам другой диагноз, даже при нахождении в дневном стационаре при поликлинике, поскольку, согласно комментариям врачей, мигрень не может быть основанием для плановой госпитализации или стационарного лечения по ОМС. Единственной возможностью является неотложная помощь в случае крайне сильного (по остроте боли или продолжительности) приступа

бета-блокаторы — 3,2%) сопоставима с частотой упоминания малоэффективной «сосудистой» терапии (11,5%, в том числе ноотропы — 4,4%, корректоры мозгового кровообращения — 4,1%, ангиопротекторы — 3,0%). Результаты анализа наиболее популярных по количеству упоминаний антиконвульсантов и антидепрессантов, используемых пациентами при мигрени, представлены в табл. 2.

В ходе исследования был выполнен анализ мнений пациентов и врачей в отношении различных вариантов терапии мигрени. Несмотря на широкий спектр упоминаемых препаратов, чаще пациенты были не удовлетворены проводимой терапией мигрени (64% против 36%). Пациен-

ты достаточно активно обсуждают нежелательные явления, среди наиболее распространенных упоминаются: слабость (14,9%), общее плохое самочувствие (13,3%), повышение давления (8%), тошнота (7,6%), рвота (6,4%), сонливость (5,2%), потеря массы тела (4,8%), бессонница (3,2%), головокружение (2,4%) и набор массы тела (2,0%). Около 20% пациентов отмечают, что используют нелекарственные методы для профилактики мигрени. Наиболее часто это массаж (39,2%) и нелекарственная профилактика (45,3%), при этом 9,8% пациентов отмечают, что применяли методы народной медицины.

Анализ мнений пациентов показал, что основными проблемами при лечении мигрени являются снижение или полное отсутствие эффективности терапии (в сумме 33%), развитие побочных эффектов (10,3%) или, как минимум, страх перед их появлением (1,4%) и страх перед длительным приемом препаратов (7,5%).

Проведен анализ мнений врачей в отношении острой и профилактической терапии мигрени (2891 упоминание). Интересно, что среди врачей чаще упоминаются триптаны как препараты выбора для купирования приступа мигрени (34,5%), чем НПВП или комбинированные анальгетики (20,7%). При этом практически нет упоминания и рекомендаций использовать комбинированные анальгин-содержащие препараты. В то же время, когда речь идет о профилактическом лечении мигрени, наряду с антидепрессантами (10,1%), антиконвульсантами (8,0%) и бета-блокаторами (5,4%) упоминаются препараты с недоказанной эффективностью — «корректоры мозгового кровообращения» (8,8%). Около 80,6% врачей рекомендуют нелекарственные методы лечения мигрени, в большинстве случаев массаж (39,9%) и лечебные ванны, физиотерапию (33,0%).

Практически совпадает мнение врачей и пациентов в отношении неудовлетворительных результатов проводимой лекарственной терапии мигрени (в том числе за счет широкого спектра нежелательных явлений и низкой эффективности).

Обсуждение. Интернет-источники все чаще используются для анализа, выявления различных заболеваний и при прогнозировании поведения человека в отношении проблем, связанных со здоровьем. Такое использование интернета получило название «инфодемнология» (концепция, представленная G. Eysenbach [21]). Инфодемнологические исследования и исследования информационного надзора используют данные из интернета и за последнее десятилетие стали неотъемлемой частью исследований в области информатики здравоохранения [22].

Информация о здоровье — одна из самых популярных тем в интернете. Веб-технологии, такие как поисковые системы и социальные сети, предоставили возможность управления данными, генерируемыми пользователями, в режиме реального времени в форме исследований по инфодемнологии. Область инфодемнологии становится все более популярной, в ней используются инновационные методы и подходы для оценки состояния здоровья и потребностей потенциальных пациентов. Использование веб-источников, которые предоставляют уникальную по объему информацию, недоступную для традиционных исследований, позволяет решать проблемы, возникающие из-за трудоемкости традиционных методов [22]. Основное преимущество использования данных из интернета — возможность оцен-

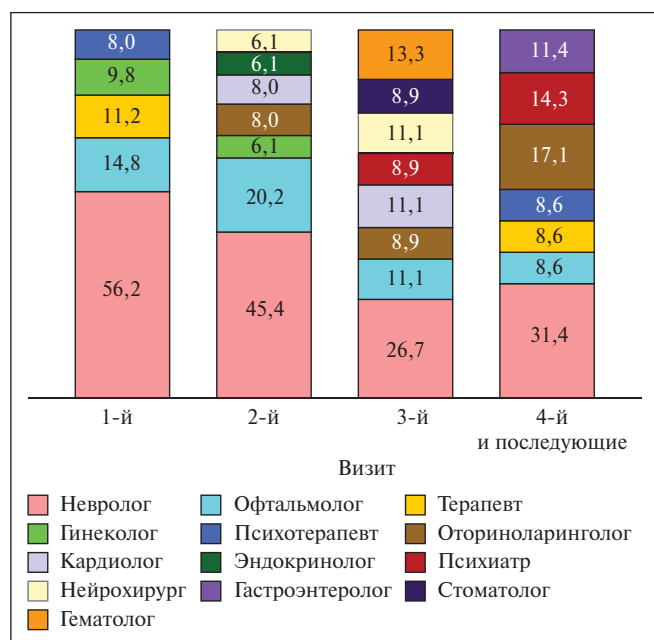


Рис. 6. Специальности врачей, с которыми сталкивается пациент на пути к постановке диагноза, %³

Fig. 6. Doctors' specialties faced by the patient on the way to diagnosis, %

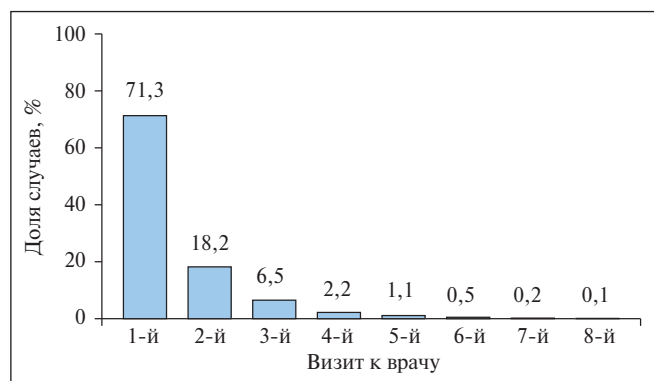


Рис. 7. Постановка диагноза

(во время какого визита ставится диагноз)

Fig. 7. Diagnosis (during which visit the diagnosis is made)

³Данные на рис. 6 и 7 представлены с округлением, в результате чего сумма может незначительно отличаться от 100%.

ки информации фактически в реальном времени, тогда как при традиционном эпидемиологическом исследовании на обработку могут уйти годы. Еще одно существенное преимущество информационного наблюдения — это анонимность. Кроме того, традиционные эпидемиологические исследования предполагают использование инструментов опроса со структурированными вопросами и жестко сформулированными ответами, что зачастую вызывает затруднения при выборе ответов у многих респондентов. Данные в интернете являются отражением «голоса» потенциально-го пациента, публикующего материалы на наиболее острые для него темы [22, 23]. Инфодемологический подход предоставляет уникальные возможности для анализа больших массивов данных о состоянии здоровья и потребностях потенциальных пациентов в медицинской помощи [24, 25].

Одним из ключевых ограничений использования интернет-источников в анализе информации является вопрос о репрезентативности анализируемой популяции. Если речь идет о таком заболевании, как мигрень, диагноз которого устанавливается исключительно клинически, важно получить информацию о ключевых проявлениях заболевания: это позволяет предполагать, что рассматриваемая выборка является репрезентативной. Так, L.A. Lenert и соавт. [26] провели сравнительный анализ возможностей диагностики мигрени у 109 субъектов. Анализируя их сообщения в социальных сетях, авторы сопоставляли их данные с критериями диагностики мигрени по Международной классификации головных болей 3-го пересмотра. В последующем пациенты были осматрены неврологом, а также была получена информация от лечащего врача субъекта, чтобы подтвердить его диагноз. Авторы выявили значительное соответствие диагностических подходов: большинство пациентов с достоверным диагнозом мигрени сообщили о характерном качестве боли (97%), сопутствующих симптомов (92%). Данные консультации невролога подтвердили диагноз мигрени в 97% случаев, а лечащие врачи подтвердили диагноз у 90% пациентов [26].

В нашем исследовании поиск целевых пациентов основывался на выявлении авторов, упомянувших непосредственно в тексте сообщения, находящегося в открытом доступе, диагноз «мигрень», что дало свыше 73 тыс. сообщений. Результаты их анализа обеспечили объем репрезентативной выборки: 5319 целевых пациентов с диагнозом «мигрень» и 1247 авторов сообщений, не пишущих на-

прямую о подтвержденном диагнозе «мигрень», но состоящих в специализированных группах поддержки пациентов с мигренью и раскрывающих в сообщениях тему головной боли. Детальный анализ клинических проявлений позволил трактовать анализируемую выборку как репрезентативную.

Анализ демографических показателей сообщений показал, что среди 2641 пациента преобладали лица женского пола (63,5%) и молодого возраста — 20–40 лет (>60%), что в целом соответствует демографическому профилю пациентов с мигренью [27–29]. Также сходными были показатели длительности заболевания: при длительности 12 лет 30% участников указали на длительность от 1 года до 5 лет, 10% — от 5 до 10 лет и 52% — более 10 лет. Среди 353 пациентов, представивших данные о частоте и длительности приступов головной боли, только 21% сообщили о редких приступах

Таблица 2.
Table 2.

Популярные антиконвульсанты и антидепрессанты
Popular anticonvulsants and antidepressants

Активное вещество (МНН)	Торговое наименование	Доля торгового наименования среди всех упоминаний МНН, %*	Доля активного вещества (МНН), %
Противоэпилептические средства			
Топирамат	Топамакс	55,1	36,3
	Топирамат	33,7	
	Топиромакс	8,2	
Карбамазепин	Финлепсин	60,4	17,8
	Карбамазепин	33,3	
	Тегретол	4,2	
Ацетазоламид	Диакарб	100	12,6
Вальпроевая кислота	Депакин	48,1	10,0
	Конвулекс	18,5	
	Депакин хроно	18,5	
	Вальпроевая кислота	14,8	
Габапентин	Габапентин	45,0	7,4
	Тебантин	20,0	
	Конвалис	20,0	
	Нейронтин	15,0	
Антидепрессанты			
Амитриптилин	Амитриптилин	100	37,7
Эсциталопрам	Ципралекс	60,6	13,5
	Эсциталопрам	18,2	
	Элиция	12,1	
	Селектра	6,1	
Сертралин	Золофт	71,0	12,7
	Сертралин	12,9	
	Серлифт	9,7	
Венлафаксин	Венлафаксин	38,9	7,4
	Велафакс	33,3	
	Велаксин	22,2	
Флуоксетин	Флуоксетин	86,7	6,1
	Прозак	13,3	
Дулоксетин	Симбалта	84,6	5,3
	Дулоксетин	15,4	

Примечание. *Сумма может быть меньше 100%, так как в единичных случаях могут также упоминаться другие торговые наименования (или же конкретное наименование не упоминается в принципе).

(<1 дня в месяц), 22% указали на почти ежедневный характер боли, а среднее количество дней с мигренью в месяц составило 9,4. Эти данные наглядно отражают доминирование в популяции лиц с длительным персистирующим характером течения мигрени и высокой частотой приступов (как минимум в интернет-популяции: пациенты с более тяжелым течением заболевания могут быть более склонны к поиску помощи онлайн).

Анализ влияния мигрени на КЖ выявил: несмотря на то что лишь в 15% случаев пациенты явно сообщали о значительном снижении КЖ, доля лиц, отметивших влияние на работоспособность, была высокой: 6,8% пациентов сообщили, что были вынуждены сменить работу на «более спокойную», 4,1% — перейти на работу фрилансером / «по потребности» / «по возможности» и 2,7% — уволиться с работы. При этом, несмотря на снижение продуктивности, 72% пациентов вынуждены были присутствовать на рабочем месте во время приступа головной боли. Этот показатель наглядно отражает бремя мигрени для лиц трудоспособного возраста и в нашем исследовании не отличается от данных других исследований, где доля таких лиц составляла от 57% [30] до 89% [31–33].

Анализ пациентского контента в контексте социально-экономического бремени и КЖ показал, что большинство пациентов с мигренью находятся в трудоспособном возрасте. В то же время значительная доля проблем КЖ связана с работой и карьерой, включая следующие аспекты: дауншифтинг или вынужденный фриланс; невозможность выбора профессии в соответствии с уровнем образования и опытом; неспособность из-за болезни учиться в университете; отсутствие карьерного роста из-за невозможности сосредоточиться или затруднений с речью (выражением мыслей), сложностями при работе с компьютером; необходимость увольнения с любимой работы; частые пропуски работы, в том числе без оформления больничного (врачи не выдают, а работодатели не принимают больничные по причине мигрени); работа с низкой производительностью, отсутствие продуктивности — даже в случае формального присутствия на работе. Детальные фармакоэкономические исследования по данному вопросу фактически отсутствуют. Однако настоящее исследование выявило ряд важных моментов: среднее число дней с мигренью составляет 9,4 в месяц; 21,8% пациентов, упоминающих частоту приступов, говорят о ежедневной мигрени; значительное число пациентов страдает от приступов уже 10 лет и более, а 9% пациентов — 30 лет и более. Все вышесказанное говорит о долгосрочной нагрузке на экономику, что может быть использовано в качестве аргументов для возмещения стоимости препаратов.

В результатах исследования хорошо прослеживается тот факт, что основным специалистом, к которому приходят на прием пациенты с головной болью, является невролог (в 56% случаев при первичном обращении). Это связано с более высокой доступностью неврологической помощи в России и существенно отличается от той модели помощи пациентам с головными болями, которая принята в странах Запада, где в 90% случаев первичным контактом для таких пациентов будет врач общей практики и только сложные в ведении случаи передаются для консультации неврологу [34]. Также обращает на себя внимание увеличение спектра узкопрофильных специалистов от первого к третьему визи-

ту. Примечательно, что 64% пациентов отмечают позитивный опыт общения с неврологами. При этом опыт взаимодействия с системой здравоохранения в целом негативный: 48,7% отмечают, что «никто не может помочь». Эти показатели хорошо коррелируют с данными В.К. Kim и соавт [35], которые продемонстрировали, что в целом удовлетворены взаимоотношениями с докторами только 29,5% пациентов с мигренью. Эти данные могут быть связаны как с недостаточной качественной коммуникацией между врачом и пациентом и завышенными ожиданиями пациента от лечения, так и с недостатком эффективных средств лечения.

Анализ паттернов диагностики показывает, что в большинстве случаев пациенты самостоятельно прибегают к дополнительным методам обследования, среди которых на первом месте — общий и биохимический анализ крови, на втором — МРТ головного мозга. Исходя из текстов представленных сообщений, только в 63% случаев эти исследования были выполнены по рекомендациям врачей. Это может говорить как о недоверии к диагнозу и организации здравоохранения, так и о недостаточной информированности пациентов о первичной природе большинства головных болей, что неоднократно показано и в других исследованиях [36, 37]. Среди препаратов для купирования головной боли чаще всего упоминаются НПВП (в первую очередь ибупрофен — 21,9% пациентов) и комбинированные анальгетики (36,1%), на втором месте — триптаны (20,2%), что подтверждает адекватность верификации мигрени в нашей выборке и коррелирует с данными других исследований [35, 38–40]. В нашем исследовании только 13,1% пациентов упоминали об опыте адекватной профилактической терапии, что находится в полном соответствии с данными популяционных исследований [41–43]. Между тем в нашем исследовании показана высокая (11,5%) частота использования в качестве профилактической терапии средств с недоказанной эффективностью (ноотропы — 4,4%, корректоры мозгового кровообращения — 4,1%, ангиопротекторы — 3,0%), что было показано и ранее [44]. Не является удивительным тот факт, что примерно в 70% случаев (среди всех проанализированных онлайн-упоминаний) врачи характеризуют эффект лечения мигрени как неудовлетворительный.

Хотя популяционные исследования существенно расширяют наше понимание мигрени, они опираются на структурированные опросы, которые не всегда дают полное представление о реальных переживаниях, поведении и потребностях пациентов. Это ставит на новый уровень необходимость смены парадигмы исследований мигрени [45]. Использование современных веб-технологий, таких как поисковые системы и социальные сети, предоставляет уникальную возможность услышать «голос» пациента, что является перспективным направлением в изучении ключевых аспектов мигрени.

Заключение. Таким образом, исследование продемонстрировало наличие широкого спектра неудовлетворенных потребностей, проблем КЖ у самих пациентов и их близких, а также существенное социальное и экономическое бремя данной болезни (в том числе долгосрочную нагрузку на экономику, что может быть использовано в качестве аргументов для возмещения стоимости терапии мигрени) исходя из текста сообщений по проблематике мигрени в открытых источниках сети Интернет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7. Epub 2021 Mar 25.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954–76. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373–81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
4. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain*. 2019 Apr 25;20(1):41. doi: 10.1186/s10194-019-0993-0
5. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
6. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
7. Lucas C, Geraud G, Valade D, et al. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French Nationwide Population-Based Survey. *Headache*. 2006 May;46(5):715–25. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00430.x
8. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193–210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
9. Viana M, Khaliq F, Zecca C, et al. Poor patient awareness and frequent misdiagnosis of migraine: Findings from a large transcontinental cohort. *Eur J Neurol*. 2020 Mar;27(3):536–41. doi: 10.1111/ene.14098. Epub 2019 Oct 22.
10. McMullan M. Patients using the Internet to obtain health information: How this affects the patient-health professional relationship. *Patient Educ Couns*. 2006 Oct;63(1-2):24–8. doi: 10.1016/j.pec.2005.10.006. Epub 2006 Jan 6.
11. Mullins CF, French O'Carroll R, Lane J, O'Connor T. Sharing the pain: an observational analysis of Twitter and pain in Ireland. *Reg Anesth Pain Med*. 2020 Aug;45(8):597–602. doi: 10.1136/rapm-2020-101547. Epub 2020 Jun 4.
12. Ahlwardt K, Heavilin N, Gibbs J, et al. Tweeting about pain: comparing self-reported toothache experiences with those of backaches, earaches and headaches. *J Am Dent Assoc*. 2014 Jul;145(7):737–43. doi: 10.14219/jada.2014.30
13. Nascimento TD, DosSantos MF, Danciu T, et al. Real-time sharing and expression of migraine headache suffering on Twitter: a cross-sectional infodemiology study. *J Med Internet Res*. 2014 Apr 3;16(4):e96. doi: 10.2196/jmir.3265
14. Burns SM, Turner DP, Sexton KE, et al. Using Search Engines to Investigate Shared Migraine Experiences. *Headache*. 2017 Sep;57(8):1217–27. doi: 10.1111/head.13130. Epub 2017 Jun 28.
15. Ellery PJ, Vaughn W, Ellery J, et al. Understanding internet health search patterns: an early exploration into the usefulness of Google Trends. *J Commun Healthcare*. 2008;1:441–56.
16. Росстат (2021). Население России: численность, динамика, статистика. Доступно по ссылке: <http://www.statdata.ru/russia> [Rosstat (2021). Naseleniye Rossii: chislennost', dinamika, statistika [Rosstat (2021). Population of Russia: number, dynamics, statistics]. Available from: <http://www.statdata.ru/russia> (In Russ.)].
17. ADVIANA (2021). Интернет 2020 в России и мире: статистика и тренды. Доступно по ссылке: <https://vc.ru/future/109699-internet-2020-v-rossii-i-mire-statistika-i-trendy> [ADVIANA (2021). Internet 2020 v Rossii i mire: statistika i trendy [ADVIANA (2021). Internet 2020 in Russia and the world: statistics and trends]. Available from: <https://vc.ru/future/109699-internet-2020-v-rossii-i-mire-statistika-i-trendy> (In Russ.)].
18. Евсютина ЮВ. Головная боль в фокусе диагностики, лечения и профилактики. По материалам XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Эффективная фармакотерапия. 2019;15(39):30–4. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-30-34 [Yevsyutina YuV. Headache is the focus of diagnosis, treatment and prevention. Based on the materials of the XXVI Russian National Congress «Man and Medicine». *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(39):30–4. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-30-34 (In Russ.)].
19. Altman DG. How large a sample? In: Gore SM, Altman DG, editors. *Statistics in Practice*. London, UK: British Medical Association; 1982. P. 100.
20. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: Sample size calculations. *Crit Care*. 2002 Aug;6(4):335–41. doi: 10.1186/cc1521. Epub 2002 May 10.
21. Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. *J Med Internet Res*. 2009 Mar 27;11(1):e11. doi: 10.2196/jmir.1157
22. Mavragani A. Infodemiology and Infoveillance: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2020 Apr 28;22(4):e16206. doi: 10.2196/16206
23. Zeraatkar K, Ahmadi M. Trends of infodemiology studies: a scoping review. *Health Info Libr J*. 2018 Jun;35(2):91–120. doi: 10.1111/hir.12216. Epub 2018 May 4.
24. Vo P, Paris N, Bilitou A, et al. Burden of migraine in Europe using self-reported digital diary data from the Migraine Buddy® application. *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):321–32. doi: 10.1007/s40120-018-0113-0. Epub 2018 Oct 6.
25. Szilagyi I, Ullrich T, Lang-Illievich K, et al. Google Trends for Pain Search Terms in the World's Most Populated Regions Before and After the First Recorded COVID-19 Case: Infodemiological Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(4):e27214. doi: 10.2196/27214
26. Lenert LA, Looman T, Agoncillo T, et al. Potential validity of conducting research on headache in internet populations. *Headache*. 2002 Mar;42(3):200–3. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02052.x
27. Stewart WF, Wood C, Reed ML, et al; AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1170–8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x. Epub 2008 Jul 15.
28. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*. 2013 Feb;53(2):230–46. doi: 10.1111/head.12038
29. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Demographics, Headache Features, and Comorbidity Profiles in Relation to Headache Frequency in People with Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2020 Oct 14. doi: 10.1111/head.13966. Epub ahead of print.
30. Landy SH, Runken MC, Bell CF, et al. Assessing the impact of migraine onset on work productivity. *J Occup Environ Med*. 2011 Jan;53(1):74–81. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181200635
31. Goetzl RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, et al. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. *J Occup Environ Med*. 2004 Apr;46(4):398–412. doi: 10.1097/01.jom.0000121151.40413.bd

32. Seddik AH, Branner JC, Ostwald DA, et al. The socioeconomic burden of migraine: An evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia*. 2020 Dec;40(14):1551-60. doi: 10.1177/0333102420944842. Epub 2020 Aug 6.
33. Begasse de Dhaem O, Gharedaghi MH, Bain P, et al. Identification of work accommodations and interventions associated with work productivity in adults with migraine: A scoping review. *Cephalalgia*. 2021 May;41(6):760-73. doi: 10.1177/0333102420977852. Epub 2020 Dec 10.
34. Steiner TJ, Antonaci F, Jensen R, et al. Recommendations for headache service organization and delivery in Europe. *J Headache Pain*. 2011 Aug;12(4):419-26. doi: 10.1007/s10194-011-0320-x. Epub 2011 Mar 5.
35. Kim BK, Chu MK, Yu SJ, et al. Burden of migraine and unmet needs from the patients' perspective: a survey across 11 specialized headache clinics in Korea. *J Headache Pain*. 2021 May 24;22(1):45. doi: 10.1186/s10194-021-01250-6
36. Yucel A, Thach A, Kumar S, et al. Estimating the economic burden of migraine on US employers. *Am J Manag Care*. 2020 Dec 1;26(12):e403-e408. doi: 10.37765/ajmc.2020.88547
37. Sumelahti ML, Sumanen M, Sumanen MS, et al. My Migraine Voice survey: disease impact on healthcare resource utilization, personal and working life in Finland. *J Headache Pain*. 2020 Sep 29;21(1):118. doi: 10.1186/s10194-020-01185-4
38. Malik SN, Hopkins M, Young WB, Silberstein SD. Acute migraine treatment: patterns of use and satisfaction in a clinical population. *Headache*. 2006 May;46(5):773-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00437.x
39. Thomsen RW, Szepligeti SK, Xue F, et al. Patterns of initial migraine treatment in Denmark: A population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Mar;28(3):322-9. doi: 10.1002/pds.4723. Epub 2019 Jan 31.
40. Lombard L, Ye W, Nichols R, et al. A Real-World Analysis of Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Level of Impairment in Patients with Migraine Who are Insufficient Responders vs Responders to Acute Treatment. *Headache*. 2020 Jul;60(7):1325-39. doi: 10.1111/head.13835. Epub 2020 Jun 8.
41. Dolezil D, Markova J, Klimes J, et al. An Investigation into the Prevalence of Migraine and Its Prophylactic Treatment Patterns in the Czech Republic: An Observational Study. *J Pain Res*. 2020 Nov 12;13:2895-906. doi: 10.2147/JPR.S273119
42. Orlando V, Mucherino S, Monetti VM, et al. Treatment patterns and medication adherence among newly diagnosed patients with migraine: a drug utilisation study. *BMJ Open*. 2020 Nov 4;10(11):e038972. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038972
43. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
44. Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010;(3-4):12-7. [Azimova JE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Diagnosis and treatment of headaches in Russia: results of questionnaire survey of physicians. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2010;(3-4):12-7 (In Russ.).]
45. Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Michel MC, et al. 21st century headache: mapping new territory. *J Headache Pain*. 2021 Apr 1;22(1):19. doi: 10.1186/s10194-021-01233-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.10.2021/01.12.2021/03.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья публикуется при поддержке ООО «Тева». Авторы не получали финансовое вознаграждение за подготовку статьи. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Teva. The authors have not received any funding for the preparation of the article. 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.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Кацарава З. <https://orcid.org/0000-0002-9932-1159>

Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Ефименко И.В. <https://orcid.org/0000-0002-6167-8187>

Хорошевский В.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2567-8005>

Причины и предикторы психических нарушений в период пандемии COVID-19

Тювина Н.А., Высокова В.О., Максимова Т.Н., Прохорова С.В.

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

Непрекращающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, рост количества зараженных коронавирусом и числа умерших, отсутствие достоверных прогнозов и появление все новых обстоятельств, затрудняющих жизнь людей, повышают актуальность этой проблемы и диктуют необходимость проведения дальнейших исследований причин и факторов, способствующих возникновению психических расстройств. В обзоре представлены данные о причинах возникновения психических расстройств в период коронавирусной пандемии: токсическом действии вируса на головной мозг и психогенном влиянии пандемии и связанных с ней факторов (самоизоляция и ограничительные карантинные меры, нагнетание обстановки средствами массовой информации, безработица и экономические потери, стигматизация) на психическое состояние. Рассматриваются предикторы психических нарушений как у людей, ранее не страдавших психическими заболеваниями, так и тех, кто уже имеет психиатрический диагноз.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; психические расстройства; причины и предикторы психических расстройств.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Высокова ВО, Максимова ТН, Прохорова СВ. Причины и предикторы психических нарушений в период пандемии COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):85–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-85-90

Causes and predictors of mental disorders during the COVID-19 pandemic

Tyuvina N.A., Vysokova V.O., Maksimova T.N., Prokhorova S.V.

*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 ongoing pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, the increase in the number of infected with coronavirus and the number of deaths, the lack of reliable forecasts and the emergence of new circumstances that complicate people's lives, increases the urgency of this problem and dictates the need for further research into the causes and factors contributing to the occurrence of mental disorders. The review presents data on the causes of mental disorders during the coronavirus pandemic: the toxic effect of the virus on the brain and the psychogenic effect of the pandemic and related factors (self-isolation and restrictive quarantine measures, media escalation, unemployment and economic losses, stigmatization) on the mental state. Predictors of mental disorders are considered both in people who have not previously suffered from mental illness, and already have a psychiatric diagnosis.

Keywords: novel coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; mental disorders; causes and predictors of mental disorders.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Vysokova VO, Maksimova TN, Prokhorova SV. Causes and predictors of mental disorders during the COVID-19 pandemic. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):85–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-85-90

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) оказала серьезное влияние как на соматическое здоровье людей, так и на их психическое состояние [1, 2]. Страх заражения, малоизученность вируса и его долгосрочных последствий для здоровья, отсутствие доказанных эффективных схем терапии, социально-экономические потрясения, вызванные пандемией, — все это негативно отразилось на психическом благополучии населения [3–6].

Психические нарушения во время эпидемии можно разделить на две группы. К первой относятся различные экзогенно-органические реакции, развившиеся в результате прямого воздействия SARS-CoV-2 на головной мозг или вследствие вызванных вирусом гипервоспалительных и ги-

перкоагуляционных состояний, а также постинфекционных иммуноопосредованных процессов [7].

Во вторую группу можно выделить психические нарушения, обусловленные влиянием психогенных факторов, связанных с эпидемией [3, 4]. К ним относятся: вынужденное длительное пребывание в изоляции, невозможность общаться и видеться с близкими, потеря работы или переход на непривычные дистанционные формы общения и деятельности, что в корне изменило привычный образ жизни [5, 6]. Возникновение страха за свое соматическое здоровье выражается в повышенном спросе на средства индивидуальной защиты, увеличении обращаемости в медицинские учреждения, часто без видимых причин. Эти обстоятельства стали причиной

психических расстройств, в том числе среди людей, ранее никогда не обращавшихся за помощью к психиатру [7].

Одни из первых сообщений о неблагоприятном воздействии на психику появились в Китае, где в Ухане, начальном эпицентре вспышки эпидемии, ухудшение психического состояния было установлено у медицинских работников, взрослого работающего населения [7] и госпитализированных пациентов с COVID-19 [8]. В связи с тем что COVID-19 охватил более 200 стран, повышенный уровень распространенности различных психических нарушений наблюдается практически во всем мире [7, 8].

Эпидемиология

Исследование почти 70 млн электронных медицинских карт из 54 медицинских организаций в США показало, что у 18,1% пациентов, госпитализированных с COVID-19, возникали те или иные психические нарушения в течение 14–90 дней после постановки диагноза, в том числе 5,8% пациентов психиатрический диагноз был поставлен впервые [8]. Для сравнения, среди госпитализированных больных гриппом в тот же период психическое заболевание было диагностировано менее чем у 2,8%. Среди всех пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и ранее не обращавшихся за психиатрической помощью, частота впервые поставленного диагноза психического заболевания была выше по сравнению с теми, кто был госпитализирован по другим причинам. При этом наблюдалось выраженное увеличение числа тревожных расстройств, бессонницы и когнитивных нарушений [9].

Исследование неврологических и нейропсихиатрических последствий COVID-19, проведенное в Соединенном Королевстве, выявило, что у трети госпитализированных пациентов с COVID-19 были диагностированы симптомы психических нарушений, о чем сообщили врачи трех госпиталей в течение 20 дней. Почти у трети больных отмечались отклонения в психическом статусе, более чем 50% из них был поставлен психиатрический диагноз. При этом в 92% случаев это были впервые выявленные психозы, и более половины из них возникли у пациентов в возрасте до 60 лет [10].

Британские исследователи провели опрос свыше 80 тыс. человек, перенесших коронавирусную инфекцию и принадлежащих к различным социально-демографическим группам. Проводилось тестирование по шкале Great British Intelligence, более точному аналогу IQ-теста. В результате были выявлены когнитивные нарушения, тяжесть которых коррелировала с тяжестью протекания инфекции. При наблюдении в течение 9 мес когнитивные показатели практически не улучшились [11].

Психогенные факторы, влияющие на возникновение психических нарушений в период эпидемии

К психогенным факторам, сопутствующим эпидемии и способствующим возникновению психических нарушений, относятся: изоляция, стигматизация, экономические потрясения, широкое освещение ситуации в средствах массовой информации (СМИ).

Исследования психогенных факторов во время предыдущих эпидемий подтверждают их влияние на психическое состояние. Одиночество, скука и разочарование в период изоляции; стигматизация, чувство вины за распространение

вируса среди членов семьи и знакомых; экономические потери, вызванные вирусом; потеря работы и снижение доходов не могут не оказать влияние на психическое состояние людей [12].

Стигматизация. Эпидемия новой коронавирусной инфекции привела к созданию неоправданных стереотипов и навешиванию негативных ярлыков, т. е. стигматизации отдельных групп населения в связи с их возможным влиянием на распространение заболевания. В случае с коронавирусной инфекцией стигматизация касается иностранцев, приезжающих из стран с большим количеством зараженных; медицинских работников, каждый день сталкивающихся с инфекцией и подверженных высокому риску заражения и носительства; маргинализированных слоев населения, считающихся потенциальными переносчиками инфекции ввиду несоблюдения ими правил индивидуальной защиты.

Исследования воздействия предыдущих эпидемий на психическое здоровье указывают, что стигматизация людей, страдавших от атипичной пневмонии в 2003 г., ощущалась даже спустя многие годы после окончания эпидемии, затрудняя для многих возвращение к обычному образу жизни [13]. Медицинские работники, особенно врачи общей практики, работающие с пациентами, страдающими атипичной пневмонией, были наиболее подвержены стигматизации [14]. По аналогии с предыдущими вспышками инфекций, эпидемия COVID-19 также может вызывать проявления расизма, дискриминации и маргинализации со всеми их социальными и экономическими составляющими [15]. Уже имеются сообщения о словесных и физических нападениях на китайцев и представителей других народов, «выглядеющих по-китайски», а также о недопущении их к медицинским учреждениям и несоблюдении основных прав человека [16].

Стигматизированные слои населения имеют тенденцию поздно обращаться за медицинской помощью и скрывать важные данные анамнеза, особенно выезд за границу. Такое поведение, в свою очередь, увеличивает риск передачи инфекции в обществе. По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), необходимо в должной степени информировать людей о путях передачи инфекции, рисках заражения, исключая недостоверные сведения, приводящие к подобным последствиям и расколу в обществе [17].

Карантин. Скорость распространения инфекции послужила причиной введения многими странами карантинных мер в качестве основного метода борьбы с увеличением заболеваемости. Массовый карантин и вынужденная самоизоляция стали причиной паники, беспокойства и стресса из-за таких факторов, как ощущение незащитности, одиночество и потеря контроля над своей жизнью. Данные явления становятся еще более значимыми в тех случаях, когда требуется расставание с семьей: возникает неуверенность в возможности получения необходимой помощи и средств индивидуальной защиты. Исследования предыдущих масштабных эпидемий (SARS, MERS, болезнь, вызванная вирусом Эбола) указывают на то, что последствия карантинных мер могут возникать непосредственно во время изоляции — это такие симптомы, как раздражительность, страх заражения и передачи инфекции близким, растерянность, отрицание проблем, тревога, снижение настроения, бессонница, однако возможны и более серьезные отдаленные последствия, в том числе самоубийства [18]. В исследуемых случаях люди в изоляции страдали от постоянной тревоги

и страха за свое здоровье, которые у отдельных пациентов перерастали в симптомы обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), проявлявшегося в постоянной потребности измерять температуру, в стерилизации и мытье рук [19].

В двух недавних статьях сообщается о серии впервые возникших психозов среди пациентов, поступивших в больницы Италии на втором месяце национальной изоляции [20]. Все пациенты были без психиатрического анамнеза, и в психическом статусе у них были иллюзии и галлюцинации. У части больных были диагностированы соматоформные расстройства, сопровождающиеся симптомами, сходными с проявлениями инфекции SARS-CoV-2. Авторы предполагают, что стресс, связанный с новым потенциально смертельным заболеванием и изоляцией, может быть спусковым крючком для дебюта психоза. Исследования показали, что нарушения восприятия (в основном дереализация и деперсонализация), субклинические психотические симптомы и убеждения в различных псевдонаучных теориях усилились после социального карантина в Испании [21].

Экономические факторы. Финансовые потери могут стать серьезной проблемой как во время, так и после карантина в связи с потерей работы или снижением дохода в период действия ограничительных мер [19]. Они могут привести к серьезным социально-экономическим последствиям, которые сохраняются даже через несколько месяцев после карантина и сопровождаются такими психопатологическими симптомами, как гнев, агрессия, тревога [22, 23]. Особенно страдают от экономических последствий те, кто задействован в отраслях, непосредственно связанных с совместным участием большого количества людей: индустрия развлечений, предприятия общественного питания, спортивные комплексы. При этом, как правило, государственной помощи оказывается недостаточно для поддержания прежнего уровня жизни, что вызывает недовольство и выраженное снижение настроения. В других исследованиях отмечено, что те, у кого высокий уровень дохода, лучше переносят временное прекращение поступления средств, чем люди с низким достатком. Это приводит к возникновению у последних симптомов депрессии и посттравматического стрессового расстройства [24]. В целях профилактики психических расстройств людям, теряющим доходы в связи с ограничительными мерами, должна быть оказана по возможности финансовая поддержка на протяжении всего периода карантина. Сами работодатели могут предоставить превентивные подходы, такие как удаленный доступ, оказание психологической помощи сотрудникам в период эпидемии, а также обеспечение плавного перехода на новый формат работы в целях постепенной адаптации [25].

Средства массовой информации. Стресс среди населения усиливается из-за широкого освещения СМИ эпидемии и связанных с ней обстоятельств, зачастую непроверенных и противоречивых сведений [17]. *«Я предсказываю, что следующая крупная вспышка — будь то смертельный штамм гриппа или что-то еще — не произойдет из-за отсутствия профилактических технологий. Напротив, эмоциональное заражение, задействованное в цифровых технологиях, может настолько подорвать доверие к вакцинам, что они станут бессмысленными. Поток противоречивой информации, дезинформации и манипулируемой информации в социальных сетях следует признать глобальной угрозой общественному здоровью»*, — это заявление, сделанное в 2018 г. антропологом

и основательницей проекта «Доверие к вакцинам» (Vaccine Confidence Project) Хайди Ларсон, стало пророческим [26].

Создание интерактивных карт распространения инфекции и обновление статистики в режиме реального времени помогают странам вовремя вводить ограничительные меры, однако приводят и к печальным последствиям в плане психического здоровья людей [27]. В течение нескольких дней после начала вспышки COVID-19 в Китае «паника в социальных сетях», избыточная недоверчивость, а также искаженной информацией, распространялась гораздо быстрее, чем сам коронавирус [28]. Генеральный директор ВОЗ назвал это «инфodemией коронавируса», которая порождает страх и панику, невероятные и шокирующие слухи, яркую новостную пропаганду и фальшивые сенсации [29]. Противоречивые сведения в СМИ и нехватка доступных и корректных данных могут стать причиной запрашивания информации из ненадежных и сомнительных, но легкодоступных источников в социальных сетях.

COVID-19 стал популярным онлайн-контентом: многие блогеры, группы или личные пользователи в YouTube, WhatsApp, Facebook, Instagram и Twitter начали бизнес по извлечению прибыли из популярности COVID-19 [30]. Обилие недостоверных историй о заражениях, придуманных с целью завоевания популярности на интернет-платформах, вызывает у пользователей ряд психических нарушений, таких как тревога, фобии, приступы паники, депрессивные эпизоды, навязчивые идеи, раздражительность, иллюзии наличия симптомов, подобных тем, которые наблюдаются при COVID-19, и других ипохондрических симптомов. Из-за увеличения ипохондрических переживаний происходит резкое повышение обращаемости в медицинские учреждения из-за страха необратимых последствий инфекции, представленных в СМИ [31].

В противовес вышеописанному создавались сообщества так называемых «COVID-диссидентов», убежденных в умышленном создании эпидемии правительством в целях реорганизации экономики или установления глобальной системы слежения за гражданами [32]. Это приводит к намеренному игнорированию мер профилактики заражения, отказу от врачебной помощи. На интернет-ресурсах рекомендуют использовать в целях профилактики различные неэффективные средства, пропагандируют отказ от прививок, что влечет за собой фатальные последствия [33].

Факторы риска возникновения психических нарушений во время эпидемии

Помимо причинных факторов (инфекционных, психогенных) существуют еще различные предикторы, т. е. факторы, predisposing к развитию психического расстройства. В ходе исследований было выявлено несколько таких факторов, способствующих возникновению психических нарушений на фоне эпидемии. Женщины, как правило, оказывались более уязвимыми в плане развития симптомов различных психических расстройств, включая депрессию, тревогу, посттравматическое стрессовое расстройство [34, 35]. Некоторые авторы связывают это с тем, что женщины чаще, чем мужчины, работают в таких сферах, как розничная торговля, сфера услуг и здравоохранение, где высок риск заражения. Другие исследователи объясняют это отличиями от мужчин нейробиологическими реакциями на стресс [36].

В ряде исследований было установлено, что низкий уровень образования — фактор, коррелирующий с более выраженными депрессивными симптомами [30]. Однако другие авторы утверждают, что люди с высшим образованием и высокой квалификацией страдают более тяжелой депрессией по сравнению с менее образованными людьми, работниками сферы услуг или занятыми на производстве [37].

К другим факторам риска относят одиночество. Так, ученые обнаружили, что у разведенных/овдовевших людей было больше тревожных симптомов, чем у состоящих в браке [38].

Предрасполагающим фактором являются и личностные особенности, которые позволяют прогнозировать психопатологические расстройства. Например, люди с избегающим стилем поведения, циклотимическим, депрессивным и тревожным характером более уязвимы в условиях стресса [39].

Возраст также имеет значение для возникновения психических расстройств. По некоторым данным, во время пандемии у лиц моложе 40 лет психопатологические симптомы наблюдались чаще, чем в группах более старшего возраста. Это может быть обусловлено их ролью и влиянием в семье, связанными с уходом и заботой об остальных членах, особенно в тех случаях, когда необходима финансовая и эмоциональная поддержка детей или пожилых людей. Потеря работы и непредсказуемость текущих жизненных событий, вызванные пандемией COVID-19, в этой возрастной группе могут быть особенно стрессогенными. Кроме того, значительная часть лиц в возрасте до 40 лет — это учащиеся и студенты, которые также могут испытывать более сильный эмоциональный стресс из-за закрытия учебных заведений, более низкой эффективности обучения с удаленными онлайн-курсами и переносом экзаменов [40].

Люди с хроническими соматическими заболеваниями проявляют больше тревоги и переживаний по поводу заражения коронавирусной инфекцией, что имеет под собой определенное основание, так как перенесенные ранее, а тем более текущие болезни могут способствовать ослаблению иммунитета, что, в свою очередь, делает их восприимчивыми к инфекции и повышает риск смерти [41]. Не только в медицинских статьях, но и в СМИ часто указывается на то, что при заболевании COVID-19 значительно более высок уровень смертности среди пациентов с диабетом, гипертензией и ишемической болезнью сердца; хотя это не доказано [42], но создает предпосылки бояться за свою жизнь. Кроме того, еще одним практическим аспектом, вызывающим беспокойство у пациентов с ранее начавшимися заболеваниями, может быть отсрочка и недоступность медицинских услуг и лечения в результате пандемии COVID-19. Лица с психическими расстройствами в анамнезе или текущими психическими заболеваниями также обычно более чувствительны к внешним стрессорам, таким как социальная изоляция, связанная с пандемией [31].

Влияние эпидемии на психическое состояние людей без психических заболеваний

В литературе обсуждается широкий спектр психосоциальных последствий, которые может вызвать пандемия у населения в целом. Массовый страх перед COVID-19, справедливо именуемый «коронафобией» [31], вероятно, связан с неопределенным характером и непредсказуемым

течением заболевания, нетерпимостью к неопределенности, предполагаемым риском заражения инфекцией и реакцией избегания среди людей, в том числе психически здоровых, ранее не обращавшихся за психиатрической помощью [43]. Во время вспышек инфекции новости о первой смерти, рост числа новых случаев заражения и летальных исходов, повышенное внимание СМИ к эпидемии могут усилить страхи, разочарование, беспомощность и беспокойство людей в связи со сложившейся ситуацией. Это приводит к неуместным и не всегда адекватным действиям встревоженной общественности в отношении защиты здоровья и неоправданным обращениям за помощью, что может создать конфликт между врачами и пациентами, нанести вред программам контроля над эпидемией и подорвать социальную стабильность [44]. Люди, чрезмерно обеспокоенные состоянием своего здоровья, могут устраивать панику по поводу возможной нехватки экстренной помощи и основных услуг, связанных с изоляцией, и эта не имеющая под собой оснований паника может привести к стремлению накапливать предметы первой необходимости (дезинфицирующие средства для рук, лекарства, защитные маски или даже туалетную бумагу). Такое «стадное поведение» [45] может иметь пагубное влияние на сообщество, которое действительно нуждается в этих предметах первой необходимости, и может даже способствовать неприкрытому черному маркетингу, ведущему к социальным потрясениям [46].

Людей, потерявших друзей, коллег и близких из-за COVID-19, невозможность захоронения и кремации может привести к гневу, негодованию, психологической травме и долгосрочным психиатрическим последствиям [44].

Влияние эпидемии на течение диагностированных психических заболеваний

Пациенты с установленным диагнозом психического расстройства более склонны к развитию инфекционных заболеваний и подвержены значительному риску развития более тяжелых соматических и психических последствий во время потенциально фатальной эпидемии, такой как пандемия COVID-19. Снижение когнитивных функций, низкий уровень осведомленности, нарушение оценки риска и снижение заботы о личной гигиене могут увеличить шансы заражения инфекцией у данной категории лиц [47]. Кроме того, социальная дискриминация психически больных делает их лечение при заражении COVID-19 более сложным [48]. Пациенты с психическими расстройствами также склонны к рецидивам или ухудшению ранее существовавших нарушений. Например, пациенты с ОКР к имеющимся у них навязчивостям добавляют частые проверки температуры тела, бесконечное мытье рук, санобработку продуктов, вещей и т. п. Кроме того, строгие общенациональные правила в отношении передвижения людей и карантина могут нарушить график врачебного консультирования и создать трудности в доступе к прописанным психотропным препаратам [49]. Интересно, что люди с «высокой тревожностью относительно здоровья» (пациенты с генерализованным тревожным расстройством, соматоформным расстройством, ОКР) с большей вероятностью неверно истолковывают безобидные физические симптомы и ощущения как свидетельства наличия у них опасных заболеваний, что, в свою очередь, может усилить их тревогу и страдания, повлиять на их поведение и способность принимать решения и, в конечном

итоге, наложить дополнительное бремя на общественное здравоохранение [48].

Отечественные исследования также подтверждают высокую вероятность ухудшения течения уже имеющихся психических расстройств на фоне пандемии, что отмечено в 20,9% исследуемых случаев [50].

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что, во-первых, сама коронавирусная инфекция может быть причиной различных органических психических нарушений. Во-вторых, эпидемия COVID-19, связанные

с нею карантинные меры и социальные последствия представляют собой психотравмирующую ситуацию, способствующую возникновению новых или обострению уже имеющихся психических расстройств. Непрерывающаяся пандемия, рост количества зараженных коронавирусом и числа умерших, отсутствие достоверных прогнозов и появление все новых обстоятельств, затрудняющих жизнь, повышают актуальность этой проблемы и диктуют необходимость проведения дальнейших исследований как факторов, способствующих развитию психических расстройств, так и клинических проявлений этих расстройств для разработки мер их профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Czeisler ME, Howard ME, Rajaratnam SMW. Mental Health During the COVID-19 Pandemic: Challenges, Populations at Risk, Implications, and Opportunities. *Am J Health Promot.* 2021 Feb;35(2):301-11. doi: 10.1177/0890117120983982b
2. Rosenbaum L. The Untold Toll – The Pandemic's Effects on Patients without Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2368-71. doi: 10.1056/NEJMs2009984. Epub 2020 Apr 17.
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. Martin A, Markhvida M, Hallegatte S, et al. Socio-Economic Impacts of COVID-19 on Household Consumption and Poverty. *Econ Disaster Clim Chang.* 2020 Jul 23;1-27. doi: 10.1007/s41885-020-00070-3. Online ahead of print.
5. Lenzen M, Li M, Malik A, et al. Global socio-economic losses and environmental gains from the Coronavirus pandemic. *PLoS One.* 2020 Jul 9;15(7):e0235654. doi: 10.1371/journal.pone.0235654
6. Pulla P. Covid-19: India imposes lockdown for 21 days and cases rise. *BMJ.* 2020;368:m1251. doi: 10.1136/bmj.m1251:10.1136/bmj.m1251
7. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021 Feb;8(2):130-40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4. Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2021 Jan;8(1):e1.
8. Haider II, Tiwana F, Tahir SM. Impact of the COVID-19 Pandemic on Adult Mental Health. *Pak J Med Sci.* 2020 May;36(COVID19-S4):S90-S94. doi: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2756
9. 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.
10. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul 14.
11. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021 Sep;39:101044. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101044. Epub 2021 Jul 23.
12. Reynolds D, Garay J, Deamond S, et al. Understanding, compliance and psychological impact of the SARS quarantine experience. *Epidemiol Infect.* 2008 Jul;136(7):997-1007. doi: 10.1017/S0950268807009156. Epub 2007 Jul 30.
13. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395(10227):912-20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8
14. Lee S, Chan LY, Chau AM, et al. The experience of SARS-related stigma at Amoy Gardens. *Soc Sci Med.* 2005 Nov;61(9):2038-46. doi: 10.1016/j.socscimed.2005.04.010
15. Verma S, Mythily S, Chan YH, et al. Post-SARS psychological morbidity and stigma among general practitioners and traditional Chinese medicine practitioners in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2004 Nov;33(6):743-8.
16. Chung RY, Li MM. Anti-Chinese sentiment during the 2019-nCoV outbreak. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):686-7. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30358-5. Epub 2020 Feb 12.
17. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 18 March 2020. World Health Organization; 2020.
18. Barbisch D, Koenig KL, Shih FY. Is There a Case for Quarantine? Perspectives from SARS to Ebola. *Disaster Med Public Health Prep.* 2015 Oct;9(5):547-53. doi: 10.1017/dmp.2015.38. Epub 2015 Mar 23.
19. Li W, Yang Y, Liu ZH, et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci.* 2020 Mar 15;16(10):1732-8. doi: 10.7150/ijbs.45120
20. Finatti F, Pigato G, Pavan C, et al. Psychosis in Patients in COVID-19-Related Quarantine: A Case Series. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2020 May 14;22(3):20102640. doi: 10.4088/PCC.20102640
21. Escola-Gascon A, Marin FX, Rusinol J, Gallifa J. Pseudoscientific beliefs and psychopathological risks increase after COVID-19 social quarantine. *Global Health.* 2020 Jul 30;16(1):72. doi: 10.1186/s12992-020-00603-1
22. Pellecchia U, Crestani R, Decroo T, et al. Social Consequences of Ebola Containment Measures in Liberia. *PLoS One.* 2015 Dec 9;10(12):e0143036. doi: 10.1371/journal.pone.0143036
23. Mihashi M, Otsubo Y, Yinjuan X, et al. Predictive factors of psychological disorder development during recovery following SARS outbreak. *Health Psychol.* 2009 Jan;28(1):91-100. doi: 10.1037/a0013674
24. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, et al. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jul;10(7):1206-12. doi: 10.3201/eid1007.030703
25. Manuell ME, Cukor J. Mother Nature versus human nature: public compliance with evacuation and quarantine. *Disasters.* 2011 Apr;35(2):417-42. doi: 10.1111/j.1467-7717.2010.01219.x. Epub 2010 Nov 15.
26. Larson HJ. The biggest pandemic risk? Viral misinformation. *Nature.* 2018 Oct;562(7727):309. doi: 10.1038/d41586-018-07034-4
27. Al-Garadi MA, Khan MS, Varathan KD, et al. Using online social networks to track a pandemic: A systematic review. *J Biomed Inform.* 2016 Aug;62:1-11. doi: 10.1016/j.jbi.2016.05.005. Epub 2016 May 17.
28. 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

29. Zarocostas J. How to fight an infodemic. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):676. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30461-X
30. 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
31. Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Beyond Paranoia and Panic. *Ann Acad Med Singap*. 2020 Mar 16;49(3):155-60.
32. Abbas J, Wang D, Su Z, Ziapour A. The Role of Social Media in the Advent of COVID-19 Pandemic: Crisis Management, Mental Health Challenges and Implications. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 May 12;14:1917-32. doi: 10.2147/RMHP.S284313. eCollection 2021.
33. Soltaninejad K. Methanol Mass Poisoning Outbreak: A Consequence of COVID-19 Pandemic and Misleading Messages on Social Media. *Int J Occup Environ Med*. 2020 Jul 10;11(3):148-50. doi: 10.34172/ijoem.2020.1983. Epub 2020 Mar 30.
34. 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.
35. 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
36. Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. *Prog Neurobiol*. 2019 May;176:86-102. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.01.006. Epub 2019 Feb 2.
37. 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.
38. 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
39. Меркин АГ, Акинфиева СС, Мартышев-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, Martyushev-Poklad AV et al. Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112 (In Russ.)].
40. Cao W, Fang Z, Hou G, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res*. 2020 May;287:112934. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112934. Epub 2020 Mar 20.
41. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108410. doi: 10.1016/j.clim.2020.108410. Epub 2020 Apr 8.
42. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Mar 24;8(1):e35. eCollection 2020.
43. 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.
44. 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.
45. Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ*. 2020 Jan 28;368:m313. doi: 10.1136/bmj.m313
46. Banerjee AV. A Simple Model of Herd Behavior. *Quart J Econ*. 1992 Aug;107(3):797-817. doi: 10.2307/2118364
47. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e21. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0
48. Asmundson GJG, Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: What all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *J Anxiety Disord*. 2020 Apr;71:102211. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102211. Epub 2020 Mar 10.
49. Xiao C. A Novel Approach of Consultation on 2019 Novel Coronavirus (COVID-19)-Related Psychological and Mental Problems: Structured Letter Therapy. *Psychiatry Investig*. 2020 Feb;17(2):175-6. doi: 10.30773/pi.2020.0047. Epub 2020 Feb 25.
50. Петрова НН, Пашковский ВЭ, Сивашова МС и др. Влияние психических расстройств на исход COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):40-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47 [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):40-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.09.2021/21.10.2021/26.10.2021

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>
Высокова В.О. <https://orcid.org/0000-0002-4087-1025>
Максимова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9012-1727>
Прохорова С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5349-1187>

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм

Остроумова Т.М.¹, Остроумова О.Д.^{2,3}, Соловьева А.С.³

¹Кафедра 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; ²кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Институт 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, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) является наиболее частым лекарственно-индуцированным двигательным расстройством и в большинстве случаев ассоциирован с приемом антипсихотических препаратов, ингибиторов обратного захвата моноаминов и блокаторов кальциевых каналов. ЛИП проявляется типичными моторными нарушениями, что делает его практически неотличимым от идиопатической болезни Паркинсона (БП) и требует проведения дифференциальной диагностики. Симптомы ЛИП развиваются достаточно быстро (от нескольких часов до недель) после начала приема антипсихотика или после увеличения его дозы. ЛИП является преимущественно клиническим диагнозом, который нужно иметь в виду при развитии у пациента типичных симптомов на фоне старта терапии или увеличения дозы препаратов, наиболее часто приводящих к подобной нежелательной реакции (НР). Для диагностики ЛИП необходимо выявить с помощью алгоритма Нارانхо причинно-следственную связь между приемом лекарственного средства и развитием симптомов паркинсонизма. Основным методом лечения ЛИП является снижение дозы препарата-индуктора, или его отмена, или замена на другой препарат. У пациентов с шизофренией и ЛИП, вызванным приемом антипсихотиков, возможны снижение дозы, замена на другой препарат либо назначение лекарственного средства с антихолинергической активностью. В профилактике ЛИП важным аспектом является осведомленность врача и пациента о возможности развития данной НР. При подборе фармакотерапии необходимо выбирать препарат с наименьшим риском развития ЛИП.

Ключевые слова: паркинсонизм; лекарственно-индуцированный паркинсонизм; лекарственные средства; нежелательные реакции.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Соловьева АС. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97

Drug-induced parkinsonism

Ostroumova T.M.¹, Ostroumova O.D.^{2,3}, Soloveva A.S.³

¹Department 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; ²Department of therapy and polymorbid pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³N.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; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia

Drug-induced parkinsonism (DIP) is the most common drug-induced movement disorder and is most commonly associated with antipsychotic drugs, monoamine reuptake inhibitors, and calcium channel blockers. DIP manifests as a typical movement disorder, which makes it practically indistinguishable from idiopathic Parkinson's disease (PD) and requires differential diagnosis. DIP symptoms develop fairly quickly (hours to weeks) after the antipsychotic is started or after the dose is increased. Therefore, DIP is predominantly a clinical diagnosis that must be kept in mind when a patient develops typical symptoms during treatment onset or increasing the dose of drugs that most often lead to such an adverse reaction (ADR). DIP evaluation includes using the Naranjo algorithm, which helps assess a causal relationship between drug intake and the development of parkinsonism symptoms. The primary DIP treatment is the reduction of the dose of the inducer drug, or its cancellation, or replacement with another drug. In patients with schizophrenia and antipsychotic-induced DIP, dose reduction, replacement with another medication, or prescription of a drug with anticholinergic activity may be possible. The awareness of the doctor and the patient about the possibility of developing this ADR is crucial in the prevention of DIP. Therefore, choosing a drug with the lowest risk of developing DIP is necessary for pharmacotherapy.

Keywords: parkinsonism; drug-induced parkinsonism; drugs; adverse drug reactions.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Ostroumova OD, Soloveva AS. Drug-induced parkinsonism. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97

К экстрапирамидным нарушениям, возникающим на фоне приема лекарственных средств (ЛС), относятся лекарственно-индуцированные паркинсонизм (ЛИП), tardive dyskinesia и дистония, акатизия, миоклонус и тремор [1, 2]. Среди них ЛИП является наиболее частым лекарственно-индуцированным двигательным расстройством; в свою очередь, наиболее часто ЛИП ассоциирован с приемом ЛС, влияющих на дофаминовые рецепторы [2]. Однако риски развития ЛИП на фоне использования других ЛС недостаточно известны как неврологам и психиатрам, так и врачам других специальностей.

Существует достаточно большое количество ЛС из разных групп, которые способны вызывать ЛИП (см. таблицу) [1, 3–48]. Наиболее часто ЛИП развивается при приеме антипсихотических препаратов, ингибиторов обратного захвата моноаминов и блокаторов кальциевых каналов (БМКК).

Эпидемиология

На данный момент нет точных данных о распространенности ЛИП в связи с разнообразием ЛС, способных привести к его развитию. У пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики, в среднем его распространенность составляет 25–35%, также она увеличивается с возрастом [49, 50]. В кросс-секционных исследованиях распространенность ЛИП меньше и составляет 10–20% [51]. С другой стороны, по данным анализа базы данных фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [52], частота ЛИП составляет лишь 0,05%.

Патофизиологические механизмы

В основе патофизиологии ЛИП лежит прерывание дофаминергической передачи. Наиболее распространенным механизмом является структурная или функциональная блокада дофаминовых D2-рецепторов в полосатом теле за счет ЛС, влияющих на дофаминовые рецепторы [2]. При блокаде D2-рецепторов в полосатом теле происходит активация нейронов, содержащих ГАМК и энкефалин, что влияет на непрямой путь базальных ганглиев и в конечном итоге приводит к относительному снижению активности таламокортикальных путей [50]. Нарушение выделения дофамина может также происходить при использо-

вании тетрабеназина, который ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов [14]. ЛС, первичный механизм которых не включает

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП [1, 3–48]

Drugs associated with DIP [1, 3–48]

ЛС / группа ЛС	Распростра- ненность, %	Механизм(-ы)	Уровень доказа- тельности
Антипсихотики (нейролептики)			
Первого поколения (типичные)			
Хлорпромазин	21,1	Блокада D2-рецепторов	А
Галоперидол	22,6		
Второго поколения (атипичные)			
Клозапин	3,7	Блокада D2-рецепторов	А
Кветиапин	8,8		
Оланзапин	8,1		
Рisperидон	12,1		
Азенапин	2,4		
Левосульпирид	29,3		
Амисульпирид	10,3		
Арипипразол	7,2		
Сульпирид	29,3		
Зипрасидон	10,0		
Палиперидон	Нет данных		
Ингибиторы обратного захвата моноаминов			
Тетрабеназин	2,5—28,5	Ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов ЦНС, что приводит к уменьшению количества моноаминов, в том числе дофамина	А
Блокаторы кальциевых каналов			
Флунаризин	2,8—2,9	Блокада постсинаптических D2-рецепторов за счет ингибирования потенциал-зависимых кальциевых каналов, что приводит к замедлению везикулярного транспорта дофамина	В
Циннаризин			А
Верапамил	Нет данных		В
Дилтиазем			С
Антидепрессанты			
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Циталопрам	Нет данных	Обладают незначительной способностью к связыванию с дофаминовыми D1- и D2-рецепторами	С
Эсциталопрам			
Пароксетин		До конца не известен. Серотонинергическая система участвует в модуляции активности базальных ганглиев и в патогенезе БП, с чем может быть связано развитие ЛИП	
Флуоксетин			
Сертралин			
Другие антидепрессанты			
Дулоксетин		Обсуждается потенциальный ингибирующий эффект блокаторов 5-НТ-рецепторов и ингибирующее влияние норадреналина на дофаминергические нейроны вентральной области покрышки	С
Миртазапин	Нет данных	Обсуждается потенциальный ингибирующий эффект блокаторов 5-НТ-рецепторов на дофаминергические нейроны	В
Амитриптилин			
Кломипрамин		Не известен	В
Тразодон		Не известен	В
		Антагонизм 5-НТ _{2А} -рецепторов при увеличении дозы может потенциально привести к ингибированию дофаминергической нейротрансмиссии	С
Венлафаксин		Не известен	В

Продолжение таблицы
Continuing of table

ЛС / группа ЛС	Распространенность, %	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антиконвульсанты			
Вальпроевая кислота	1,37–75	Обсуждается ингибирование транспорта дофамина в базальных ганглиях ГАМК	B
Прегабалин Габапентин	Нет данных	Потенциально могут снижать высвобождение дофамина при связывании с кальциевыми каналами L-типа. Нельзя исключить сложное взаимодействие с дофаминергическими путями из-за хорошо известного злоупотребления и неправильного использования данных ЛС	
Карбамазепин Оскарбазепин		Не известен	C
Прокинетики			
Метоклопрамид	3,5	Блокада постсинаптических D2-рецепторов полосатого тела	A
Домперидон	Нет данных		B
Другие ЛС			
Амиодарон Такролимус Циклоспорин Амфотерицин В Каптоприл Препараты лития	0,2 Нет данных	Не известен	C

Примечания. БП — болезнь Паркинсона; 5-НТ (5-hydroxytryptamine; русск. 5-гидрокситриптами́н) — серотонин; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота. *Уровень доказательности:* А — одно или несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований; В — нерандомизированные клинические исследования, проспективные обсервационные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования по типу «случай—контроль», метаанализы и/или постмаркетинговые исследования; С — публикации с описанием отдельных клинических случаев или серии случаев [1].

прямое действие на концентрацию дофамина (например, вальпроевая кислота, БКК), могут вызывать ЛИП через другие механизмы — модуляцию активности ГАМК или митохондриальную дисфункцию [50]. Вероятно, существуют и дополнительные патофизиологические механизмы развития ЛИП, которые еще не изучены, поскольку спектр ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП, достаточно широк, при этом у данных ЛС явный эффект на дофаминовые рецепторы отсутствует. Механизмы развития ЛИП на фоне отдельных ЛС представлены в таблице.

Факторы риска

Выделяют ряд предрасполагающих факторов, которые повышают риск развития ЛИП. К ним относятся: пожилой возраст, женский пол, длительный прием нейролептиков и/или их назначение в высоких дозах, ВИЧ-инфекция, черепно-мозговая травма, инсульт, экстрапирамидные заболевания в анамнезе [1, 3, 4, 50].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клиническая картина. ЛИП проявляется синдромом паркинсонизма, что делает его в ряде случаев клинически сходным с БП и другими заболеваниями с паркинсонизмом. Симптомы ЛИП клинически могут развиваться как достаточно быстро (часы — дни — недели) после начала приема антипсихотика или после увеличения его дозы [50], так

и в течение первых 6 мес после начала терапии; время дебюта симптомов зависит от конкретного препарата-индуктора [4]. Считается, что при ЛИП наблюдается симметричная симптоматика [3, 4], что может несколько помочь в дифференциальной диагностике ЛИП и БП, но в двух недавно опубликованных исследованиях асимметричные симптомы были выявлены у 20% пациентов с ЛИП [53, 54]. Также для ЛИП характерно острое или подострое начало симптомов с относительно быстрым нарастанием их тяжести, наличие выраженного постурального или постурально-кинетического тремора (с вовлечением не только конечностей, но и нередко нижней челюсти, губ, языка), сочетание с другими лекарственными экстрапирамидными расстройствами. Кроме того, выраженность симптомов ЛИП может быть разной на фоне приема ЛС из разных групп. Так, R.P. Munhoz и соавт. [55] проанализировали моторные симптомы ЛИП у пациентов, получавших типичные и атипичные антипсихотики, а также БКК. Акинетико-ригидный синдром отмечался у большего числа пациентов с ЛИП, получавших антипсихотики, по сравнению с участниками, получавшими БКК. Тремор покоя статистически значимо чаще встречался на фоне

приема типичных антипсихотиков, по сравнению с БКК, в то время как при приеме БКК и атипичных антипсихотиков его частота значимо не различалась. Также в двух когортных исследованиях [56, 57] у пациентов с ЛИП, вызванным приемом антипсихотиков и БКК, было выявлено увеличение риска развития БП.

Механизм развития БП в вышеуказанных случаях до конца не изучен. Антипсихотики могут увеличивать риск БП из-за своего потенциально токсического действия на дофаминергические нейроны, за счет ингибирования дыхательной цепи митохондрий, увеличения «оборота» дофамина (соотношение между метаболитами дофамина и самим дофамином) и усиленной продукции свободных радикалов [58]. Предполагают, что у лиц с генетической предрасположенностью к паркинсонизму нейротоксические эффекты, возникающие при длительном приеме антипсихотиков, могут оказаться необратимыми. Однако данная генетическая предрасположенность в настоящее время не доказана. Также логично предположить, что указанные ЛС на доклинической стадии БП могут способствовать появлению клинических симптомов болезни [56, 57].

Диагностика и дифференциальная диагностика. ЛИП является преимущественно клиническим диагнозом, который нужно иметь в виду при развитии у пациента типичных симптомов на фоне старта терапии или увеличения дозы ЛС, наиболее часто приводящих к подобной нежелательной реакции (НР). Так, Американская психиатрическая ассоци-

ация (American Psychiatric Association, APA) рекомендует проводить мониторинг острых экстрапирамидных НР у пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики, на старте терапии и во время каждого повторного приема, однако также подчеркивается, что точные сроки развития ЛИП у каждого конкретного пациента индивидуальны [59].

Поскольку ЛИП может быть клинически неотличим от БП, крайне важной является оценка сопутствующих лекарственно-индуцированных экстрапирамидных нарушений, таких как акатизия и орофациальная дискинезия. У пациентов с ЛИП они развиваются с большей вероятностью, по сравнению с пациентами с БП [4]. Также важно провести тщательный неврологический осмотр для исключения начальной стадии БП [2, 4]. Для таких пациентов типично наличие наиболее ранних немоторных симптомов. У пациентов с БП, по сравнению с ЛИП, чаще встречаются гипосмия [60], запоры, импотенция, нарушения мочеиспускания, снижение концентрации внимания и нарушения сна и бодрствования (дневная сонливость, синдром беспокойных ног) [51]. Наиболее специфичным не двигательным феноменом БП (как и других синуклеинопатий) является парасомния — синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз.

Для диагностики ЛИП, как и любого лекарственно-индуцированного заболевания, необходимо выявить причинно-следственную связь между приемом ЛС и развитием симптомов паркинсонизма, для этой цели применяют алгоритм Наранжо [61]. Однако в некоторых случаях симптомы могут сохраняться в течение многих месяцев после отмены возможного препарата-индуктора [1, 2, 4], что диктует необходимость применения сложных методов визуализации для исключения наличия БП. Поскольку ЛИП развивается на фоне приема достаточно большого количества ЛС разных классов, при его диагностике очень важен тщательный сбор фармакологического анамнеза; с этой целью применяются специальные алгоритмы [1, 62].

В абсолютном большинстве случаев требуется проведение дифференциальной диагностики между ЛИП и БП. Различия клинических проявлений ЛИП и БП описаны выше. В последнее время за рубежом активно изучаются возможности применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для оценки количества переносчика дофамина в синаптической щели с помощью радиофармпрепарата ^{123}I -FP-CIT (DaTscan) как метода дифференциальной диагностики ЛИП с БП, особенно в случаях, когда ЛС невозможно отменить или когда симптомы паркинсонизма сохраняются через несколько месяцев после прекращения приема ЛС. Также применяется позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -флюородопы [63]. В 2020 г. Европейская ассоциация ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) выпустила клинические рекомендации [64], в которых подчеркивается, что эти методы могут использоваться в том числе и для дифференциальной диагностики между ЛИП и БП. При БП отмечается пониженное поглощение радиофармпрепарата в базальных ганглиях, в то время как у пациентов с ЛИП оно остается в пределах нормы [63, 64]. По данным метаанализа 2021 г. [65], использование DaTscan привело к изменению клинического диагноза у 34% пациентов с паркинсонизмом, а тактика ведения была изменена чуть более чем у половины больных.

В рамках клинических исследований также изучается применение скинтиграфии со ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МИБГ), которая позволяет измерить постганглионарную симпатическую иннервацию миокарда. В небольшом исследовании [66] поглощение ^{123}I -МИБГ было значительно снижено при БП и оставалось нормальным у пациентов с ЛИП. Другое исследование [67] с использованием DaTscan и скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ продемонстрировало потенциальную возможность этих методов, при использовании их в комбинации, диагностировать наиболее раннюю стадию БП, симптомы которой могут усиливаться при приеме антипсихотиков.

Однако следует подчеркнуть, что возможности вышеперечисленных методов в дифференциальной диагностике паркинсонизма нуждаются в дальнейшем изучении, и пока нельзя сделать окончательный вывод об их чувствительности и специфичности, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Также в ряде случаев может потребоваться проведение дифференциальной диагностики ЛИП с другими заболеваниями (деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич и др.), также необходимо исключить другие заболевания, вызывающие вторичный паркинсонизм (сосудистый, токсический паркинсонизм и др.) [3, 68].

Лечение

Основным методом лечения ЛИП, как и других лекарственно-индуцированных заболеваний, является снижение дозы ЛС, вызвавшего симптомы паркинсонизма, или его отмена / замена на другой препарат [1]. При невозможности полной отмены антипсихотика предпочтительно выбрать ЛС с минимальным риском ЛИП, например клозапин и кветиапин, которые рекомендованы Международной ассоциацией изучения двигательных расстройств для лечения психоза у пациентов с БП [57].

Согласно клиническим рекомендациям APA [59], у пациентов с шизофренией и ЛИП, вызванным приемом антипсихотиков, возможны снижение их дозы, замена на другой препарат или назначение ЛС, обладающих антихолинергической активностью (*уровень доказанности 2C*). В частности, рекомендуется назначение тригексифенидила и бензтропина (на момент подготовки статьи не зарегистрирован в России), блокатора Н1-рецепторов дифенгидрамина и блокатора глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов — амантадина. При этом желательно использовать минимальную дозу ЛС, а также применять их в течение как можно более короткого времени [49, 59]. Эффективность данных ЛС в лечении ЛИП, в том числе у пациентов, не страдающих шизофренией, достаточно низкая. Так, назначение антихолинергических ЛС анализировалось лишь в нескольких небольших исследованиях. При этом антихолинергические препараты могут вызывать многочисленные НР, включая задержку мочи, закрытоугольную глаукому, ухудшение когнитивных функций, тахикардию, запоры и повышенный риск делирия [51]. Также изучается эффективность в плане коррекции ЛИП, развившегося на фоне терапии антипсихотиками широкого спектра, ЛС из других групп (препараты дофамина и экзогенного мелатонина, агонисты дофаминовых и мелатониновых рецепторов и др. [49]), однако не все эти ЛС зарегистрированы в России,

большинство из них пока не имеют прямых показаний к использованию у пациентов с ЛИП, вызванным применением антипсихотиков, а полученные результаты неубедительны и/или противоречивы, поэтому данная проблема нуждается в дальнейшем изучении. Препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов не имеют в своей инструкции такого показания, как ЛИП, а исследования, посвященные их эффективности, проводились более 20 лет назад на небольших когортах пациентов с шизофренией.

Симптомы ЛИП обычно исчезают в течение нескольких недель или месяцев после уменьшения дозы или отмены ЛС [2], но у некоторых пациентов они могут регрессировать в течение года и более [4]. В таких случаях наиболее вероятно наличие у пациента субклинической стадии БП или деменции с тельцами Леви, что диктует необходимость тщательного осмотра и наблюдения за пациентом [4, 57].

Профилактика

Основным методом профилактики ЛИП является повышение осведомленности врачей о данной НР у ряда ЛС. Перед назначением ЛС с экстрапирамидными НР необходимо оценить риски развития ЛИП (например, пожилой возраст больного), по возможности постараться избежать назначения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП, в тех случаях, когда это не является строго необходи-

мым или когда они могут быть заменены на ЛС с большим профилем безопасности. Также следует помнить, что депрессия и тревожные расстройства в среднем и пожилом возрасте могут являться ранними немоторными симптомами БП, а психотические нарушения — деменции с тельцами Леви. Назначение нейролептика может привести к тяжелым двигательным нарушениям, в случае деменции с тельцами Леви — опасным для жизни пациента.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни, рост количества больных пожилого и старческого возраста с большим количеством коморбидных заболеваний, возникающие в связи с этим проблемы полипрагмазии, межлекарственных взаимодействий и активное развитие фармацевтического рынка обуславливают увеличение риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний, в том числе ЛИП. Повышение осведомленности врачей разных специальностей, прежде всего неврологов, психиатров, терапевтов, врачей общей практики, о ЛС, способных вызвать ЛИП, будет способствовать снижению риска развития НР, что в конечном итоге приведет к уменьшению заболеваемости, улучшению качества жизни пациентов и снижению расходов здравоохранения на лечение лекарственно-индуцированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management 3rd edition. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
2. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2012 Mar;8(1):15-21. doi: 10.3988/jcn.2012.8.1.15
3. Левин ОС, Шиндряева НН, Аникина МА. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):76-81. [Levin OS, Shindryaeva NN, Anikina MA Drug-induced parkinsonism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(8):76-81 (In Russ.)].
4. Нодель МР. Лекарственный паркинсонизм: возможности минимизации риска. *Нервные болезни*. 2015;(3):18-22. [Nodel MR. Drug-induced parkinsonism: opportunities to minimize risk. *Nervnye bolezni*. 2015;(3):18-22 (In Russ.)].
5. Kumsa A, Girma S, Alemu B, Agenagnew L. Psychotropic medications-induced tardive dyskinesia and associated factors among patients with mental illness in Ethiopia. *Clin Pharmacol*. 2020 Dec 1;12:179-87. doi: 10.2147/CPAA.S285585. eCollection 2020.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3. Epub 2013 Jun 27.
7. Chyou TY, Nishtala R, Nishtala PS. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults — a propensity score matched cohort study. *Pharmacoevidencol Drug Saf*. 2020 Jun;29(6):692-700. doi: 10.1002/pds.5007. Epub 2020 Apr 16.
8. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, et al. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2226-31. doi: 10.1002/mds.23828. Epub 2011 Jun 14.
9. Tsai SC, Sheu SY, Chien LN, et al. High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;84(9):2000-9. doi: 10.1111/bcp.13630. Epub 2018 Jun 19.
10. Lai CH, Yeh YC, Chen YY. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Jun 20;10:2042098619854007. doi: 10.1177/2042098619854007. eCollection 2019.
11. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr;45(4):525-31. doi: 10.1345/aph.1P312. Epub 2011 Apr 12.
12. Sahin T, Yilmaz R, Akbostanci MC. Predictive factors for tolerability of tetrabenazine in patients with hyperkinetic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 May;74:36-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.007. Epub 2020 Apr 14.
13. Guay DR. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Aug;8(4):331-73. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.08.006
14. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007 Jan 15;22(2):193-7. doi: 10.1002/mds.21222
15. Teive HA, Troiano AR, Germiniani FM, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Jun;10(4):243-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2003.12.004
16. Lin HL, Lin HC, Tseng YF, et al. Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;73(3):365-71. doi: 10.1007/s00228-016-2181-3
17. Miguel R, Correia AS, Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):645-9. doi: 10.3233/JPD-140414
18. Kim S, Cheon SM, Suh HS. Association between drug exposure and occurrence of parkinsonism in Korea: a population-based case-control study. *Ann Pharmacother*. 2019 Nov;53(11):1102-10. doi: 10.1177/1060028019859543. Epub 2019 Jun 19.

19. Jhang KM, Huang JY, Nfor ON, et al. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2019 Feb 8;9(1):1705. doi: 10.1038/s41598-018-37901-z
20. Liang CY, Yeh YC, Lee CJ, Chen YY. Flunarizine and the risk of parkinsonism in a newly diagnosed type 2 diabetic population in Taiwan: A nested case-control study. *J Clin Neurosci*. 2018 Apr;50:281-6. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.017. Epub 2018 Feb 1.
21. Padrell MD, Navarro M, Faura CC, Horga JF. Verapamil-induced parkinsonism. *Am J Med*. 1995 Oct;99(4):436. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80195-8
22. Revet A, Montastruc F, Roussin A, et al. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun 16;20(1):308. doi: 10.1186/s12888-020-02711-z
23. Miletic V, Relja M. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: case report. *Clin Neuropharmacol*. Mar-Apr 2011;34(2):92-3. doi: 10.1097/WNF.0b013e318210ea3e
24. Ak S, Anil Yagcioglu AE. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry*. Jan-Feb 2014;36(1):126.e1-2. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.09.010. Epub 2013 Oct 5.
25. Kuloglu M, Caykoylu A, Ekinci O, et al. Successful management of depression with reboxetine in a patient who developed Parkinsonism related to paroxetine use. *J Psychopharmacol*. 2010 Apr;24(4):623-4. doi: 10.1177/0269881108099962. Epub 2008 Dec 12.
26. Christodoulou C, Papadopoulou A, Rizos E, et al. Extrapyrmidal side effects and suicidal ideation under fluoxetine treatment: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2010 Jan 18;9:5. doi: 10.1186/1744-859X-9-5
27. Gray JA. Parkinsonism and rabbit syndrome after discontinuation of low-dose ziprasidone and concomitant initiation of sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):142-3. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f912a
28. Pina Latorre MA, Modrego PJ, Rodilla F, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Apr;26(2):111-2. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00307.x
29. Bayrak A, Cetin B, Meteris H, Kesebir S. Parkinsonism secondary to duloxetine use: a case report. *North Clin Istanbul*. 2015 Dec 25;2(3):243-6. doi: 10.14744/nci.2015.63634. eCollection 2015.
30. Hong JY, Sunwoo MK, Oh JS, et al. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS One*. 2016 Jun 13;11(6):e0157410. doi: 10.1371/journal.pone.0157410. eCollection 2016.
31. Sarwar AI. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens. *Clin Neuropharmacol*. May/June 2018;41(3):106-8. doi: 10.1097/WNF.0000000000000278
32. Brugger F, Bhatia KP, Besag FM. Valproate-associated parkinsonism: a critical review of the literature. *CNS Drugs*. 2016 Jun;30(6):527-40. doi: 10.1007/s40263-016-0341-8
33. Yomtoob J, Koloms K, Bega D. DAT-SPECT imaging in cases of drug-induced parkinsonism in a specialty movement disorders practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug;53:37-41. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.037. Epub 2018 May 5.
34. Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):2183-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00711.x
35. Muralidharan A, Rahman J, Banerjee D, et al. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus*. 2020 Jun 23;12(6):e8782. doi: 10.7759/cureus.8782
36. Pacheco-Paez T, Montastruc F, Rousseau V, et al. Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study. *Mov Disord*. 2020 Jan;35(1):176-80. doi: 10.1002/mds.27876. Epub 2019 Oct 21.
37. Rissardo JP, Caprara ALF. Carbamazepine-, oxcarbazepine-, eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol*. May/June 2020;43(3):66-80. doi: 10.1097/WNF.0000000000000387
38. Marras C, Herrmann N, Fischer HD, et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016 Apr;24(4):301-9. doi: 10.1016/j.jagp.2015.11.004. Epub 2015 Dec 10.
39. Gmitterova K, Minar M, Zigrat M, et al. Tacrolimus-induced parkinsonism in a patient after liver transplantation – case report. *BMC Neurol*. 2018 Apr 20;18(1):44. doi: 10.1186/s12883-018-1052-1
40. Ling H, Bhidayasiri R. Reversible Parkinsonism after chronic cyclosporin treatment in renal transplantation. *Mov Disord*. 2009 Sep 15;24(12):1848-9. doi: 10.1002/mds.22530
41. Montastruc JL, Durrieu G. Amiodarone and Parkinsonism: a pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Aug;35(4):781-4. doi: 10.1111/fcp.12618. Epub 2020 Nov 9.
42. Dotti MT, Federico A. Amiodarone-induced parkinsonism: a case report and pathogenetic discussion. *Mov Disorders*. 1995 Mar;10(2):233-4. doi: 10.1002/mds.870100223
43. Malaterre HR, Renou C, Kallee K, Gauthier A. Akinesia and amiodarone therapy. *Int J Cardiol*. 1997 Mar;59(1):107-8. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02891-4
44. Ishida S, Sugino M, Hosokawa T, et al. Amiodarone-induced liver cirrhosis and parkinsonism: a case report. *Clin Neuropathol*. Mar-Apr 2010;29(2):84-8. doi: 10.5414/npp29084
45. Sandyk R. Parkinsonism induced by captopril. *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(2):197-8. doi: 10.1097/00002826-198506000-00013
46. Fisher JF, Dewald J. Parkinsonism associated with intraventricular amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 1983 Jul;12(1):97-9. doi: 10.1093/jac/12.1.97
47. Miguelez C, Morera-Herreras T, Torrecilla M, et al. Interaction between the 5-HT system and the basal ganglia: functional implication and therapeutic perspective in Parkinson's disease. *Front Neural Circuits*. 2014 Mar 17;8:21. doi: 10.3389/fncir.2014.00021. eCollection 2014.
48. Guiard BP, El Mansari M, Merali Z, Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Aug;11(5):625-39. doi: 10.1017/S1461145707008383. Epub 2008 Jan 21.
49. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лечение антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-20214-4-11 [Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Treatment of antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenic patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-20214-4-11 (In Russ.)].
50. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia-key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):233-248. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0. Epub 2018 Jul 19.
51. Wisidagama S, Selladurai A, Wu P, et al. Recognition and management of antipsychotic-induced parkinsonism in older adults: a narrative review. *Medicines (Basel)*. 2021 May 26;8(6):24. doi: 10.3390/medicines8060024
52. De Gernay S, Montastruc F, Carvajal A, et al. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jan;70:55-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.011. Epub 2019 Dec 17.
53. Pieters LE, Bakker PR, van Harten PN. Asymmetric drug-induced parkinsonism and psychopathology: a prospective naturalistic study in long-stay psychiatric patients. *Front Psychiatry*. 2018 Feb 5;9:18. doi: 10.3389/fpsy.2018.00018. eCollection 2018.
54. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord*. 2017 Feb;32(2):227-34. doi: 10.1002/mds.26839. Epub 2016 Oct 25.

55. Munhoz RP, Bertucci Filho D, Teive HA. Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype. *Neurol Sci*. 2017 Feb;38(2):319-24. doi: 10.1007/s10072-016-2771-y. Epub 2016 Nov 16.
56. Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, et al. Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology*. 2012 Oct 9;79(15):1615-21. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e25ce. Epub 2012 Sep 26.
57. Jeong S, Cho H, Kim YJ, et al. Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One*. 2021 Mar 1;16(3):e0247354. doi: 10.1371/journal.pone.0247354. eCollection 2021.
58. Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis? *Mov Disord*. 2015 May;30(6):780-5. doi: 10.1002/mds.26209. Epub 2015 Mar 18.
59. The American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2021. doi: 10.1176/appi.books.9780890424841
60. Morley JF, Duda JE. Use of hyposmia and other non-motor symptoms to distinguish between drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(2):169-73. doi: 10.3233/JPD-130299
61. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
62. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmakonadzor. Farmateka*. 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 (In Russ.)].
63. Сапронова МР, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Молгачев АА. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации. *Доктор.Ру*. 2020;19(9):6-12. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12 [Sapronova MR, Dmitrenko DV, Schnaider NA, Molgachev AA. Diagnosis of Parkinson's Disease. Part 1. The Potential of Functional Neuroimaging. *Doctor.Ru*. 2020;19(9):6-12. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12 (In Russ.)].
64. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jul;47(8):1885-912. doi: 10.1007/s00259-020-04817-8. Epub 2020 May 9.
65. Bega D, Kuo PH, Chalkidou A, et al. Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021 May 24;7(1):43. doi: 10.1038/s41531-021-00185-8
66. Lee PH, Kim JS, Shin DH, et al. Cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar;77(3):372-4. doi: 10.1136/jnnp.2005.073999. Epub 2005 Aug 15.
67. Tachibana K, Matsuura K, Shindo A, et al. Symptomatic characteristics of parkinson's disease induced by neuroleptic drugs, based on a functional neuroimaging diagnosis. *Intern Med*. 2020;59(4):485-90. doi: 10.2169/internalmedicine.2553-18. Epub 2020 Feb 15.
68. Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and differential diagnosis of parkinson disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):13-24. doi: 10.1016/j.cger.2019.09.014. Epub 2019 Sep 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.07.2021/02.09.2021/19.09.2021

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.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Соловьева А.С. <https://orcid.org/0000-0001-6647-2260>

Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск

Ушкалова Е.А.¹, Зырянов С.К.^{1,2}, Гопиенко И.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

В обзоре обсуждаются взаимозаменяемость лекарственных средств (ЛС), подходы к регистрации оригинальных и воспроизведенных ЛС и виды их эквивалентности, а также проблемы с дженериками в клинической практике. Результаты фармакоэпидемиологических исследований, широко приводящихся в последние годы, говорят о недостаточной изученности влияния воспроизведенных препаратов на отдаленные исходы хронических заболеваний, включая смертность. По-прежнему остается неясной долгосрочная экономическая перспектива применения воспроизведенных ЛС. К основным причинам разницы оригинального и воспроизведенного препаратов относятся различия в методах синтеза активных субстанций, а также в составе вспомогательных веществ и примесей. Сравнительные исследования терапевтической эквивалентности дженериков с оригиналом и между собой проводятся достаточно редко и часто страдают методологическими недостатками, что не гарантирует сопоставимой эффективности и безопасности таких ЛС. В связи с этим следует избегать автоматической замены ЛС, содержащих одно и то же действующее вещество, без участия лечащего врача.

Ключевые слова: дженерики; биоэквивалентность; фармацевтическая эквивалентность; терапевтическая эквивалентность; взаимозаменяемость.

Контакты: Елена Андреевна Ушкалова; eushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Гопиенко ИА. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):98–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-98-104

Generic drugs: benefit/risk ratio

Ushkalova E.A.¹, Zyryanov S.K.^{1,2}, Gopienko I.A.¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

²City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ²10, Pistovaya St., Moscow 127015, Russia

The review discusses the interchangeability of medications, approaches to the registration of original and generic drugs, and types of their equivalence, as well as problems with generics in clinical practice. Results of pharmacoepidemiological studies, which have been widely carried out recently, speak of insufficient understanding of the impact of generics on remote outcomes of chronic diseases, including mortality. The long-term economic prospects of generic drug administration continue to remain unclear. Among the primary differences between generics and brand-name drugs are the differences in active ingredient synthesis methods and the composition of adjuvants and additives. Comparative studies on the therapeutic equivalence of generics with their originals or between themselves are rarely conducted. They are often affected by methodological flaws, which cannot ensure their comparable efficacy and safety. In this regard, automatic replacement of drugs containing the same active ingredient should be avoided without the participation of the attending physician.

Keywords: generics; bioequivalence; pharmaceutical equivalence; therapeutic equivalence; interchangeability.

Contact: Elena Andreevna Ushkalova; eushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Gopienko IA. Generic drugs: benefit/risk ratio. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):98–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-98-104

В литературе опубликовано достаточно много данных, свидетельствующих о значительной экономии финансовых средств при замене оригинальных препаратов дженериками, однако в последнее время чрезмерно широкое применение генерических лекарственных средств (ЛС) стало вызывать все больше вопросов с точки зрения терапевтических и экономических исходов лечения, особенно при применении определенных фармакологических групп и у определенных категорий пациентов [1, 2]. В некоторых случаях краткосрочные финансовые интересы не только производителей воспроизведенных препаратов, но и органов здравоохранения стали превалировать над клиническими, приводя к нарушению основного принципа Гиппократы — «Не навреди!». Результаты фармакоэпидемиологи-

ческих исследований, широко проводящихся в последние годы, подняли вопрос о недостаточной изученности влияния воспроизведенных препаратов на отдаленные исходы хронических заболеваний, включая смертность [3, 4], а это означает, что неясной остается и их долгосрочная экономическая эффективность. Кроме того, широкое применение дженериков может тормозить естественную конкуренцию и, как следствие, внедрение в медицинскую практику инновационных ЛС [5]. В частности, проводимая в России политика, направленная на поддержку отечественных производителей генерических препаратов, и их высокая цена могут полностью нивелировать потенциальные благоприятные экономические последствия применения воспроизведенных препаратов [5].

Некоторые генерики могут уступать по затратной эффективности оригинальным ЛС вследствие своего неадекватного качества и терапевтической неэквивалентности последним, что определяет «скрытую стоимость» воспроизведенных препаратов, о которой эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) начали предупреждать еще в первые годы внедрения политики генерических замен [6]. Эти проблемы усугубляются по мере окончания срока патентной защиты на все более сложные с точки зрения структуры и фармакологических свойств инновационные препараты, что требует усовершенствования методов определения идентичности их генериков и ставит под вопрос возможность автоматической замены ЛС без участия лечащего врача.

Определение понятия «генерик» и виды взаимозаменяемости

Воспроизведенный лекарственный препарат (генерик) определяется в законе «Об обращении лекарственных средств» как «препарат, который имеет эквивалентный референтному лекарственному препарату качественный и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого соответствующему референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями» [7]. В документах ВОЗ для определения генерика используется термин «мульти-источниковый лекарственный препарат» [8], подразумевающий, что воспроизведенные препараты производятся из фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, имеющих различное происхождение. При этом ВОЗ и регуляторные органы Евросоюза и Российской Федерации считают, что в качестве препарата сравнения в предрегистрационных исследованиях генерика может использоваться не только оригинальный, но и другой (воспроизведенный) референтный препарат [7, 9, 10].

С точки зрения взаимозаменяемости ВОЗ и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) подразделяют генерики на две категории: категория А — генерики, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми препаратами сравнения, и категория В — генерики, которые по каким-либо причинам не могут считаться терапевтически эквивалентными препаратам сравнения и не подлежат автоматической замене с оригинальным препаратом или с другим генериком категории А. Причем эти категории не остаются неизменными на протяжении всего жизненного цикла препарата. Описаны случаи, когда проблемы, выявленные в процессе фармаконадзора, привели к переводу генерика из категории А в категорию В через несколько лет после его регистрации. В частности, так случилось с зарегистрированным в 2006 г. в США препаратом бупропиона Budeprion XL 300 мг [11]. В связи с этим клиницистам рекомендуется постоянно сохранять высокую бдительность в отношении эффективности и безопасности генерических препаратов и в случае возникновения подозрения на какие-либо проблемы сообщать о них органам фармаконадзора [11].

Следует также различать виды взаимозаменяемости ЛС — переключение (switching) и автоматическое замещение (automatic substitution) [10]. Переключение подразумевает решение врача заменить пациенту один препарат другим,

автоматическое замещение — отпуск эквивалентного и взаимозаменяемого препарата фармацевтом без предварительного согласования с врачом. Переключение может быть по медицинским и по немедицинским показаниям. Переключение по медицинским показаниям инициируется врачом, например в связи с нежелательными реакциями (НР) либо неудобством дозирования или введения препарата. Переключение по немедицинским показаниям обусловлено физической доступностью препаратов или стоимостью лечения.

В российском законодательстве взаимозаменяемость ЛС определяется на основании следующих параметров: 1) эквивалентность (для биоаналогов — сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций; 2) эквивалентность лекарственной формы; 3) эквивалентность или сопоставимость вспомогательных веществ; 4) идентичность способа введения и применения; 5) отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности; 6) соответствие производителя ЛС требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) [12]. Перечни взаимозаменяемых ЛС в отношении референтных и воспроизведенных ЛС, в регистрационных досье на которые имеются результаты исследований биоэквивалентности или исследований терапевтической эквивалентности, размещаются на официальном сайте Минздрава России. В первый перечень было внесено 537 торговых наименований ЛС, относящихся к 133 международным непатентованным наименованиям (МНН), в то время как на момент его составления действующими веществами зарегистрированных в России препаратов было более 2000 МНН.

Подходы к регистрации оригинальных и воспроизведенных ЛС и виды их эквивалентности

Подходы к регистрации оригинальных и воспроизведенных ЛС различаются. Для регистрации оригинальных ЛС необходимо установление их эффективности и профиля безопасности, которые обеспечиваются созданием соответствующего процесса производства (GMP) и системы контроля качества. При разработке воспроизведенного ЛС стоит задача создания такого процесса, который в отсутствие знаний обо всех нюансах технологии производства оригинального препарата позволит получать продукт, сопоставимый по эффективности и безопасности с инновационным ЛС [13]. При этом различия в методах синтеза активных субстанций являются одной из главных причин значительных (до 20%) колебаний фармакокинетических параметров у воспроизведенных ЛС в сравнении с референтным брендом [14]. Не менее важным является и соблюдение требований к составу примесей и вспомогательных веществ. Нарушение этих требований может влиять не только на растворимость и биодоступность лекарственной формы, но и на метаболизм и активность действующего вещества, приводя к изменению эффективности или переносимости терапии [15]. Даже небольшие различия в составе вспомогательных веществ или примесей могут вызывать существенные, в том числе неожиданные, НР [1, 16]. Например, в 1989 г. примеси L-триптофана явились причиной вспышки синдрома эозинофилии-миалгии, который поразил 1531 человека в США и 22 человека в Бельгии и привел к летальному ис-

ходу у 36 из них [17, 18]. В 2008 г. высокие уровни примесей хондроитина сульфата в препаратах гепарина, поставляемого китайскими компаниями, явились причиной смерти 81 пациента в США [19]. Относительно недавно выявлена новая проблема, связанная с контаминацией воспроизведенных препаратов из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, H₂-гистаминоблокаторов и метформина гепатотоксичным и канцерогенным веществом N-нитрозодиметиламином (NDMA), которое может образовываться в процессе производства, поступая из загрязненных ингредиентов, в том числе растворителей и катализаторов [20, 21].

Несоответствие спецификациям оригинального препарата может приводить к ухудшению качества, а также к существенному снижению эффективности воспроизведенных препаратов даже в процессе краткосрочного (3-месячного) хранения при стрессовом температурном режиме, что было продемонстрировано в сравнительных исследованиях оригинальных препаратов рамиприла [22], глимеппирида [23] и клопидогрела [24] с их генериками.

Такие проблемы обычно не удается решить в процессе предрегистрационных исследований генериков, подтверждающих их эквивалентность оригинальному препарату.

Существует три вида эквивалентности — фармацевтическая, фармакокинетическая (биоэквивалентность) и терапевтическая. Фармацевтическая эквивалентность — это эквивалентность по качественному и количественному составу ЛС, оцениваемому по фармакопейным тестам. Биоэквивалентность подразумевает определение скорости и степени всасывания генерика и референтного препарата при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах на основании определения их концентрации в жидкостях и тканях.

Четкое определение терапевтической эквивалентности в международных документах отсутствует. Предполагают, что лекарственный препарат является терапевтически эквивалентным другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или терапевтически активный компонент и клинически проявляет такую же эффективность и безопасность, как и препарат, эффективность и безопасность которого установлены, однако интерпретация терапевтической эквивалентности имеет региональные различия.

В США терапевтическая эквивалентность — это научная концепция для подтверждения эквивалентной безопасности и эффективности воспроизведенных ЛС, основанная на таких научных критериях, как фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, соблюдение принципов GMP, соблюдение стандартов качества и одинаковость информации о препарате [25]. В ряде научных руководств Евросоюза терапевтическая эквивалентность упоминается в качестве альтернативы биоэквивалентности, однако ее определение отсутствует в европейском законодательстве [13]. В России исследование терапевтической эквивалентности рассматривается как альтернатива тестам на биоэквивалентность, однако такие исследования обычно используют одну конечную точку, выбор которой не обосновывается, включают небольшое число пациентов и имеют короткую продолжительность, поэтому не позволяют в полной мере оценить ни эффективность, ни безопасность, ни терапевтическую эквивалентность сравниваемых препаратов [13].

Основным методом доказательства идентичности генерика референтному препарату является биоэквивалентность, фактически представляющая собой суррогатный

маркер данных о потенциальной клинической эффективности и безопасности воспроизведенных ЛС [26] и позволяющая получить эти данные в более короткие сроки и на основании значительно меньшего объема информации. Биоэквивалентность рассматривают как компромисс регуляторных требований и возможностей разработчика, позволяющий вывести на рынок воспроизведенный препарат, эквивалентный референтному препарату, в предустановленных допустимых границах признания [27], «при минимальных финансовых затратах на исследование, но в приемлемом диапазоне риска для потребителя» [7].

В исследованиях биоэквивалентности определяют три основных фармакокинетических параметра изучаемого ЛС и препарата сравнения: площадь под кривой «концентрация — время» (AUC), максимальную концентрацию (C_{max}) и время ее достижения (T_{max}). AUC отражает степень воздействия действующего вещества, а C_{max} и T_{max} являются параметрами, зависящими от скорости его абсорбции из лекарственной формы [28].

Однако тест на биоэквивалентность имеет ряд недостатков, которые не позволяют гарантировать терапевтическую эквивалентность генерика оригинальному препарату [6, 19]. Частично это может объясняться допущением различий препаратов сравнения с точки зрения содержания активного вещества (до 5%) и основных фармакокинетических параметров (на +25/-20%) [19]. В результате переключение пациента на генерик с более высокой, чем у оригинального препарата, биодоступностью сопряжено с риском развития НР, в то время как переход на генерик с меньшей биодоступностью — снижением эффективности, включая потерю контроля над заболеванием [9]. Применение в исследованиях биоэквивалентности в качестве препарата сравнения другого генерика позволяет еще в большей степени расширить диапазон потенциальных фармакокинетических различий между воспроизведенным и оригинальным препаратами и, как следствие, различий их эффективности и/или безопасности.

Кроме того, биоэквивалентность изучается на небольшой группе здоровых добровольцев (24–36 человек) и при однократном введении ЛС натощак, в то время как фармакокинетика ЛС может изменяться под влиянием заболевания, пищи и/или при применении многократных доз препарата, поэтому существующие рекомендации не позволяют учесть влияние заболевания и пациентоспецифических факторов, таких как возрастные изменения фармакокинетики, наличие сопутствующих заболеваний, прием сопутствующих ЛС, статус курения, влияющий на активность изоферментов цитохрома P450, и др. [16].

Сомнение вызывает и применение однократных доз в исследованиях по изучению биоэквивалентности по крайней мере некоторых ЛС. Например, для многих психотропных препаратов, являющихся модуляторами активности изоферментов цитохрома P450 в печени, биоэквивалентность, продемонстрированная в исследованиях однократных доз, не гарантирует биоэквивалентность в условиях стационарных концентраций [16].

Специального внимания требуют ЛС с узким терапевтическим индексом, т. е. с небольшой разницей между токсической и терапевтической дозами, при применении которых даже небольшие изменения дозы и/или концентрации в крови могут привести к неудаче лечения и/или развитию серьезных НР. Согласно европейским рекомендациям, C_{max}

и AUC для большинства этих препаратов должны составлять 90,00–111,11% вместо стандартных 80,00–125,00% [29].

Еще одной проблемой, затрудняющей определение биоэквивалентности воспроизведенных препаратов как инновационных, являются гендерные и возрастные различия фармакокинетики, причем не только активных, но и вспомогательных веществ, поэтому в исследования воспроизведенных препаратов необходимо включать в равной мере лиц обоего пола и разных возрастов, что до сих пор не выполняется. Особых подходов с точки зрения изучения биоэквивалентности требуют препараты – аналоги эндогенных соединений, базовые концентрации которых уже присутствуют в крови, а также ЛС с высокой ($\geq 30\%$) внутрииндивидуальной вариабельностью ключевых фармакокинетических параметров, у которых скорость и степень всасывания подвержены значительным колебаниям у одного и того же человека при приеме в одинаковой дозе [30].

Кроме того, на международном фармацевтическом рынке увеличивается число препаратов с уникальными фармакодинамическими характеристиками, требующими инновационных подходов к исследованию биоэквивалентности [31]. Примерами таких препаратов могут служить небиологические ЛС сложного химического строения (например, глатирамиды, железо-сахарозные комплексы), а также отечественный препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий мультимодальным механизмом действия и разнообразными фармакологическими эффектами [32].

Отсутствие терапевтической эквивалентности генериков оригинальному препарату и/или повышенный риск развития НР наиболее опасны для некоторых групп ЛС, таких как сердечно-сосудистые, психотропные, гормональные, влияющие на обмен веществ и антимикробные, а также для определенных категорий пациентов – пожилых, детей, инвалидов, больных с психоневрологическими расстройствами, лиц с предрасположенностью к аллергическим реакциям [33].

Проблемы с генериками в клинической практике

Опубликовано большое количество исследований и описаний клинических случаев, свидетельствующих о снижении эффективности, в том числе приводящей к созданию угрозы жизни пациентов, и о повышении частоты НР при генерических заменах антиконвульсантов [34, 35]. Проблему применения воспроизведенных антиконвульсантов также осложняет тот факт, что некоторые из них, например карбамазепин и фенитоин, относятся к группе ЛС с узким терапевтическим индексом, а у других (ламотриджин, леветирacetам, топирамат) выявлена достаточно высокая внутрииндивидуальная вариабельность [36]. Сообщения о НР при переключении на генерики антиконвульсантов занимают существенное место в российской базе фармаконадзора и составляют для вальпроевой кислоты 21,4% от общего числа сообщений на данное действующее вещество, для ламотриджина – 20,0% и для топирамата – 18,6% [37]. Наиболее часто сообщалось о случаях неэффективности при замене оригинального препарата воспроизведенным, которые проявлялись учащением судорожных припадков [37].

В связи с потенциальными проблемами Российская противосудорожная лига (РПЭЛ) не рекомендует пере-

ключение на генерические препараты пациентов с эпилепсией, у которых удалось достигнуть ремиссии при применении инновационного антиконвульсанта, а также замену между разными лекарственными формами одного и того же препарата [38]. Генерических замен антиконвульсантов рекомендуется избегать у беременных женщин, больных «экстремального» возраста (маленьких детей и стариков), пациентов с хронической коморбидностью, в том числе с сопутствующими заболеваниями, в отношении которых применяемый антиконвульсант оказывает терапевтический эффект (например, вальпроат при мигрени).

Проблемы при переключении пациентов с оригинальных на воспроизведенные препараты наблюдались и при применении других групп ЛС, влияющих на центральную нервную систему. В частности, ухудшение состояния, и/или рецидив заболевания, и/или развитие НР описаны при замене генериками оригинальных препаратов антидепрессантов (амитриптилина, бупропиона, венлафаксина, миртазапина, пароксетина, сертралина, флуоксетина и циталопрама), антипсихотиков (хлорпромазина, тиоридазина, рисперидона, клозапина), анксиолитиков (алпразолама, клоназепама) [34, 35]. Следует отметить, что фармакокинетические показатели антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также имипрамина, венлафаксина, оланзапина, алпразолама, диазепама, мидазолама, оксазепама подвержены гендерным колебаниям, что еще в большей степени осложняет применение генериков [39–41]. Среди антипсихотиков наибольшее беспокойство с точки зрения эффективности и безопасности, особенно потенциального повышения частоты агранулоцитоза, вызывает применение копий клозапина [16].

Таблетки эналаприла от разных производителей могут значительно различаться по такому важному показателю качества, как стабильность, что приводит к существенным различиям в профилях высвобождения действующего вещества и его концентрациях в крови при применении референтного и генерических препаратов [42]. Ряд антигипертензивных препаратов, например валсартан, лозартан и телмисартан, обладают высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, а также гендерными различиями фармакокинетики, которые могут привести к снижению эффективности и безопасности генериков у некоторых категорий пациентов [30, 39, 40].

Сходные проблемы наблюдались в исследованиях воспроизведенных гиполипидемических препаратов и антиагрегантов. Высокая внутрииндивидуальная и/или гендерная вариабельность продемонстрирована для аторвастатина, ловастатина, симвастатина и ацетилсалициловой кислоты [30, 39, 40]. Ретроспективный анализ 13 244 случаев применения статинов в Испании показал, что целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов, получавших генерики, удавалось достигнуть значительно реже, чем у получавших оригинальные препараты, в связи с чем у первых была выше вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и риск смертности [43].

В последние годы в связи с установленной ролью окислительного стресса в процессе старения и этиопатогенезе более чем 200 заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, онкологических, сахарного диабета, различных видов деменции и других когнитивных нарушений, депрессии, тревожных расстройств, возраст-ассоциированных заболеваний глаз и пр., большое внимание

уделяется исследованиям антиоксидантов [44–46]. К антиоксидантам с доказанной эффективностью при инсульте относится отечественный оригинальный препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [47–49]. Препарат обладает уникальными фармакодинамическими свойствами, а молекулярные механизмы его действия продолжают изучаться и дополняться. Помимо антиоксидантного, он также оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое, антиагрегантное, нейропротекторное, геропротективное и другие виды действия, что позволяет применять его у больных с полиморбидностью, избегая полипрагмазии, в частности, у пожилых пациентов. Однако насколько все эти эффекты могут быть воспроизведены при применении генериков этилметилгидроксипиридина сукцината, не известно, что может быть связано с комплексным механизмом действия препарата, а также с потенциальными различиями в некоторых фармакокинетических параметрах, как было показано в сравнительном исследовании Мексидола с его брендированным генериком Мексипримом [50]. Исследование, проведенное на 14 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла, продемонстрировало, что при приеме внутрь в дозах 400–500 мг Мексидол всасывается из желудочно-кишечного тракта полнее и быстрее, чем Мексиприм, что приводит к снижению максимальных концентраций действующего вещества в крови при применении генерика с 3,5–4,0 мкг/мл до 50–100 нг/мл [50]. Более быстрое и полное всасывание оригинального препарата исследователи объяснили разницей в технологии производства препаратов (степень измельчения, различный уровень компрессионного давления при прессовании таблеток), разницей фармацевтических субстанций (примеси, иная кристаллическая структура) и наличием неодинаковых вспомога-

тельных веществ как в составе ядра таблеток, так и в их оболочке. В частности, в состав ядра таблеток генерика входит нерастворимый в воде наполнитель каолин, который может снижать биодоступность действующего вещества за счет его физической адсорбции или ионного обмена.

Преимуществом Мексидола перед Мексипримом и другими генериками является и тот факт, что в его состав входит стабилизатор/консервант — натрия метабисульфит, обладающий, как и активное вещество, антиоксидантными свойствами [51] и позволяющий сохранять фармакологическую активность препарата на протяжении всего заявленного срока годности. Напротив, генерики, не имеющие в составе стабилизатор, могут терять активность при хранении, что часто сопровождается изменением цвета раствора и приводит к периодическим изъятиям из обращения определенных серий этих препаратов.

В настоящее время в России зарегистрировано более 20 генериков Мексидола. Исследований, посвященных терапевтической эквивалентности с оригиналом, не проводилось ни для одного воспроизведенного препарата, поэтому их применение ни по одному из множественных показаний к применению не может гарантировать сопоставимую с Мексидолом эффективность и безопасность.

Учитывая вышеизложенные потенциальные проблемы с генериками, решение о переключении на другой препарат должен принимать только врач, несущий все виды ответственности за результаты лечения, включая уголовную, а автоматическое замещение в аптеке рецептурного препарата без учета особенностей течения основного заболевания пациента, наличия коморбидности, приема сопутствующих ЛС и других факторов, способных повлиять на исходы лечения, сопряжено с риском потери контроля над заболеванием и/или развития серьезных НР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Straka RJ, Keohane DJ, Liu LZ. Potential Clinical and Economic Impact of Switching Branded Medications to Generics. *Am J Ther.* 2017 May;24(3):e278–e289. doi: 10.1097/MJT.0000000000000282
2. Atlas S. How to Reduce Prescription Drug Prices: First, Do No Harm. *Mo Med.* 2020 Jan-Feb;117(1):14–5.
3. Leclerc J, Blais C, Rochette L, et al Public Health Outcomes May Differ After Switching from Brand-Name to Generic Angiotensin II Receptor Blockers. *Drugs R D.* 2020 Jun;20(2): 135–45. doi: 10.1007/s40268-020-00307-2
4. Mishuk AU, Fasina I, Qian J. Impact of U.S. federal and state generic drug policies on drug use, spending, and patient outcomes: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2020 Jun;16(6):736–45. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.08.031
5. Чапленко АА, Власов ВВ, Гильдеева ГН. Инновационные лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке: ключевые игроки и основные направления разработок. *Ремедиум.* 2020;(10):4–9. doi: 10.21518/1561-5936-2020-10-4-9 [Chaplenko AA, Vlasov VV, Gil'deyeva GN. Innovative drugs in the Russian pharmaceutical market: key players and main areas of development. *Remedium.* 2020;(10):4–9. doi: 10.21518/1561-5936-2020-10-4-9 (In Russ.)].
6. Videau J-Y. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost: general policy issues. *WHO Drug Inform.* 2000;14(2):77–81. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58129>
7. Закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal law of the Russian Federation of April 12, 2010 No. 61-FZ «About drug circulation» (In Russ.)].
8. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Annex 7: Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/MultisourcePharmaceuticalsGuidelinesRegistrationRequirementsInterchangeabilityTRS937Annex7.pdf
9. World Health Organization, 1996, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. WHO Technical Report Series No. 863. Geneva, 1996. P. 114–54.
10. Chow SC, Song F, Chen M. Some thoughts on drug interchangeability. *J Biopharm Stat.* 2016;26(1):178–86. doi: 10.1080/10543406.2015.1092027
11. Carbon M, Correll CU. Rational use of generic psychotropic drugs. *CNS Drugs.* 2013 May;27(5):353–65. doi: 10.1007/s40263-013-0045-2
12. Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». [Resolution of the Government of the Russian Federation of September 5, 2020 No. 1360 «About procedure for determining interchangeability of medicinal products for medical use» (In Russ.)].
13. Ниязов РР, Рождественский ДА, Васильев АН и др. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом Союзе. *Ремедиум.* 2018;(7–8):6–19. doi: 10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19 [Niyazov RR, Rozhdestvenskiy DA, Vasiliev AN, et al. Regulatory aspects of marketing authorization of generic and hybrid medicinal products in the Eurasian Economic Union. *Remedium.* 2018;(7–8):6–19.

- doi: 10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19 (In Russ.).]
14. Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкрёбнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(S1):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10 [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebnaya II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(S1):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10 (In Russ.).]
 15. Мартинович АА, Эйдельштейн МВ, ман ЮП, Козлов РС. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его генериков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(4):335-45. [Martynovich AA, Edelstein MV, Tzuman YuP, Kozlov RS. Comparative Quality of Parenteral Formulations of Azithromycin Original and Generic Products. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(4):335-45 (In Russ.).]
 16. Соколов АВ, Кукуес ВГ, Бунятян НД и др. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. *Врач*. 2015;(10):32-5. [Sokolov AV, Kukes VG, Buniatian ND, et al. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. *Vrach*. 2015;(10):32-5 (In Russ.).]
 17. Andre M, Canon JL, Levecque P, et al. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. A case report with pulmonary manifestations and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 1991;46(3):178-82. doi: 10.1080/17843286.1991.11718161
 18. Varga J, Uitto J, Jimenez SA. The cause and pathogenesis of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 15;116(2):140-7. doi: 10.7326/0003-4819-116-2-140
 19. Montpas N, Desormeaux A, Keire D, Adam A. Les reactions anaphylactoides associees a l'heparine d'origine chinoise [Anaphylactoid reactions associated with contaminated heparin from China]. *Ann Pharm Fr*. 2011 Sep;69(5):258-64. doi: 10.1016/j.pharma.2011.06.007 (In French)].
 20. White CM. Understanding and Preventing (N-Nitrosodimethylamine) NDMA Contamination of Medications. *Ann Pharmacother*. 2020 Jun;54(6):611-4. doi: 10.1177/1060028019892222
 21. Ray A, Atal S, Sadasivam B. Understanding the molecular-pharmaceutical basis of sartan recalls focusing on valsartan. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020 Nov 30;2020(2):e202025. doi: 10.21542/gcsp.2020.25
 22. Angeli DG, Trezza C. Quality and stability of ramipril generics/copies versus reference ramipril (Tritace): a 3-month stability comparative study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(10):667-76. doi: 10.2165/11315270-000000000-00000
 23. Attorrese G, Massi-Benedetti M. Quality and behavior of glimepiride generics versus amaryl under stressed conditions. *Diabetes Technol Ther*. 2007 Jun;9(3):287-96. doi: 10.1089/dia.2006.0029
 24. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal*. 2004 Feb 4;34(2):341-8. doi: 10.1016/S0731-7085(03)00533-8
 25. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 38th ed. U. S. Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>
 26. Alcocer L. Quality of low-cost drugs: the frailty of costs savings. *J Hypertens*. 2018 Feb;36(2):230-3. doi: 10.1097/HJH.0000000000001579
 27. Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Соловьева АП, Еременко НН. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):92-8. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98 [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Solovieva AP, Eremenko NN. Principles of statistical evaluation of bioequivalence studies in the context of current regulatory requirements and legal acts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):92-8. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98 (In Russ.).]
 28. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57679-2017 «Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов». [National standard of Russian Federation GOST R 57679-2017 «Medicines for medical applications. Investigation bioequivalence of medications» (In Russ.).]
 29. Ромодановский ДП. Актуальные вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):201-10. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210 [Romodanovsky DP. Relevant issues of planning bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):201-10. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210 (In Russ.).]
 30. Ромодановский ДП, Еременкова ТВ, Драницына МА и др. Высоковариабельные лекарственные препараты — особенности исследования биоэквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):5-10. [Romodanovsky DP, Eremenkova TV, Dranitsyna MA, et al. Highly variable medicines — specific aspects of bioequivalence studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(4):5-10 (In Russ.).]
 31. Kesselheim AS, Polinski JM, Fulchino LA, et al. Modified Regulatory Pathways to Approve Generic Drugs in the US and a Systematic Review of Their Outcomes. *Drugs*. 2015 Apr;75(6):633-50. doi: 10.1007/s40265-015-0382-1
 32. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС и др. Сравнительный гемореактивный анализ мексидола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;(4):19-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(4):19-30 (In Russ.).]
 33. Хубиева МЮ, Юргель НВ, Ушкалова ЕА и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков. *Здравоохранение*. 2010;(11):15-22. [Khubieva MYu, Yurgel NV, Ushkalova EA, et al. Problems of quality and therapeutic equivalence of generics. *Zdravookhraneniye* = *Healthcare*. 2010;(11):15-22 (In Russ.).]
 34. Holman A. Is Bioequivalence a Sufficient Measure of Equivalence? *J Leg Med*. 2019 Jul-Sep;39(3):247-61. doi: 10.1080/01947648.2019.1653800
 35. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Dec;17(6):750-60. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x. Epub 2010 Nov 30.
 36. Contin M, Alberghini L, Candela C, et al. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res*. 2016 May;122:79-83. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.02.012
 37. Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Затолочина КЭ. Генерические замены противосудорожных препаратов: можно ли поставить точку в дискуссии? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1S):75-80. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-75-80 [Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE. Generic substitutions of antiepileptic drugs: Is it possible to put an end to the discussion? *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1S):75-80. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-75-80 (In Russ.).]
 38. Резолюция заседания рабочей группы Российской противосудорожной лиги. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(4):109-11. [Resolution of the meeting of the working group of the Russian Antiepileptic League. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016;8(4):109-11 (In Russ.).]

39. Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Хохлов АЛ, Мирошников АЕ. Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств в рамках изучения биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):94-105. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.15 [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Khokhlov AL, Miroshnikov AE. Influence of sex differences on pharmacokinetics of drugs within the framework of bioequivalence studies of generic medicinal products. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):94-105. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.15 (In Russ.)].
40. Ромодановский ДП, Мирошников АЕ. Половые различия фармакокинетики лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности и их влияние на риск потребителей. *Медицинская этика*. 2018;7(2):35-9. [Romodanovsky DP, Miroshnikov AE. Sex differences of pharmacokinetics of drugs within the framework of bioequivalence studies and their influence on consumers' risk. *Meditsinskaya etika = Medical Ethics*. 2018;7(2):35-9 (In Russ.)].
41. Unterecker S, Proft F, Riederer P, et al. The comparison of brand-name and generic formulations of venlafaxine: a therapeutic drug monitoring analysis. *Ther Drug Monit*. 2014 Apr;36(2):269-72. doi: 10.1097/FTD.0000000000000008
42. Lima DM, dos Santos LD, Lima EM. Stability and *in vitro* release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: possible therapeutic implications. *J Pharm Biomed Anal*. 2008 Aug 5;47(4-5):934-7. doi: 10.1016/j.jpba.2008.02.030. Epub 2008 Mar 4.
43. Sicras-Mainar A, Sanchez-Alvarez L, Navarro-Artieda R, Darba J. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis. *Lipids Health Dis*. 2018 Dec 6;17(1):277. doi: 10.1186/s12944-018-0918-y
44. Mehdi MM, Solanki P, Singh P. Oxidative stress, antioxidants, hormesis and calorie restriction: The current perspective in the biology of aging. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Jul-Aug;95:104413. doi: 10.1016/j.archger.2021.104413
45. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem*. 2019 Sep 15;178:687-704. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010
46. Меньшикова ЕБ, Зенков НК, Ланкин ВЗ и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008. [Men'shikova EB, Zenkov N., Lankin VZ, et al. *Okislitel'nyy stress: Patologicheskiye sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress: Pathological conditions and diseases]. Novosibirsk: ARTA; 2008 (In Russ.)].
47. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарцисов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsyssov YaR, et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(18):47-54 (In Russ.)].
48. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.)].
49. Стаховская ЛВ, Мхитарян ЭА, Ткачева ОН и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(8):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 [Stakhovskaya LV, Mkhitaryan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8-2):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 (In Russ.)].
50. Шулькин АВ, Якушева ЕН, Черных ИВ. Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(11-2):40-3. [Shchul'kin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. A comparative study of mexidol and ethylmethylhydroxypyridine succinate pharmacokinetic parameters. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(11-2):40-3 (In Russ.)].
51. Nasrollahi S, Meera NK, Boregowda S. Pharmaceutical Excipient Exposure in a Neonatal Intensive Care Unit. *Indian Pediatr*. 2020 Sep 15;57(9):801-804.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.08.2021/19.09.2021/27.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Векторфарм» 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 «Vectorpharm». 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.

Ушкалова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>

Зырянов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Гопиенко И.А. <https://orcid.org/0000-0003-3089-1804>

Роль хондроитина сульфата в регуляции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде

Сарвилина И.В.¹, Громова О.А.^{2,3}, Максимова М.Ю.⁴, Шаров М.Н.^{5,6}, Прокофьева Ю.С.⁵

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ³Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ⁶ГБУ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», 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, 125367, Москва, Волоколамское ш., 80;
⁵Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ⁶Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21

В обзоре обсуждаются перспективы применения по новым показаниям хондроитина сульфата и его производных при миалгическом энцефаломиелите / синдроме хронической усталости у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Рассмотрены эпидемиология, клинические проявления, основные механизмы развития дисрегуляции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий при долгосрочном COVID-19. Проанализированы современные данные о взаимосвязи механизмов возникновения нейропротективных эффектов хондроитина сульфата и его производных и особенностей их химической структуры. Аргументирована позиция, согласно которой перспективным средством лекарственной профилактики развития нарушений в системе нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий при COVID-19 могут стать хондроитина сульфат и его производные.

Ключевые слова: COVID-19; неврологические симптомы; нейроиммуноэндокринная дисрегуляция; хондроитина сульфат.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Громова ОА, Максимова МЮ и др. Роль хондроитина сульфата в регуляции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-105-110

Role of chondroitin sulfate in the regulation of neuroimmunoendocrine network interactions in patients with neurological symptoms in the post-covid period

Sarvilina I.V.¹, Gromova O.A.^{2,3}, Maksimova M.Yu.⁴, Sharov M.N.^{5,6}, Prokofyeva Yu.S.⁵

¹Medical Centre «Novomeditsina», Rostov-on-Don; ²Institute of pharmacoinformatics, Federal 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; ⁴Research Center of Neurology, Moscow;
⁵A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;
⁶S.I. Spasokukotsky Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ²42, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia;
³27, Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119192, Russia; ⁴80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
⁵20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁶21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

The review discusses the prospects for the use of chondroitin sulfate and its derivatives for new indications in patients with and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome after SARS-CoV-2 infection. The epidemiology, clinical manifestations, main mechanisms of the development of the dysregulation of neuroimmunoendocrine network interactions in long-term COVID-19 are considered. Modern data on the relationship between mechanisms of neuroprotective effects of chondroitin sulfate and its derivatives and their chemical structure characteristics have been analyzed. The position is argued according to which chondroitin sulfate and its derivatives can become promising drugs in prevention of the development of neuroimmunoendocrine network interactions disorders in COVID-19.

Keywords: COVID-19; neurological symptoms; neuroimmunoendocrine dysregulation; chondroitin sulfate.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Gromova OA, Maksimova MYu, et al. Role of chondroitin sulfate in the regulation of neuroimmunoendocrine network interactions in patients with neurological symptoms in the post-covid period. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-105-110

Несмотря на беспрецедентные усилия научного и медицинского сообщества, детализацию молекулярной структуры вируса SARS-CoV-2, на настоящий момент в мире инфицированы новой коронавирусной инфекцией 244 млн человек, в том числе более 8 млн человек в России, и свыше 4,9 млн человек в мире умерли от коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), в том числе в России — более 230 тыс. человек [1].

SARS-CoV-2 вызывает полиоргannую патологию во время острой фазы заболевания [2]. Около 10–30% человек с COVID-19 во всем мире испытывают долгосрочные последствия этого заболевания, несмотря на наличие или отсутствие тяжелого острого респираторного заболевания и при отсутствии выявляемого методом полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2 [3]. К пациентам, перенесшим COVID-19, отнесли тех из них, кто пострадал от прямого воздействия самого вируса, которое привело к долгосрочному поражению легких, сердечно-сосудистой системы и головного мозга, а также тех пациентов, которые независимо или в сочетании с сопутствующей патологией испытывали постоянную «утомляемость» или «поствирусную усталость» [4, 5]. Симптомы постковидного синдрома похожи на симптомы миалгического энцефаломиелита (МЭ) и синдрома хронической усталости (СХУ), которым предшествует инфекционное заболевание.

Сегодня открытым остается вопрос о механизме распространения SARS-CoV-2 в центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системе, дисрегуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий в организме зараженного человека, современных возможностях фармакологической коррекции патобиохимических процессов в этой системе [6]. В исследованиях оценивается эффективность перспективных активных молекул в отношении снижения активности нейровоспаления, восстановления редокс-статуса при развитии неврологических осложнений после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [7, 8]. Перспективным является анализ применения фармацевтически чистого хондроитина сульфата (ХС) по новым показаниям в связи с его участием во внеклеточной матрице клеток в кровеносных сосудах и головном мозге, где он представляет собой незаменимый компонент протеогликанов, и наличием в спектре его фармакологической активности нейропротективного, антиоксидантного, эндотелиопротективного эффектов [9].

Поэтому целью обзора медицинской литературы стала оценка роли ХС в регуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий в организме пациентов с неврологическими симптомами в постковидном периоде с учетом эпидемиологии, этиологии, патоморфологических и патобиохимических путей развития дисрегуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий и клинических проявлений долгосрочных неврологических эффектов COVID-19.

Эпидемиология клинических проявлений долгосрочных неврологических эффектов COVID-19

Частота сообщений о распространенности неврологических симптомов у стационарных пациентов с острым COVID-19 различается: в Ухане — 36% пациентов, в Испании — 57% и в Чикаго — 82% [10–12]. Наиболее частые проявления — миалгия, головная боль, дисгевзия, anosmia, энцефалопатия и психоневрологические расстройства. Сообщалось об острых ишемических событиях и внутричереп-

ных кровоизлияниях у 1–4% пациентов [13]. В исследованиях отмечены нейрогенная дыхательная недостаточность, демиелинизирующие события в головном и спинном мозге, синдром Гийена–Барре и лейкоэнцефалопатия [14].

Авторы систематического обзора и метаанализа 15 исследований продолжительностью 14–110 дней описали 55 долгосрочных эффектов, связанных с COVID-19, с преобладанием таких симптомов, как усталость, головная боль, боль в суставах, anosmia, агевзия и т. д. Утомляемость чаще встречается у женщин [15].

Растущая связь между симптомами пациентов, перенесших COVID-19, и МЭ/СХУ становится очевидной, о чем свидетельствуют авторы трех завершившихся долгосрочных исследований. Авторы китайского исследования (n=1733) показали, что 76% пациентов через 6 мес после первоначального появления COVID-19 имели хотя бы один стойкий симптом [16]. Наиболее частыми симптомами были утомляемость или мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%), тревога или депрессия (23%) [17]. В международном интернет-опросе (n=3762) среди опрошенных с проблемами постковидного синдрома через 6 мес после заражения женщин было 80%. Наиболее частыми симптомами были утомляемость (>75%), недомогание после нагрузки (>69%) и когнитивная дисфункция («туман в голове»; >52%). Около 67% опрошенных пациентов не могли работать или работали по сокращенному графику. Большинство опрошенных (>90%) не были госпитализированы, это указывает на то, что даже легкие случаи инфекции SARS-CoV-2 могут вызывать симптомы, подобные МЭ/СХУ [18]. В немецком исследовании у 42 пациентов в возрасте от 22 до 62 лет, перенесших COVID-19, клинические признаки МЭ/СХУ впервые оценивали через 6 мес после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (от легкой до умеренной степени тяжести). Из 42 человек о хронической усталости, недомогании после физической нагрузки сообщили 41, о когнитивных нарушениях — 40, о головной боли — 38 и о боли в мышцах — 35. Канадским диагностическим критериям МЭ/СХУ (2003) соответствовали 19 из 42 пациентов, у которых диагностировали сильную утомляемость и когнитивные нарушения, тяжелую непереносимость стресса и гиперчувствительность к шуму, свету и температуре. Остальные пациенты (n=23) имели эти симптомы меньшей степени выраженности, и авторы отнесли их к категории «хронического синдрома COVID-19» с МЭ/СХУ [19].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, миастения и саркоидоз) SARS-CoV-2 вызывал острый диссеминированный постинфекционный энцефаломиелит [20]. У 58 пациентов, 81% из которых страдали энцефалопатией, наблюдался повышенный уровень альбумина в цереброспинальной жидкости, связанный с переносом в нее белков из системного кровообращения из-за нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [21].

Механизмы развития дисрегуляции нейроиммунноэндокринных сетевых взаимодействий при долгосрочном COVID-19

Механизмы проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС и действия в ней:

- 1) прямое инфекционное поражение;
- 2) по системе кровообращения;
- 3) нейрональный путь;

- 4) иммуноопосредованное повреждение;
- 5) гипоксическое повреждение;
- 6) прочие механизмы.

Одним из механизмов прямого проникновения SARS-CoV-2 в ткани мозга и распространения в них является его продвижение в направлении от горизонтальной пластинки решетчатой кости, которая находится в непосредственной близости от обонятельной луковицы и через которую проходят обонятельные нервы, с чем связывают anosmia и гипосмию у пациентов с COVID-19 [22].

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) для SARS-CoV-2 экспрессируются в глиальных тканях, нейронах и сосудистой сети мозга [23]. Эндотелиальная экспрессия рецепторов, связанных с SARS-CoV-2, увеличивает уязвимость внутреннего слоя сосуда для вирусной атаки и сопровождается утечкой вируса из микроциркуляторного русла [24], механически связанной с дисфункцией эндотелиального гликокаликса [25] и активацией рецепторов брадикинина (B1R) через калликреин-кининовую систему [26].

Вирус SARS-CoV-2 использует гепарансульфат в качестве кофактора, способствующего связыванию S-белка и белок-опосредованной вирусной инвазии [27]. Не происходит повторного синтеза гликокаликса (синдекана, глипикана, длинноцепочечной гиалуроновой кислоты, гепарансульфата, ХС), так как он становится мишенью для активных форм кислорода и интерлейкина 6 (ИЛ6) [28].

Наличие АПФ2 в коре головного мозга, полосатом теле, гипоталамусе, стволе мозга значительно увеличивает риск прямого воздействия коронавирусной инфекции [29]. Прямое вирусное воздействие на ткань головного мозга с использованием рецептора к АПФ2 влияет на области мозга, связанные с пищеводом, щитовидной железой, селезенкой, лимфатическими узлами, костным мозгом, яичками, яичниками, маткой и функциями сердца [30]. В мозговом кровотоке медленное движение крови способствует взаимодействию S-белка вируса с рецепторами АПФ2 эндотелиальных клеток с последующим размножением и проникновением из поврежденных эндотелиальных клеток в ткань мозга, где взаимодействие вируса с рецепторами АПФ2 на нейронах может приводить к их повреждению без существенного воспаления [23, 24]. Другой механизм, посредством которого нейротропные коронавирусы достигают ЦНС, — это антероградный и ретроградный транспорт с помощью белков кинезинов и динеина через сенсорные и моторные нервные окончания [31], особенно через афферентные нервные окончания блуждающего нерва из легких [32]. SARS-CoV-2 вызывает инфекцию желудочно-кишечного тракта и распространяется в ЦНС через кишечную ветвь блуждающего нерва и симпатический афферентный нерв [33].

SARS-CoV-2 вызывает повреждение ЦНС вследствие высокой секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ2, ИЛ5, ИЛ6, фактора некроза опухоли α — ФНО α) в активированных глиальных клетках, стимуляции хронического воспаления и повреждения головного мозга [34]. SARS-CoV-2 в ЦНС активирует CD4⁺-клетки иммунной системы, которые стимулируют секрецию макрофагами ИЛ6 и продукцию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [35]. Высокий уровень цитокинов при активации астроцитов и микроглии у пациентов с МЭ/СХУ в связи с иммунной активацией ПНС или ЦНС вызывает утомляемость, когнитивные нарушения и расстройства на-

строения [36]. Повышенная продукция провоспалительных (ИЛ1 α , ИЛ17 α , ФНО α) и противовоспалительных цитокинов (антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ4 и ИЛ13) наблюдается в первые 3 года болезни [37] с последующим снижением цитотоксичности клеток — естественных киллеров, уменьшением экспрессии цитолитических белков и продукции цитокинов, повышением количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺, несущих CD38⁺ [38]. Выявлено истощение Т-лимфоцитов при более продолжительной болезни; сообщалось о снижении или увеличении количества регуляторных Т-клеток, экспансии клонов В-лимфоцитов под действием антигенов при МЭ/СХУ [39]. Исследователи выполнили поиск аутоантител против 2770 внеклеточных и секретируемых белков у 194 пациентов с острым COVID-19 и обнаружили аутоантитела к цитокинам, хемокинам, рецепторам лимфоцитов, эндотелиальным мишеням в ЦНС [40]. Пациенты с МЭ/СХУ имели аутоантитела против адренергических и мускариновых холинергических рецепторов [41]. Аутоантитела против нейронных мишеней способствуют развитию когнитивной дисфункции, депрессии, слабости и вегетативной нестабильности при МЭ/СХУ [42].

МЭ/СХУ при COVID-19 представляет собой неконтролируемую устойчивую реакцию, которая возникает, когда фактор стресса (например, инфекция) угрожает жизнеспособности клетки или организма: на клеточном уровне это называется «реакцией клетки на опасность» (cell danger response, CDR), на уровне организма — «интегрированной стрессовой реакцией» (integrated stress response, ISR) [43]. Инфекция SARS-CoV-2 является физиологическим стрессором, его главная цель — интегрирующий центр стрессовой реакции в головном мозге, кластер нейронов в паравентрикулярном ядре (paraventricular nucleus, PVN) гипоталамуса, реагирующий на широкий спектр физиологических факторов, стрессоров, которые играют важную роль в нейроэндокринной и вегетативной регуляции, и обрабатывающий их. Гипоталамическое PVN является потенциально уязвимым местом у генетически предрасположенных людей [44].

Провоспалительные цитокины — стрессоры (ИЛ6, ФНО α и ИЛ1 β), высвобождаемые в системный кровоток после воздействия SARS-CoV-2 и воспалительной реакции в ткани легких и плевре, — воздействуют на циркуляторные области мозга с проницаемым ГЭБ, принимающие химические сигналы (*area postrema*), которые затем передают их как сигналы стресса на PVN гипоталамуса. Цитокины, секретируемые иммунными клетками в лимфоидной ткани, сообщают по восходящему блуждающему нерву о воспалении. Блуждающий нерв соединен с солитарным ядром тракта, передающим информацию через медиаторы воспаления на PVN гипоталамуса [44].

Даже относительно легкая инфекция SARS-CoV-2 способна спровоцировать достаточно сильный воспалительный ответ у некоторых пациентов с формированием синдрома хронической постковидной усталости. Внутренний стресс-порог, свойственный гипоталамическому PVN, ниже у генетически предрасположенных людей. Возможными кандидатами на «драйверы» МЭ/СХУ, применимыми к постковидному синдрому усталости, могут быть фрагменты вируса или латентный интактный вирус в головном мозге пациентов, активируемые стрессом, или поврежденные митохондрии, связанные со стрессом. Стресс вызывает высвобождение из PVN гипоталамуса кортикотропин-рилизинг-гормона, который

активирует глиальные и тучные клетки через свои рецепторы и высвобождение нейровоспалительных медиаторов [45]. К постковидному синдрому усталости имеет отношение нарушение гипоталамического PVN-индуцированного нейроглиального перекрестного взаимодействия [46].

Провоспалительные цитокины и нейротоксические молекулы высвобождаются микроглиальными и астроцитарными клетками (врожденными иммунными клетками мозга), вызывая распространение нейровоспаления по гипоталамусу и его проксимальному отделу, тесно связанному с лимбической системой (поясная кора, гиппокамп, миндалевидное тело и таламус; см. рисунок) [44]. Данные анализа результатов термометрии с помощью магнитно-резонансной спектроскопии и томографии свидетельствуют о значительно повышенном уровне лактата (митохондриальный стресс) и температуры (воспаление) в частях лимбической системы (передняя поясная кора и таламус) у пациентов с МЭ/СХУ [47]. При активации микроглии высвобождает глутамат, действующий на митохондрии нейронов путем ингибирования комплекса IV их дыхательной цепи [48].

Роль ХС и его производных у пациентов с неврологическими эффектами COVID-19

Представляется перспективным рассмотрение фармакологической активности модификатора биологического ответа ХС в организме человека с целью возможного его применения у пациентов с симптомами МЭ/СХУ при COVID-19.

Продукт распада дисахарид гликопротеина ХС (CSGP-DS) модулирует скорость воспалительных реакций в клетках нервной ткани [49]. Применение дисахарида, состоящего из 4-дезоксид-*L*-трео-гекс-4-энопираназиуриновой кислоты и *N*-ацетил-*D*-галактозамин-6-сульфата, на экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита, при которой регистрируется резкое увеличение Т-клеток, сверхсильно инфильтрирующих ткань нервной системы, заметно облегчало клинические симптомы энцефаломиелита и защищало нейроны от гибели. Эффект CSGP-DS связывали с уменьшением образования ФНО α и блокадой транслокации NF- κ B. Фармакологическая регуляция ХС патобиохимического пути PKC/PI3K/Akt является перспек-

тивной стратегией нейропротекции [50]. В связи с похожими патобиохимическими путями развития неврологических осложнений COVID-19 и МЭ/СХУ активную субстанцию ХС и CSGP-DS можно предложить для фармакологической модуляции локального иммунного ответа в ЦНС у пациентов с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2.

Антиоксидантное и нейропротективное действие ХС продемонстрировано в экспериментальном исследовании на линии клеток нейробластомы человека SH-SY5Y. Использовали высокоочищенный 4,6-ХС в концентрации не менее 98% при средней молекулярной массе 15–16 кДа, внутренней вязкости 0,02–0,06 м³/кг, соотношении сульфогрупп в позициях 4 и 6 по *N*-ацетил-*D*-галактозамину, равном 2 [50]. Нейропротективный и антиапоптотический эффекты ХС зарегистрировали в связи с уменьшением продукции свободных радикалов при добавлении ХС, а также выявили усиление ХС фосфорилирования Akt и гемоксигеназы-1 (HO-1). Вероятно, посредством этого сигнального пути активации протеинкиназы C, которая фосфорилирует Akt через PI3K/Akt и увеличивает синтез HO-1, ХС реализует нейропротективные эффекты, в том числе при нейровоспалении в условиях COVID-19. Блокада протеинкиназы C устраняет эффекты CSGP, в частности эффект торможения роста аксонов [51].

Предварительная инкубация корковых нейронов с высокосульфатированным ХС (CS-E) снижает гибель нейронов, вызванную *N*-метил-*D*-аспартатом, (*S*)- α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой или каинатом. У других соединений с низким содержанием сульфатов или высокосульфатированных полисахаридов, таких как гепарин и декстрансульфат, нейропротективные эффекты не выявлены. Нейропротективные эффекты CS-E связаны с фосфорилированием внутриклеточных сигнальных молекул и подавлением активации каспазы-3 [52].

Фармакологическая регуляция молекулярного пути PKC/PI3K/Akt является перспективной стратегией нейропротекции при применении ХС и его производных при МЭ/СХУ в условиях COVID-19 [50]. Молекулярная масса стандартизированной субстанции ХС-CS-БИОАКТИВ®, Биоберика С.А.У., Испания (является сырьем для производства препарата Хондрогард [53], ЗАО «ФармФирма «Сотекс») не препятствует ее проникновению через ГЭБ в головной мозг с достижением необходимой биодоступности в периферическом компартменте при курсовом внутримышечном назначении лекарственного препарата. Необходим поиск терапевтического «окна» для введения ХС или его малых молекул в составе парентеральной формы в условиях разных периодов течения COVID-19. Молекула CSGP может обладать либо ингибирующим, либо разрешающим эффектом в отношении роста аксонов, в зависимости от молекулярного положения происходящего в дисахариде сульфатирования. При наличии сульфатирования в 4-м положении (CS-A) протеогликан является сильным ингибитором роста аксонов, тог-



Нейровоспалительная модель, объясняющая синдром усталости после COVID-19 [46]
A neuroinflammatory model explaining post-COVID-19 fatigue syndrome [46]

да как сульфатирование в 6-м положении (CS-C) способствует росту аксонов [54].

Заключение

Таким образом, с учетом современных представлений о патобиохимических механизмах и нарушениях нейроим-

муноэндокринных взаимодействий в ЦНС при COVID-19, а также данных доклинических исследований, перспективным средством лекарственной профилактики неврологических долгосрочных эффектов COVID-19 могут стать ХС и его производные на основе малых молекул.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Baral R, Ali O, Brett I, et al. COVID-19: a pan-organ pandemic. *Oxf Med Case Rep.* 2020 Dec 5;2020(12):oma107. doi: 10.1093/omcr/oma107. eCollection 2020 Dec.
3. COVID-19 Coronavirus Pandemic – Worldometer. Available from: https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1? (accessed 25.04.2021).
4. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jun;18(6):997-1003. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
5. Townsend L, Dyer A, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020 Nov 9;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784. eCollection 2020.
6. Komaroff A, Lipkin W. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med.* 2021 Sep;27(9):895-906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002. Epub 2021 Jun 7.
7. Fraternali A, Paoletti M, 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. 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 [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.)].
9. Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier J. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of metaanalyses. *Curr Med Res Opin.* 2008 May;24(5):1303-8. doi: 10.1185/030079908x297231. Epub 2008 Apr 15.
10. 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
11. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov;7(11):2221-30. doi: 10.1002/acn3.51210. Epub 2020 Oct 5.
12. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology.* 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937. Epub 2020 Jun 1.
13. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):137-49. doi: 10.1177/1747493020972922. Epub 2020 Nov 11.
14. Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barre syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Oct;91(10):1105-10. doi: 10.1136/jnnp-2020-324491. Epub 2020 Aug 27.
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. *medRxiv preprint.* doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
16. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
17. World Health Organization. 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; 1969. 173 p. Available from: https://me-pedia.org/wiki/Epidemic_myalgic_encephalomyelitis (accessed 25.04.2021).
18. Davis H, Assaf G, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15.
19. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv.* 2021;02.06.21249256. doi: 10.1101/2021.02.06.21249256
20. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology.* 2020 May 12;94(19):809-10. doi: 10.1212/WNL.0000000000009455. Epub 2020 Mar 30.
21. 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
22. Baig A, 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/acscchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13.
23. Turner A, Hiscox J, Hooper N. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Jun;25(6):291-4. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001
24. Lee M, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):481-3. doi: 10.1056/NEJMc2033369. Epub 2020 Dec 30.
25. Kim Y, Nijst P, Kiefer K, Tang W. Endothelial Glycocalyx as Biomarker for Cardiovascular Diseases: Mechanistic and Clinical Implications. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Apr;14(2):117-26. doi: 10.1007/s11897-017-0320-5
26. Lopatko Fagerström I, Stahl A, Mossberg M, et al. Blockade of the kallikrein-kinin system reduces endothelial complement activation in vascular inflammation. *eBioMedicine.* 2019 Sep;47:319-28. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.020. Epub 2019 Aug 20.
27. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed J.* 2020 Oct;43(5):399-413. doi: 10.1016/j.bj.2020.08.007. Epub 2020 Aug 24.
28. Cecchini R, Cecchini A. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:110102. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102. Epub 2020 Jul 13.
29. Kabbani N, Olds J. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Mol Pharmacol.* 2020 May;97(5):351-3. doi: 10.1124/molpharm.120.000014. Epub 2020 Apr 1.
30. Lapina C, Peschanski D, Mesmoudi S. The potential genetic network of human brain SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.027318
31. Li Y, Bai W, 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.
32. Wong S, Lui R, Sung J. Covid-19 and the

- digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744-8. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19.
33. Nagy-Szakal D, Williams BL, Mishra N, et al. Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*. 2017 Apr 26;5(1):44. doi: 10.1186/s40168-017-0261-y
34. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832
35. Chen C, Zhang X, Ju Z, He W. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36:E005. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088
36. Felger J. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(5):533-58. doi: 10.2174/1570159X15666171123201142
37. Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations. *J Clin Invest*. 2020 Mar 2;130(3):1491-505. doi: 10.1172/JCI132185
38. Ramos S, Brenu E, Broadley S, et al. Regulatory T, natural killer T and $\gamma\delta$ T cells in multiple sclerosis and chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a comparison. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016 Dec;34(4):300-5. doi: 10.12932/AP0733
39. Milivojevic M, Che X, Bateman L, et al. Plasma proteomic profiling suggests an association between antigen driven clonal B cell expansion and ME/CFS. *PLoS One*. 2020 Jul 21;15(7):e0236148. doi: 10.1371/journal.pone.0236148. eCollection 2020.
40. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021 Jul;595(7866):283-8. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y. Epub 2021 May 19.
41. Fujii H, Sato W, Kimura Y, et al. Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging*. 2020 Nov;30(6):822-7. doi: 10.1111/jon.12751. Epub 2020 Jul 1.
42. Shoenfeld Y, Ryabkova VA, Scheibenbogen C, et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol*. 2020 May;214:108384. doi: 10.1016/j.clim.2020.108384. Epub 2020 Mar 17.
43. Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease. *Science*. 2020 Apr 24;368(6489):eaat5314. doi: 10.1126/science.aat5314
44. Mackay A. A neuro-inflammatory model can explain the onset, symptoms and flare-ups of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Prim Health Care*. 2019;11:300-7. doi: 10.1071/HC190414
45. Olson K, Marc M, Grude L, et al. The hypothalamic pituitary-adrenal axis: the actions of the Central Nervous System and Potential Biomarkers. *Antiaging Therapeut*. 2012;13:91-100. doi: 10.3389/fneur.2021.701419
46. Ferguson A, Latchford K, Samson W. The paraventricular nucleus of the hypothalamus – a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 Jun;12(6):717-27. doi: 10.1517/14728222.12.6.717
47. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, et al. Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav*. 2020 Apr;14(2):562-72. doi: 10.1007/s11682-018-0029-4
48. Baraniuk J, Shivapurkar N. Exercise-induced changes in cerebrospinal fluid miRNAs in Gulf War Illness, Chronic Fatigue Syndrome and sedentary control subjects. *Sci Rep*. 2017 Nov 10;7(1):15338. doi: 10.1038/s41598-017-15383-9
49. 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.05-4540fje. Epub 2006 Jan 5.
50. 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.
51. Sivasankaran R, Pei J, Wang K, 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.
52. 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.
53. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):18-29. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020; 13(4):18-29. (In Russ.)].
54. Siebert J, Steencken A, Osterhout D. Chondroitin Sulfate Proteoglycans in the Nervous System: Inhibitors to Repair. *BioMed Res Int*. 2014;2014:845323. doi: 10.1155/2014/845323. Epub 2014 Sep 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.09.2021/29.10.2021/01.11.2021

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.

Сарви́лина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

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

Шаров М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Мигрень у детей и подростков: современные принципы диагностики и лечения

Головачева В.А., Головачева А.А., Антоненко Л.М.

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, д. 11, стр. 1,

Мигрень — это заболевание нервной системы, которое встречается у 7,7% детей и может дебютировать в возрасте до 3 лет. По мере взросления заболеваемость мигренью увеличивается, и среди подростков его распространенность достигает 15%. Заболевание может значимо снижать повседневную активность ребенка, успеваемость в школе. Мигрень — самая частая причина головной боли у детей и подростков, однако она далеко не всегда диагностируется; нередко пациентам с мигренью ставятся ошибочные диагнозы, назначается неэффективное лечение. Представлен эффективный подход к диагностике мигрени у детей, описаны диагностические критерии мигрени по Международной классификации головных болей 3-го пересмотра. Описаны особые расстройства в детском возрасте — эпизодические синдромы у детей, ассоциированные с мигренью. Лечение мигрени у детей включает четыре основных подхода: 1) рекомендации по образу жизни; 2) терапия для купирования приступа; 3) нелекарственные методы лечения; 4) профилактическая фармакотерапия мигрени. Подробно рассмотрены все перечисленные подходы к терапии мигрени в детском возрасте.

Ключевые слова: головная боль; дети; диагностика; лечение; мигрень; подростки.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Антоненко ЛМ. Мигрень у детей и подростков: современные принципы диагностики и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-111-116

Migraine in children and adolescents: modern principles of diagnostics and treatment

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Antonenko L.M.

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

Migraine is a nervous system disorder that affects 7.7% of children and can debut before the age of 3 years. As they get older, the incidence of migraine increases, and among adolescents, its prevalence reaches 15%. The disease can significantly reduce the child's daily activity, school performance. Migraine is the most common cause of headache in children and adolescents, but it is not always diagnosed; it is not uncommon for patients with migraine to be misdiagnosed and given ineffective treatment. An effective approach to the diagnosis of migraine in children is presented, diagnostic criteria for migraine according to the 3rd edition of International Classification of Headache Disorders are described. Special disorders in childhood are described — episodic syndromes in children associated with migraine. Migraine treatment in children includes four main approaches: 1) lifestyle recommendations; 2) migraine attack treatment; 3) nonpharmacological treatment; 4) migraine preventive pharmacotherapy. All of the listed approaches for the treatment of migraine in childhood are discussed in detail.

Keywords: headache; children; evaluation; treatment; migraine; adolescents.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Antonenko LM. Migraine in children and adolescents: modern principles of diagnostics and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2021;13(6):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-111-116

Мигрень — это распространенное заболевание нервной системы, которое встречается у 7,7% детей и может дебютировать в возрасте до 3 лет [1]. Частота встречаемости мигрени среди детей в возрасте от 5 до 10 лет составляет 5%, а среди подростков — 15% [2, 3]. Распространенность мигрени среди взрослого населения, по данным европейских и североамериканских исследований, достигает 18,3% [4], а в нашей стране мигренью страдает 20,3% взрослого населения [5].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):111–116

До подросткового возраста мальчики и девочки страдают мигренью практически с одинаковой частотой [3]. Авторы некоторых исследований указывают на то, что до подросткового возраста головной болью чаще страдают мальчики [6]. Исследователи единогласны в том, что с 13 лет мигрень значимо чаще встречается среди девочек, а к 15 годам соотношение пациентов с мигренью по полу становится таким же, как и у взрослых, — 1:3–5,5 (мужчины : женщины) [7, 8]. У детей, особенно

младшего возраста, преобладают эпизодические формы мигрени. Хроническая мигрень, т. е. наличие ≥ 15 дней с головной болью в месяц, встречается у 0,8–1,8% детей в возрасте от 12 до 17 лет [2, 9]. Хронизация мигрени у детей чаще всего связана с психосоциальными факторами, проблемами в школе и семье, неправильным режимом труда и отдыха [10].

Мигрень у детей приводит к снижению их трудоспособности и пропускам занятий в школе, ухудшению успеваемости и социальной активности на внешкольных мероприятиях [11]. Около 36% родителей не знают о наличии повторяющихся головных болей у своих детей [12]. К сожалению, мигрень в детском возрасте нередко не диагностируется врачами [10]. Диагноз мигрени ставится только 20–30% детей, страдающих данным заболеванием [6]. В российской клинической практике детям с мигренью нередко устанавливаются такие ошибочные диагнозы, как «головная боль напряжения», «вегетососудистая дистония», «внутричерепная гипертензия», «нестабильность шейного отдела позвоночника»; в случае постановки некорректного диагноза детям, страдающим мигренью, назначается неэффективное лечение в виде ноотропных, вазоактивных препаратов и витаминов [6, 13].

За последние годы достигнуты значимые успехи в понимании клинических проявлений мигрени у детей, расширены возможности терапии мигрени в педиатрии. Знание основ диагностики и лечения мигрени в детском возрасте позволит повысить эффективность ведения пациентов, предупредить хронизацию головной боли и повысить качество жизни детей с мигренью.

Особенности сбора анамнеза у детей, страдающих головной болью

Диагноз мигрени является клиническим, т. е. устанавливается на основании клинических характеристик головной боли и сопутствующих симптомов [14]. Детальный распрос пациента о заболевании — ключевой пункт в диагностике мигрени, так как не существует инструментальных и лабораторных методов исследования, подтверждающих

данный диагноз. Часто врачи сталкиваются с трудностями в понимании клинической картины заболевания у детей младшего возраста [10]. Это связано с тем, что детям трудно описать головную боль (ее интенсивность, локализацию, характер, продолжительность) и сопутствующие симптомы. Для более продуктивной работы с детьми врачу рекомендуется применять следующие методы [3, 10, 15]:

- 1) использовать визуальную аналоговую шкалу со «смайликами» — лицами, выражающие различные эмоции: от радости (что означает «нет боли») до грусти со слезами («сильная боль»);
- 2) попросить ребенка показать или нарисовать область головной боли, ее характер. Такой метод называется «арт-диагностика мигрени». Было показано, что рисунок помогает установить правильный диагноз мигрени в 90% случаев [16];
- 3) задать соответствующие вопросы родителям и определить форму поведения детей во время головной боли, что поможет врачу понять интенсивность головной боли и степень ее влияния на ребенка;
- 4) выяснить у родителей наследственный анамнез по головным болям. В большинстве случаев у детей с мигренью есть родственники, которые страдают этим же заболеванием.

Диагностика мигрени у детей

Мигрень относится к первичным формам головной боли [17]. Диагноз мигрени устанавливается на основании критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [18], в которой выделены специальные диагностические критерии мигрени у детей [19]. Описание клинической картины головной боли, неврологический и соматический осмотр позволяют врачу исключить «красные флажки» — симптомы и признаки, которые настораживают врача в отношении вторичного (симптоматического) характера головной боли [20] (см. таблицу). При наличии «красных флажков» необходимо проведение дополнительных исследований.

«Красные флажки» — симптомы и признаки, которые свидетельствуют о возможной вторичной (симптоматической) головной боли у ребенка

«Red flags» — symptoms and signs that suggest a possible secondary (symptomatic) headache in a child

Этап обследования	«Красные флажки»
Анамнез заболевания	Новый характер головной боли Быстрое усиление или учащение головных болей Головная боль возникает при определенном положении тела, головы Головная боль при кашле или натуживании Повторяющаяся громкоподобная головная боль Односторонняя головная боль, при этом сторона боли не меняется Нарушение сознания во время головной боли
Неврологический осмотр	Очаговая неврологическая симптоматика
Нейropsychологическое исследование	Нарушение психического развития ребенка
Соматический осмотр	Признаки системных аутоиммунных заболеваний

У детей может возникать мигрень с аурой или без ауры [10]. В педиатрической практике для диагностики мигрени у детей целесообразно использовать МКГБ-3 [18, 19].

Диагностические критерии мигрени без ауры по МКГБ-3

- А. По меньшей мере пять приступов, отвечающих критериям Б–Г.
- Б. Продолжительность приступов 2–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении).
- В. Головная боль имеет как минимум две из четырех следующих характеристик:
 - 1) односторонняя локализация (двусторонняя локализация более распространена в детском возрасте);
 - 2) пульсирующий характер;
 - 3) интенсивность боли от средней до значительной;
 - 4) головная боль ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности.
- Г. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:
 - 1) тошнота и/или рвота;
 - 2) фото- или фонофобия.
- Е. Не соответствует в большей степени другому диагнозу.

Также разработаны диагностические критерии мигрени у детей до 5 лет [10, 21].

Диагностические критерии мигрени у детей в возрасте до 5 лет

- А. Не менее пяти приступов головной боли, соответствующих критериям Б–Д.
- Б. Головная боль продолжительностью 30 мин или дольше (без лечения или при неэффективном лечении).
- В. Односторонняя или двусторонняя головная боль по крайней мере с одной из следующих характеристик:
 - 1) боль от средней до значительной интенсивности, на что указывает нарушение нормальной деятельности или отсутствие участия в игре;
 - 2) непереносимость физических нагрузок; избегание ходьбы; желание отдохнуть.
- Г. Головная боль связана по крайней мере с одним из следующих симптомов:
 - 1) отсутствие аппетита, наличие тошноты и/или рвоты, дискомфорт в желудке;
 - 2) повышенная чувствительность к свету и звукам (невозможность просмотра телепередач и/или игры на компьютере и другой электронике).
- Д. Не соответствует в большей степени другому диагнозу.

У взрослых пациентов приступ мигрени длится от 4 до 72 ч, а у детей продолжительность мигрени может быть короче и длиться от 30 мин до 2 ч. У большинства взрослых при мигрени наблюдается односторонняя головная боль, а у 80% детей головная боль при мигрени двусторонняя [20]. Осмофобия может наблюдаться у взрослых с мигренью, но не относится к обязательным диагностическим критериям. Наличие осмофобии во время головной боли у детей помогает врачу отличить мигрень от головной боли напряжения, так как при мигрени осмофобия встречается значимо чаще. По мере взросления ребенка клиническая картина приступов мигрени может меняться,

но при этом в целом симптомы заболевания должны всегда удовлетворять диагностическим критериям мигрени по МКГБ-3 [22].

У 62–70% детей приступ мигрени сопровождается хотя бы одним выраженным вегетативным симптомом: бледностью, несистемным головокружением, образованием «темных кругов» вокруг глаз, отеком лица, потливостью лица, общей слабостью, покраснением глаз, ощущением заложенности ушей и/или носа [23]. Наличие данных симптомов объясняется активацией тригеминального автономного рефлекса во время приступа мигрени.

Мигрень с аурой у детей

Аура наблюдается у 10–20% детей, страдающих мигренью. Обычно приступы мигрени с аурой возникают у детей старше 8 лет [24]. Аура представляет собой преходящие неврологические симптомы, которые развиваются постепенно и продолжаются от 5 до 6 мин [14]. Как и у взрослых, у детей чаще всего возникают зрительные ауры. Чаще всего зрительные ауры представлены позитивными симптомами — фотопсиями, реже — негативными симптомами в виде выпадения поля зрения. По результатам исследования детей в возрасте от 5 до 17 лет с мигренью с аурой, 93% пациентов имели зрительные ауры, только 5,5% пациентов сообщали о наличии сенсорной ауры (появлении гипестезии или онемения в половине лица, тела) и всего лишь у 0,6% пациентов ауры были моторные (появление слабости в половине лица, тела) или речевые (нарушение речи по типу дизартрии, афазии).

При наличии у ребенка моторной, речевой ауры (гемипарезов, афазий) следует провести дополнительные исследования для исключения эпилепсии и редких, но тяжелых форм мигрени — семейной и спорадической гемиплегической мигрени. При семейной гемиплегической мигрени у ребенка есть хотя бы один родственник первой или второй степени родства с похожими моторными, речевыми аурами. У детей с семейной гемиплегической мигренью обнаруживаются мутации в генах *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* и *PRRT2* [20].

Эпизодические синдромы у детей, ассоциированные с мигренью

В МКГБ-3 выделяют группу заболеваний под названием «Эпизодические синдромы у детей, ассоциированные с мигренью» [18]. К ним относятся абдоминальная мигрень, синдром доброкачественного головокружения, синдром циклических рвот и доброкачественный тортиколлис. В редких случаях перечисленные синдромы, кроме доброкачественного тортиколлиса, могут наблюдаться у взрослых [3]. В настоящее время к эпизодическим синдромам у детей, ассоциированным с мигренью, относятся кишечные колики у младенцев [25, 26]. Преходящая гемиплегия детского возраста также рассматривалась как синдром, ассоциированный с мигренью [27, 28], в настоящее время это заболевание расценивается как отдельная генетическая митохондриальная патология детского возраста [3]. Современные эксперты в области головной боли пришли к выводу, что все представленные эпизодические синдромы — это аналоги приступов мигрени у детей [3, 18, 20].

Лечение мигрени у детей

Основная цель лечения мигрени — значимое уменьшение частоты приступов головной боли. Для лечения мигрени у детей применяют четыре подхода:

- 1) рекомендации по образу жизни ребенка;
- 2) терапия для купирования приступа мигрени;
- 3) нелекарственные методы лечения;
- 4) профилактическая фармакотерапия мигрени.

Рекомендации по образу жизни ребенка с мигренью

Сон. Как и взрослым пациентам, детям с мигренью рекомендуется соблюдать режим сна [3, 29]. Согласно рекомендациям Американской академии по медицине сна 2016 г. сон ребенка должен быть достаточным, но не избыточным; подросткам необходимо спать ночью не менее 8 ч; ложиться спать и просыпаться необходимо в одно и то же время [30]. Не рекомендуется пользоваться компьютерами, планшетами, телефонами за 2 ч до сна, так как голубое свечение от экранов гаджетов подавляет выработку мелатонина и нарушает качество и продолжительность сна [31–34].

Активность в течение дня. Физическая активность ребенка в течение дня, регулярные (по 30 мин 3 раза в неделю) спортивные аэробные нагрузки предупреждают приступы мигрени [3]. Гиподинамия может способствовать учащению приступов мигрени у детей.

Питание. Регулярное (не менее 3–4 раз в день) и полноценное питание имеет большое значение в предупреждении приступов мигрени у детей [3, 10]. Рекомендуется потреблять достаточное количество жидкости в течение дня, так как дегидратация может вызывать приступы мигрени, так же как и некоторые продукты: сыры, копчености, яйца, шоколад, орехи, кофе, содержащие кофеин напитки [10]. Рекомендуется вести дневник по питанию ребенка, чтобы определить продукты, провоцирующие приступы мигрени, и исключить их из рациона питания.

Психологическое состояние. Для детей, страдающих мигренью, нормальное психологическое состояние очень важно. Депрессия и тревога значимо чаще встречаются среди детей с мигренью, чем среди детей без мигрени [35, 36]. Создание благоприятной психологической обстановки в семье, в школе, детском саду необходимо для уменьшения частоты приступов мигрени, предупреждения ее хронизации.

Терапия для купирования приступа мигрени у детей

По возможности во время приступа мигрени детям рекомендуются отдых в помещении без яркого света, спокойная деятельность, сон, оптимальное потребление жидкости [3]. Выбор лекарственного средства для купирования мигрени осуществляется на основании тяжести приступа [10, 18]. Для терапии приступа мигрени умеренной интенсивности целесообразно применять простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты. В педиатрии для купирования приступа мигрени используют парацетамол (из расчета 15 мг/кг) и ибупрофен (из расчета 7,5–10 мг/кг) [37].

В соответствии с европейскими и североамериканскими рекомендациями по лечению мигрени у детей, при неэффективности парацетамола и ибупрофена для купирования приступов головной боли высокой интенсивности показаны триптаны, эффективность которых у детей подтверждена результатами многих исследований [3, 38, 39]. Следует отметить, что в России ни один из триптанов не одобрен к ис-

пользованию у пациентов младше 18 лет [10]. Для купирования тошноты и рвоты используют противорвотные средства (метоклопрамида, домперидона или гидроксизина) [40, 41].

Нелекарственные методы лечения мигрени у детей

При частых приступах мигрени, сочетанных эмоциональных расстройствах, хронической мигрени показано добавление к лечению нелекарственных методов — когнитивно-поведенческой терапии и биологической обратной связи [3, 42]. Перечисленные методы используются в качестве профилактической терапии и направлены на уменьшение частоты и тяжести приступов мигрени. Значимая эффективность когнитивно-поведенческой терапии при хронической мигрени у детей 10–17 лет продемонстрирована в контролируемом исследовании [42].

Биологическая обратная связь — поведенческий метод лечения, способствующий уменьшению частоты, продолжительности и тяжести приступов мигрени у большинства детей [3].

Профилактическая фармакотерапия мигрени у детей

Показания для назначения профилактической фармакотерапии мигрени в детском возрасте: 1) увеличение частоты и тяжести приступов; 2) более трех приступов мигрени в месяц; 3) значимое влияние мигрени на повседневную активность ребенка; 4) сочетанные тревожные расстройства, депрессия, нарушение сна. В качестве профилактической фармакотерапии мигрени у детей, так же как и у взрослых, используются препараты различных групп: бета-блокаторы (пропранолол), антидепрессанты (амитриптилин), антиконвульсанты (топирамат, вальпроат, левитирацетам), блокаторы кальциевых каналов (флунаризин), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен коротким курсом) [43]. В 2018 г. в США и странах Европы был зарегистрирован препарат нового класса — моноклональные антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду. В настоящее время данный препарат проходит III фазу клинических исследований в педиатрии [44].

Для лечения детей в возрасте 3–9 лет рекомендуется использовать короткие курсы профилактической фармакотерапии (8–12 нед) с постепенной отменой препарата и динамическим наблюдением. У подростков продолжительность профилактической фармакотерапии должна быть не менее 6 мес. К критериям эффективности профилактического лечения мигрени относятся снижение частоты мигрени, повышение эффективности терапии для купирования мигрени, повышение активности ребенка в течение дня [3].

Заключение

Таким образом, в настоящее время разработаны диагностические критерии мигрени у детей и эффективные терапевтические подходы, направленные на снижение частоты приступов головной боли и их купирование. Нелекарственные методы лечения и профилактическая фармакотерапия показаны при частых приступах мигрени (три и более в месяц), хронической мигрени, тяжелых приступах мигрени, значимом снижении повседневной активности ребенка из-за мигрени, сочетанных психологических расстройствах и нарушениях сна. В настоящее время проводятся исследования эффективности моноклональных антител к кальцитонин-ген-родственному пептиду для профилактического лечения мигрени у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1088-97. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x. Epub 2010 Sep 28.
2. Victor TW, Hu X, Campbell JC, et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1065-72. doi: 10.1177/0333102409355601. Epub 2010 Mar 12.
3. Greene K, Irwin SL, Gelfand AA. Pediatric Migraine: An Update. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):815-33. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.009. Epub 2019 Aug 31.
4. Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology*. 2003 Feb 11;60(3):441-8. doi: 10.1212/wnl.60.3.441
5. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
6. Рачин АП, Юдельсон ЯБ, Сергеев АВ. Эпидемиология хронической ежедневной головной боли у детей и подростков. *Боль*. 2004;2(3):27-30. [Rachin AP, Yudel'son YAB, Sergeyev AV. Epidemiology of chronic daily headache in children and adolescents. *Bol'*. 2004;2(3):27-30 (In Russ.)].
7. Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21:209-16. doi: 10.1111/j.1469-8749.1979.tb01603.x
8. Lee LH, Olness KN. Clinical and demographic characteristics of migraine in urban children. *Headache*. 1997 May;37(5):269-76. doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3705269.x
9. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache*. 2011 May;51(5):693-706. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01885.x
10. Сергеев АВ, Екушева ЕВ. Мигрень у детей. Особенности диагностики и современные возможности терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(9):26-32. [Sergeev AV, Ekusheva EV. Migraine in children. Diagnostics features and modern possibilities of therapy. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye* = *RMJ. Medical Review*. 2018;2(9):26-32 (In Russ.)].
11. Arruda MA, Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent children: association with school performance. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1881-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f812
12. Sasmaz T, Bugdayci R, Ozge A, et al. Are parents aware of their schoolchildren's headache? *Eur J Public Health*. 2004 Dec;14(4):366-8. doi: 10.1093/eurpub/14.4.366
13. Сергеев АВ. Мигрень и головная боль напряжения у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):64-9. doi: 10.15690/vsp.v11i6.488 [Sergeyev AV. Migraine and tension headache in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012;11(5):64-9. doi: 10.15690/vsp.v11i6.488 (In Russ.)].
14. Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ. Сравнительная оценка эффективности комбинации суматриптана и декскетопрофена и монотерапии суматриптаном при лечении приступа мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):42-7. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-42-47 [Skorobogatykh KV, Azimova YuE. Comparative evaluation of the efficiency of a sumatriptan/dexketoprofen combination versus sumatriptan monotherapy in the treatment of a migraine attack. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):42-7. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-42-47 (In Russ.)].
15. Rossi LN, Cortinovis I, Menegazzo L, et al. Behaviour during attacks and assessment of intensity in primary headaches of children and adolescents. *Cephalalgia*. 2006;26(2):107-12. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01000.x
16. Stafstrom CE, Goldenholz SR, Dulli DA. Serial headache drawings by children with migraine: correlation with clinical headache status. *J Child Neurol*. 2005;20(10):809-13. doi: 10.1177/08830738050200100501
17. Головачева ВА, Пожидаев КА, Головачева АА. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):141-9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149 [Golovacheva VA, Pozhidaev KA, Golovacheva AA. Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):141-9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149 (In Russ.)].
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
19. Popova V, Berk T. Pediatric Migraine – An Updated Review. *US Neurology*. 2019;15(2):68-73. doi: 10.17925/USN.2019.15.2.68
20. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. *Headache*. Nov-Dec 2005;45(10):1288-97. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.00260.x
21. McAbee GN, Morse AM, Assadi M. Pediatric Aspects of Headache Classification in the International Classification of Headache Disorders – 3 (ICHD-3 beta version). *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Jan;20(1):7. doi: 10.1007/s11916-015-0537-5
22. Youssef PE, Mack KJ. Episodic and chronic migraine in children. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jan;62(1):34-41. doi: 10.1111/dmcn.14338. Epub 2019 Aug 28.
23. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):431-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d872a. Epub 2013 Jun 28.
24. Hachinski VC, Porchawka J, Steele JC. Visual symptoms in the migraine syndrome. *Neurology*. 1973;23:570-9. doi: 10.1212/wnl.23.6.570
25. Johnson JD, Cocker K, Chang E. Infantile colic: recognition and treatment. *Am Fam Physician*. 2015 Oct 1;92(7):577-82.
26. Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before the headache: infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology*. 2012;79(13):1392-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c1b7b
27. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(3):e534-41. doi: 10.1542/peds.2008-2027
28. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet*. 2012;44(9):1030-4. doi: 10.1038/ng.2358
29. Зенкевич АС, Филатова ЕГ, Латышева НВ. Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):29-34. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-29-34 [Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva NV. Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):29-34. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-29-34 (In Russ.)].
30. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016 Jun 15;12(6):785-6. doi: 10.5664/jcsm.5866

31. Figueiro MG, Bierman A, Rea MS. A train of blue light pulses delivered through closed eyelids suppresses melatonin and phase shifts the human circadian system. *Nat Sci Sleep*. 2013 Oct 4;5:133-41. doi: 10.2147/NSS.S52203. eCollection 2013.
32. Figueiro MG, Plitnick B, Rea MS. Pulsing blue light through closed eyelids: effects on acute melatonin suppression and phase shifting of dim light melatonin onset. *Nat Sci Sleep*. 2014 Dec 2;6:149-56. doi: 10.2147/NSS.S73856. eCollection 2014.
33. Twenge JM, Campbell WK. Associations between screen time and lower psychological well-being among children and adolescents: Evidence from a population-based study. *Prev Med Rep*. 2018 Oct 18;12:271-83. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.10.003. eCollection 2018 Dec.
34. Maras D, Flament MF, Murray M, et al. Screen time is associated with depression and anxiety in Canadian youth. *Prev Med*. 2015 Apr;73:133-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.01.029. Epub 2015 Feb 2.
35. Straube A, Heinen F, Ebinger F, von Kries R. Headache in school children: prevalence and risk factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Nov 29;110(48):811-8. doi: 10.3238/arztebl.2013.0811
36. Orr SL, Potter BK, Ma J, Colman I. Migraine and mental health in a population-based sample of adolescents. *Can J Neurol Sci*. 2017 Jan;44(1):44-50. doi: 10.1017/cjn.2016.402. Epub 2016 Oct 24.
37. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2002 Sep;42(8):780-6. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02180.x
38. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep 10;93(11):487-99. doi: 10.1212/WNL.0000000000008095. Epub 2019 Aug 14.
39. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 19;4(4):CD005220. doi: 10.1002/14651858.CD005220.pub2
40. Kanis JM, Timm NL. Chlorpromazine for the treatment of migraine in a pediatric emergency department. *Headache*. 2014 Feb;54(2):335-42. doi: 10.1111/head.12255. Epub 2013 Oct 29.
41. Patniyot IR, Gelfand AA. Acute treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review. *Headache*. 2016 Jan;56(1):49-70. doi: 10.1111/head.12746
42. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 25;310(24):2622-30. doi: 10.1001/jama.2013.282533
43. Oskoui M, Pringsheim T, Billingham L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep 10;93(11):500-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000008105. Epub 2019 Aug 14.
44. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, et al. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache*. 2018 Nov;58(10):1658-69. doi: 10.1111/head.13414. Epub 2018 Oct 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.09.2021/01.11.2021/02.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Головачева В.А. <http://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Антоненко Л.М. <http://orcid.org/0000-0002-4400-8632>

Эффективность и безопасность мелоксикама в терапии болевого синдрома различной локализации по данным отечественных исследований

Шавловская О.А.¹, Бокова И.А.², Шавловский Н.И.²

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2; ²Россия, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Более 500 млн людей во всем мире страдают остеоартритом (ОА). Боль в шее и нижней части спины (БНЧС) в разных странах является одной из наиболее частых причин посещения врача общей практики для получения первичной медицинской помощи. Распространенность хронической БНЧС варьирует от 4 до 20%, линейно увеличиваясь с третьего десятилетия к 60 годам и стабилизируясь на седьмом десятилетии жизни. Согласно последним опубликованным клиническим рекомендациям Российского общества по изучению боли, для облегчения острой скелетно-мышечной боли используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в минимально эффективных дозах и коротким курсом. Соотношение активности НПВП в отношении ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) — ЦОГ-1/ЦОГ-2 — позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и тем менее он токсичен. Мелоксикам относится к преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2. На российском рынке в назначениях широко используется мелоксикам отечественного производства — Амелотекс®. В ряде проведенных исследований показана высокая эффективность и безопасность мелоксикама в терапии болевых синдромов различной локализации (БНЧС, боль в шее вертеброгенной природы, ОА и др.), он может быть рекомендован пациентам пожилого возраста, больным с коморбидными заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, патология желудочно-кишечного тракта. Мелоксикам обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, выраженным симптом-модифицирующим действием.

Ключевые слова: болевой синдром; боль в нижней части спины; остеоартрит; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам; Амелотекс®.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Бокова ИА, Шавловский НИ. Эффективность и безопасность мелоксикама в терапии болевого синдрома различной локализации по данным отечественных исследований. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):117–123. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-117-123

Meloxicam efficacy and safety in treatment of pain syndromes of different localization according to domestic studies Shavlovskaya O.A.¹, Bokova I.A.², Shavlovskiy N.I.²

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²I.M. Sechenov

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

¹8, Furmanny Ln., Build. 2, Moscow 105062, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

More than 500 million people worldwide suffer from osteoarthritis (OA). Neck and low back pain (LBP) is one of the most common reasons for visiting a general practitioner to receive primary medical care in different countries. The prevalence of chronic LBP varies from 4% to 20%, and increases linearly from the third decade to 60 years, and stabilizes in the seventh decade of life. According to the latest published clinical guidelines of the Russian Association for the Study of Pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used in minimally effective doses and a short course to relieve acute musculoskeletal pain. The ratio of the NSAIDs activity associated with cyclooxygenase (COX) — COX-1 / COX-2 — inhibition allows us to evaluate their potential toxicity. The smaller this value, the more selective the drug is against COX-2, and the less toxic it is. Meloxicam belongs to the predominantly selective COX-2 inhibitors. In the Russian market, meloxicam of domestic production — Amelotex® is widely prescribed. Several studies have shown the high efficacy and safety of meloxicam in the treatment of pain syndromes with different localizations (LBP, neck pain of vertebrogenic nature, OA, etc.), it can be recommended for elderly patients, patients with comorbid diseases such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus, gastrointestinal tract pathology. Meloxicam has a good efficacy and safety profile, a pronounced symptom-modifying effect.

Keywords: pain syndrome; low back pain; osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam; Amelotex®.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Bokova IA, Shavlovskiy NI. Meloxicam efficacy and safety in treatment of pain syndromes of different localization according to domestic studies. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):117–123. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-117-123

О мировых масштабах глобального шестива болевого синдрома различной локализации можно судить по данным последних мировых наблюдений. Более 500 млн человек во всем мире страдают остеоартритом (ОА). Число заболевших ОА с 1990 по 2019 г. выросло на 48%; по данным за 2019 г., ОА занимает 15-е место по количеству лет, прожитых населением с инвалидностью (Years Lived with Disability, YLD) [1]. Боли в шее и нижней части спины (БНЧС) в Европе являются одной из наиболее частых причин посещения врача общей практики для получения первичной медицинской помощи [2]. В последнем исследовании глобального бремени болезней (Lancet-Global Burden of Disease study) БНЧС выделена как единственная самая частая причина среди лет, прожитых с инвалидностью (из 354 изученных состояний), при этом боль в шее занимает 8-е место у женщин и 12-е у мужчин [3]. Хроническая БНЧС является частой причиной инвалидности и представляет собой медицинское, социальное и экономическое бремя во всем мире [4]. Распространенность хронической БНЧС варьирует от 4 до 20%, линейно увеличиваясь с третьего десятилетия к 60 годам, и стабилизируется на седьмом десятилетии жизни (соотношение представленности женщин и мужчин составляет 1,5:1) [4].

Положения по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов

Суммарно за 2017 г. объем продаж нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в России составил 125 млн упаковок, среди которых 91,74 млн пришлось на пероральные (п/о) формы (таблетки, капсулы), а 22,67 млн — на инъекционные формы [5]. В США для лечения пациентов с ОА НПВП назначаются более чем в 50% случаев [6], по всей Европе — в 60% [7], а в Великобритании — в 58,9% [8].

Согласно рекомендациям Российского общества по изучению боли (РОИБ), для облегчения острой скелетно-мышечной боли можно использовать НПВП в минимально эффективных дозах и коротким курсом, а также миорелаксанты (*средний уровень доказательности*) [9]. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) более безопасны в отношении возможного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Комбинация миорелаксанта и НПВП может быть эффективнее монотерапии НПВП в облегчении боли. Согласно рекомендациям РОИБ, для лечения хронической неспецифической (скелетно-мышечной) поясничной боли рекомендуются НПВП и миорелаксанты (*средний уровень доказательности*) в период комплексного воздействия [10].

Основные положения по рациональному использованию НПВП были сформулированы в клинических рекомендациях специалистами Ассоциации ревматологов России, РОИБ, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины [11]. Основной акцент в них сделан на оценку риска развития возможных нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ, поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности, повышения риска «кардиоваскулярных катастроф», что существенно различается при использовании разных НПВП.

П/о НПВП широко назначаются при ОА, и их применение предусмотрено в последних опубликованных клинических рекомендациях, но, из соображений безопасности, для прерывистого применения или краткосрочных курсов, а не для длительного непрерывного лечения [12]. Проведенный в 2020 г. систематический обзор и метаанализ показал, что полученная от приема НПВП польза, наблюдаемая при ОА коленного сустава, достигает максимума через 2 нед, в то время как НЯ со стороны ССС и ЖКТ, связанные с приемом НПВП, достигают статистической значимости через 4 нед [13].

Безопасность НПВП — фокус на мелоксикам

В 30% случаев причиной госпитализации в стационар вследствие кровотечения, сердечного приступа, инсульта, повреждения почек являются НЯ от приема НПВП [14]; в 10% случаев обратимые НЯ являются причиной госпитализации у пожилых [15]. Отказ от дальнейшего приема неселективных НПВП наблюдается у 91,9% пациентов с ОА и у 97,2% с хронической БНЧС, отказ от приема селективных ингибиторов ЦОГ-2 — в 86,9% случаев при ОА и в 94,0% при БНЧС [16]. Согласно исследованию Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE), в группу высокого риска развития НЯ входят пациенты в возрасте старше 65 лет, страдающие диабетом, заболеваниями ССС и ЖКТ, нарушениями функции почек или печени, принимающие длительно или в максимальных дозах НПВП, а также принимающие лекарственные препараты (ЛП), усиливающие действие НПВП (включая 20% пациентов старше 75 лет) [15].

Вопрос безопасности применения НПВП, в частности повышение риска желудочно-кишечных кровотечений (при ингибировании ЦОГ-1), а также кардиоваскулярного риска (при ингибировании ЦОГ-2), вносит определенные сложности при выборе курса лечения каждого конкретного пациента [6]. Соотношение активности НПВП в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и тем менее он токсичен. Мелоксикам относится к преимущественно селективным ЦОГ-2 НПВП [17]. Для сравнения: величина соотношения ЦОГ у мелоксикама составляет 0,33, у диклофенака — 2,2, у теноксикама — 15, у пироксикама — 33, у индометацина — 107 [6]. При лечении ОА мелоксикам рассматривается как ЛП с определенным структурно-модифицирующим действием, препятствующий рецидивам и хронизации заболевания [18].

Будучи высокоэффективным при лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата и острых болевых синдромов, мелоксикам — один из наиболее безопасных НПВП в том, что касается риска развития кардиальных, сосудистых, почечных осложнений, таких как повышение артериального давления (АД), гепатотоксичность. Препарат не влияет на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения, и этим объясняется его большая безопасность в отношении ССС, хорошо всасывается в ЖКТ, о чем свидетельствует высокая биодоступность

(89%) после приема препарата внутрь [17]. Мелоксикам назначается однократно в дозе 7,5 мг п/о, доза увеличивается при необходимости максимум до 15 мг в день (у пожилых людей — 7,5 мг) [19]. Мелоксикам является мощным НПВП, но с плохой растворимостью [20], поэтому в последние годы в разных странах мира (Индия, Индонезия, Китай) активно ведутся разработки по уменьшению липофильности и увеличению гидрофильности мелоксикама [21, 22].

На российском рынке широко используется в назначениях мелоксикам отечественного производства — Амелотекс® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») [23].

Назначение мелоксикама в терапии неспецифической БНЧС

При хронической БНЧС (фасеточный синдром, остеопороз, дискогенные радикулопатии и др.) нередко формируется миофасциальный болевой синдром (МФБС). Эффективность Амелотекса® была продемонстрирована в исследовании пациентов ($n=43$; средний возраст — $41,9 \pm 1,2$ года) с подострыми и хроническими БНЧС с МФБС различной локализации [24]. В зависимости от выраженности болевого синдрома мелоксикам назначали в виде внутримышечных (в/м) инъекций (1,5 мг) или п/о (15 мг) в сочетании с его 1% гелем. Выраженный противовоспалительный эффект наблюдался к 5-му дню терапии при хорошей переносимости и отсутствии НЯ, отклонений в биохимических показателях крови (креатинин, печеночные ферменты). Одновременное применение наряду с НПВП комплекса витаминов группы В, хондроитина сульфата (ХС), комплексов лечебной физкультуры усиливает обезболивающий эффект. Сделан вывод: комбинированная терапия БНЧС с МФБС мелоксикамом в сочетании с витаминными препаратами группы В является эффективной и безопасной.

Эффективность и безопасность в/м инъекций мелоксикама оценивались в терапии вертеброгенного болевого синдрома. В исследование [25] вошли пациенты ($n=40$; возраст 28–70 лет) с болевым синдромом на фоне спондилоартрита. Мелоксикам назначали в/м 1 раз в сутки в течение 5 дней. Оценка переносимости и эффективности препарата по числовой рейтинговой шкале боли: через 1 ч после инъекции выраженность болевого синдрома в покое снизилась с 4,75 до 2,1 балла, при движении — с 4,75 до 3,2 балла; через 5 дней лечения полное купирование боли в покое отмечено в 47,3% случаев, значительное снижение боли — в 44,2%, отсутствие эффекта — в 9,5%, при движении заметное уменьшение выявлено в 32,5%, значительное — в 22,5%, незначительное — в 35%, сохранение болевого синдрома — в 10% случаев. Выраженность болевого синдрома в покое после курса лечения снизилась с 4,75 до 0,5 балла, при движении — с 4,75 до 1,5 балла. Переносимость в/м инъекций мелоксикама 55,7% пациентов оценивали как «очень хорошую», 45,3% — как «хорошую». Результаты исследования свидетельствуют о том, что мелоксикам обладает хорошей переносимостью и выраженным анальгетическим эффектом при лечении вертеброгенной боли.

В одном из исследований под наблюдением находились пациенты ($n=25$; возраст от 23 лет до 81 года) с диагнозами остеохондроз, гонартроз, полиостеоартрит [26], кото-

рым был назначен мелоксикам в/м по 1 ампуле (1,5 мл) 1 раз в сутки в течение 6 дней. У 80% больных отмечено улучшение состояния (увеличение объема движений в суставах и позвоночнике, уменьшение индекса WOMAC), у 20% — значительное улучшение, переносимость ЛП оценена как «очень хорошая» в 61% случаев, как «хорошая» — в 36%, как «удовлетворительная» — в 3%. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения мелоксикама при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, который обладает выраженным симптом-модифицирующим действием.

Применение мелоксикама при ОА различной локализации

Перспективность применения короткого курса в/м инъекций мелоксикама при ОА коленных суставов продемонстрирована у 15 больных с разными стадиями гонартроза (I, II и III рентгенологические стадии по Kellgren–Lowgrens) [27]. Мелоксикам в/м назначали по 1,5 мл 1 раз в сутки в течение 6 дней. Через 1 ч после первой инъекции отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое (с 25 до 17 мм) и при движении (с 52 до 40 мм). Положительный эффект сохранился через 24 ч после первой инъекции. Также получено статистически значимое улучшение показателей по опроснику функциональной недостаточности и боли WOMAC. Выраженных НЯ, требующих отмены ЛП, не наблюдалось. Исследователи пришли к выводу, что мелоксикам оказывает симптом-модифицирующий эффект в терапии ОА.

В открытом рандомизированном исследовании больных ($n=28$; средний возраст — $58,9 \pm 15,2$ года) с гонартрозом (I, II и III рентгенологической степени по Kellgren–Lowgrens) назначали в/м мелоксикам [28]. Среди сопутствующих заболеваний были артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, язвенная болезнь. Мелоксикам назначали в/м 1,5 мл 1 раз в сутки в течение 6 дней. Через 1 ч после первой инъекции препарата в 88% случаев наблюдалось статистически значимое уменьшение боли в коленных суставах по ВАШ в покое (с 25 до 18 мм) и при движении (с 58 до 40 мм). Положительный эффект сохранился через 24 ч после первой инъекции: отмечалось статистически значимое ($p=0,0033$) улучшение показателей по опроснику функциональной недостаточности и боли WOMAC. Существенных различий в показателях АД до и после исследования не отмечено. Таким образом, короткий курс в/м инъекций мелоксикама приводит к быстрому уменьшению выраженности боли (уже через 1 ч после первой инъекции) при ОА, улучшению функциональной активности и характеризуется хорошей переносимостью.

В открытом рандомизированном исследовании с целью профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой ($n=20$; средний возраст — $55,9 \pm 12,5$ года) назначали мелоксикам в дозе 15 мг (1,5 мл в/м) 1 раз в сутки курсом 5 дней, затем п/о (7,5 мг) 1 раз в сутки курсом 4 нед [29]. Базовая терапия аллопуринолом сохранялась. НЯ не выявлены. На фоне терапии мелоксикамом произошло значимое уменьшение выраженности боли в суставах и числа болезненных/припухших суставов.

Эффективность мелоксикама в комбинированной терапии болевого синдрома

На территории Российской Федерации проведено несколько исследований, подтверждающих эффективность и безопасность комплексной терапии БНЧС, включавшей Амелотекс®, толперизон и витамины группы В.

Проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии мелоксикамом (1,5 мл в/м 1 раз в сутки курсом 5 дней) с витаминами группы В при вертеброгенной люмбоишиалгии (n=40; средний возраст — 48,9±11,1 года) [30]. Пациентам 1-й группы (n=20) назначались мелоксикам + витамины группы В, 2-й группы (n=20) — монотерапия другим НПВП. Получено значимое снижение интенсивности боли в обеих группах; более выраженное снижение интенсивности болевых ощущений зарегистрировано в 1-й группе. Отмечена хорошая переносимость препарата. По данным исследования сделан вывод: комплексная терапия острого БНЧС на 30% повышает показатели абсолютной пользы (снижение интенсивности боли не менее чем на 50%).

Проведена оценка эффективности и безопасности применения мелоксикама в комбинированной терапии у пациентов (n=30; средний возраст — 49,9 года) с БНЧС и АГ разной стадии (I, II, III) [31]. Пациентам назначали мелоксикам в дозе 1,5 мл в/м и витамины группы В также в/м. Показано, что комбинированная терапия значимо уменьшает выраженность боли. В ходе исследования ни у одного из пациентов не наблюдалось подъема АД, который потребовал бы медикаментозной коррекции. По результатам исследования комбинированного лечения пациентов с БНЧС мелоксикамом и витаминами группы В коротким курсом (15 дней) подтверждены эффективность и безопасность данной схемы лечения при отсутствии отрицательного влияния на АД у больных с АГ. Данная схема лечения может быть рекомендована больным с БНЧС и коморбидными заболеваниями.

В исследование, в котором проводилась сравнительная оценка эффективности мелоксикама в комбинированной терапии с миорелаксантом и витаминами группы В (1-я группа) и монотерапия мелоксикамом (2-я группа) [32], вошли пациенты (n=60) с неспецифической БНЧС, имеющие коморбидные заболевания (АГ, СД 2-го типа, заболевания ЖКТ). Случайным методом пациентов разделили на две группы: основная (n=30; средний возраст — 56,80±11,14 года) получала комплексную терапию мелоксикамом (7,5 мг, 2 раза в день, 7 дней), миорелаксантом и витаминами группы В; пациенты группы сравнения (n=30; средний возраст — 53,73±11,84 года) получали только мелоксикам (7,5 мг, 2 раза в день, 7 дней). Динамику состояния оценивали по ВАШ боли в покое, при ходьбе, при пальпации, опроснику Освестри. В обеих группах к концу терапии статистически значимо уменьшились показатели выраженности болевого синдрома, в большей степени в основной группе. Ни у одного из больных НЯ не наблюдались. Авторы пришли к заключению, что больным с БНЧС следует рекомендовать комплексную терапию, воздействующую на все звенья формирования болевого синдрома.

В исследовании со сходной схемой комбинированной терапии острой БНЧС (мелоксикам, миорелаксант, витами-

ны группы В) проведен сравнительный анализ эффективности и переносимости терапии [33]. В исследование вошли пациенты с БНЧС (n=90) в возрасте 18–70 лет, страдающие АГ. Пациентов лечили с использованием трех разных схем: 1-я группа (n=30) принимала мелоксикам (1,5 мл в/м, 1 раз в день, 5 инъекций, с последующим переходом на п/о прием 15 мг 1 раз в день), миорелаксант и витамины группы В; пациенты 2-й группы (n=30) получали миорелаксант + мелоксикам; 3-й (n=30) — мелоксикам и витамины группы В. Динамику состояния оценивали по выраженности болевого синдрома и мышечного тонуса. Переносимость терапии оценивали по показателям АД, частоты сердечных сокращений и наличию НЯ. В 1-й группе положительная динамика отмечена в 90% случаев, во 2-й — в 53,3%, в 3-й — в 13,3%. Сделан вывод: комбинированная терапия позволяет повысить эффективность лечения острой БНЧС, сократить длительность приема НПВП, частоту НЯ, длительность временной нетрудоспособности.

Еще в одном исследовании дана оценка эффективности комбинированной (мелоксикам, миорелаксант, витамины группы В) терапии острой скелетно-мышечной боли различной локализации (люмбалгия, цервикалгия, торакалгия) [34]. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа (n=32; средний возраст — 57,6 года) получала мелоксикам 1,5 мл в/м 1 раз в сутки в течение 5 дней, с последующим переходом на п/о прием (15 мг 1 раз в сутки), миорелаксант и витамины группы В; 2-я группа (n=34; средний возраст — 53,8 года) — комбинацию только двух из трех препаратов. Динамику боли оценивали по ВАШ, продолжительности нетрудоспособности. Через 5 дней лечения в 1-й группе отмечено статистически значимое снижение боли более чем на 50%. Снижение дозы НПВП быстрыми темпами также преобладало в 1-й группе. Продолжительность временной нетрудоспособности в 1-й группе составила менее 7 дней в сравнении со 2-й группой (9 дней). Комплексная терапия в 1-й группе, по мнению врачей и пациентов, оказалась более эффективной, чем во 2-й группе. Сделано заключение, что комбинированная терапия (мелоксикам + миорелаксант + витамины группы В) позволяет уменьшить длительность терапии НПВП, снизить частоту НЯ, сократить продолжительность временной нетрудоспособности.

Продemonстрирована эффективность и безопасность введения мелоксикама в/м и в триггерные точки в комбинации с миорелаксантом и витаминами группы В [35]. В исследование вошли пациенты (n=62) в возрасте 30–60 лет с люмбоишиалгией, которых рандомизировали на три равные группы. В 1-й группе пациентам (n=21) мелоксикам (1,5 мл) вводили в триггерные точки ежедневно в течение 3 дней, с последующим переходом на п/о прием (15 мг) ежедневно в течение 14 дней; во 2-й группе (n=21) — мелоксикам (1,5 мл) вводили в/м ежедневно в течение 3 дней с последующим переходом на п/о прием (15 мг) ежедневно в течение 14 дней; в 3-й группе (n=20) мелоксикам (1,5 мл) вводили в/м ежедневно в течение 3 дней с последующим переходом на п/о прием (15 мг) ежедневно в течение 14 дней в комбинации с п/о приемом миорелаксанта с увеличением дозы. Все пациенты получали в/м инъекции витаминов группы В курсом 5 дней. Эффективность лечения оценивали по ВАШ, опросникам Освестри и Мак-Гилла, показателям объема движений. Более быстрое улучшение и короткая длительность терапии наблюдались в 3-й и 1-й груп-

пах. На второй день лечения более значительное снижение боли по ВАШ отмечено в 1-й группе. Отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии. Исследователи пришли к выводу, что введение мелоксикама в триггерные зоны высокоэффективно и безопасно. Комбинация мелоксикама с миорелаксантом ускоряет выздоровление и позволяет сократить продолжительность использования НПВП.

Терапия болевого синдрома у лиц пожилого возраста

Общая популяция пациентов с ОА, которая характеризуется более старшим возрастом и более частым применением сопутствующих ЛП, наиболее подвержена высокому риску осложнений, связанных с НПВП. В возрастной категории старше 75 лет 21,2% пациентов используют НПВП в терапии ОА [8].

В проспективном лонгитудинальном ($540 \pm 5,5$ дня) исследовании продемонстрирована эффективность мелоксикама у больных старшего возраста ($n=128$, средний возраст — $70 \pm 4,6$ года, 89,8% женщин) с ОА [36]. Исследование проходило в два этапа: I этап терапии включал назначение НПВП разных групп: этиорикоксиб 60 мг/сут ($n=30$), целекоксиб 200 мг/сут ($n=32$), нимесулид 200 мг/сут ($n=32$), мелоксикам 7,5 мг/сут ($n=34$); II этап — немедикаментозную коррекцию ОА. Группа сравнения ($n=40$) не получала НПВП в течение предыдущих 6 мес и в ходе исследования. У 33,6% пациентов с ОА имелся СД 2-го типа, у 100% — АГ. Когнитивные функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), изме-

ряли содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста $\beta 1$, интерлейкинов 1β и 6. К концу исследования получено статистически значимое снижение уровня цитокинов, отмечалась положительная динамика в увеличении показателя по шкале MoCA, которая имела высокую степень корреляции по отношению к показателям уровня цитокинов. Это позволило сделать вывод, что назначение НПВП у лиц пожилого возраста с ОА, СД 2-го типа и АГ оказывает положительное влияние на уровень цитокинов и, опосредованно, на отдельные когнитивные функции (улучшение памяти, внимания, пространственно-временной ориентации).

Заключение

В ряде проведенных исследований препарат Амелотекс® (международное непатентованное наименование — мелоксикам) показал высокую эффективность у больных с болевыми синдромами различной локализации (БНЧС, боль в шее вертеброгенной природы, ОА и др.) с МФБС или без него, он может назначаться в разных возрастных группах (в том числе пожилым пациентам) и больным с коморбидными заболеваниями (АГ, СД 2-го типа, патология ЖКТ).

Амелотекс® обладает хорошим профилем безопасности и самой большой линейкой форм выпуска среди всех препаратов мелоксикама, зарегистрированных в России. В настоящий момент Амелотекс® является одним из наиболее часто используемых в российской клинической практике препаратов мелоксикама.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1711-2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
- Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: An observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jul 2;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144
- Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):275-95. doi: 10.1002/ejp.1679. Epub 2020 Nov 12.
- Farra FD, Risio RG, Vismara L, Bergna A. Effectiveness of osteopathic interventions in chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2021 Jan;56:102616. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102616. Epub 2020 Nov 13.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al.; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl.1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].
- Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drug Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
- Gore M, Tai KS, Sadosky A, et al. Use and costs of prescription medications and alternative treatments in patients with osteoarthritis and chronic low back pain in community-based settings. *Pain Pract*. 2012 Sep;12(7):550-60. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00532.x. Epub 2012 Feb 5.
- Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG. Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):937-47. doi: 10.1093/rheumatology/ket463. Epub 2014 Jan 30.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
- 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(Прил. 2):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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
11. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):149-58. doi: 10.17116/terarkh20168812149-158
- [Karateev AE, Nasonov EN. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2016;88(12):149-58. doi: 10.17116/terarkh20168812149-158 (In Russ.)].
12. Beaudart C, Lengele L, Leclercq V, et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: a systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1947-59. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8
13. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, et al. Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2020 May;72(5):641-51. doi: 10.1002/acr.23884. Epub 2020 Apr 14.
14. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10.
15. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract*. 2016 Apr;66(645):172-3. doi: 10.3399/bjgp16X684433
16. Gore M, Sadosky A, Leslie DL, et al. Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis and chronic low back pain. *Pain Pract*. 2012 Jul;12(6):457-68. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00524.x. Epub 2012 Jan 9.
17. Мелоксикам. Инструкция по применению лекарственного препарата. Доступно по ссылке: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2229.htm (дата обращения 02.10.2021). [Meloxicam. Instructions for the use of the drug. Available from: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2229.htm (accessed 02.10.2021) (In Russ.)].
18. Зоннова ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. *Современная ревматология*. 2018;12(4):47-53. doi: 10/14412/1996-7012-2018-4-47-53
- [Zonova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47-53. doi: 10/14412/1996-7012-2018-4-47-53 (In Russ.)].
19. Khalil NY, Aldosari KF. Meloxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020;45:159-97. doi: 10.1016/bs.podrm.2019.10.006. Epub 2019 Dec 12.
20. Setyawan D, Dewi MY, Isadiartuti D. Ternary solid dispersion to improve solubility and dissolution of meloxicam. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019 Dec 14;30(6):j/jbcpp.2019.30.issue-6/jbcpp-2019-0244/jbcpp-2019-0244.xml. doi: 10.1515/jbcpp-2019-0244
21. Zhang X, Xiao Y, Huang Z, et al. Smart phase transformation system based on lyotropic liquid crystalline@hard capsules for sustained release of hydrophilic and hydrophobic drugs. *Drug Deliv*. 2020 Dec;27(1):449-59. doi: 10.1080/10717544.2020.1736210
22. Chaturvedi M, Kumar M, Pathak K, et al. Surface solid dispersion and solid dispersion of meloxicam: comparison and product development. *Adv Pharm Bull*. 2017 Dec;7(4):569-77. doi: 10.15171/apb.2017.068. Epub 2017 Dec 31.
23. Амелотекс. Инструкция по применению лекарственного препарата. Доступно по ссылке: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_40794.htm (дата обращения 02.10.2021). [Amelotex. Instructions for the use of the drug. Available from: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_40794.htm (accessed 02.10.2021) (In Russ.)].
24. Новикова ЛБ, Акопян АП. Миофасциальный болевой синдром. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(10):21-4. doi: 10.17116/jnevro201511510121-24
- [Novikova LB, Akopyan AP. Myofascial pain syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10):21-4. doi: 10.17116/jnevro201511510121-24 (In Russ.)].
25. Бутин АА. Применение Амелотекса при лечении вертеброгенных болей в неврологической практике. *Трудный пациент*. 2011;9(11):20-3. [Butin AA. Meloxicam injections for treatment of vertebral pains in neurological practice. *Trudnyy patsiyent*. 2011;9(11):20-3 (In Russ.)].
26. Бадалян ОЛ, Бурд СГ, Савенков АА и др. Возможности применения Амелотекса при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *ПМЖ*. 2010;18(9):536-38. [Badalyan OL, Burd SG, Savenkov AA, et al. Possibilities of using Amelotex in diseases of the musculoskeletal system. *RMJ*. 2010;18(9):536-38 (In Russ.)].
27. Елисеев МС, Барскова ВГ, Владимиров СА. Перспективы применения инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс®) у больных остеоартрозом. *Современная ревматология*. 2009;3(1):58-60. doi: 10.14412/1996-7012-2009-525
- [Eliseyev MS, Barskova VG, Vladimirov SA. Prospects for using injectable meloxicam (Amelotex®) in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):58-60. doi: 10.14412/1996-7012-2009-525 (In Russ.)].
28. Елисеев МС, Барскова ВГ, Владимиров СА. Применение инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс®) у больных гонартрозом. *Современная ревматология*. 2009;3(3):53-6. doi: 10.14412/1996-7012-2009-559
- [Eliseyev MS, Barskova VG, Vladimirov SA. Use of injectable meloxicam (Amelotex®) formulation in patients with gonarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):53-6. doi: 10.14412/1996-7012-2009-559 (In Russ.)].
29. Елисеев МС, Владимиров СА. Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных хронической подагрой с целью профилактики артрита. *Современная ревматология*. 2011;5(4):49-52. [Eliseyev MS, Vladimirov SA. Use of meloxicam (Amelotex®) in patients with chronic gout to prevent. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):49-52 (In Russ.)].
30. Логинова ГВ. Клиническая эффективность применения препаратов Амелотекс® и КомплигамВ® при вертеброгенной люмбоишалгии. *Трудный пациент*. 2010;8(3):25-8. [Loginova GV. Clinical efficacy of Amelotex® and CompligamB® in vertebrogenic lumboshaalgia. *Trudnyy patsiyent*. 2010;8(3):25-8 (In Russ.)].
31. Синченко ОГ. Комбинация препаратов Амелотекс и КомплигамВ в лечении дорсопатии и артралгии у пациентов с артериальной гипертензией. *Трудный пациент*. 2010;8(12):46-52. [Sinchenko OG. The combination of Amelotex and CompligamB drugs in the treatment of dorsopathy and arthralgia in patients with arterial hypertension. *Trudnyy patsiyent*. 2010;8(12):46-52 (In Russ.)].
32. Шавловская ОА, Романов ИД. Оценка эффективности и переносимости комплексной терапии неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):63-7. doi: 10.17116/jnevro202012007163
- [Shavlovskaya OA, Romanov ID. The assessment of efficacy and tolerability of the complex therapy of low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):63-7. doi: 10.17116/jnevro202012007163 (In Russ.)].
33. Дадашева МН, Горенков РВ, Золотовская ИА, Дадашева КН. Оценка клинической эффективности и переносимости комплексной терапии пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):47-52. doi: 10.17116/jnevro202012009147

- [Dadasheva MN, Gorenkov RV, Zolotovskaya IA, Dadasheva KN. The assessment of the clinical efficacy and tolerability of complex treatment of patients with acute low-back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(9):47-52. doi: 10.17116/jnevro202012009147 (In Russ.)].
34. Горенков РВ, Дадашева МН, Лебедева ДИ, Цой ИВ. Лечение пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине с использованием комбинации обезболивающих средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):73-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-73-78 [Gorenkov RV, Dadasheva MN, Lebedeva DI, Choi IV. Pain reliever combinations in treatment of patients with acute musculoskeletal back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):73-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-73-78 (In Russ.)].
35. Широков ВА, Потатурко АВ, Терехов НЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В в лечении люмбагоишиалгии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-71-76 [Shirokov VA, Potaturko AV, Terekhov NL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and B-group vitamins in the treatment of lumbar ischialgia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-71-76 (In Russ.)].
36. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Когнитивно-цитокиновый эффект нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии больных пожилого возраста с остеоартрозом. *Успехи геронтологии*. 2017;30(3):381-9. [Zolotovskaia IA, Davydkin IL. Cognitive-cytokine effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the therapy of elderly patients with osteoarthritis. *Uspekhi gerontologii* = *Adv geront*. 2017;30(3):381-9 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.08.2021/09.10.2021/15.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 conflict of interest has not affected the results of the investigation. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Шавловский Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>

Новые подходы к лечению цервикальной дистонии. Концепция двойного навигационного контроля

Коваленко А.П.¹, Залялова З.А.², Иволгин А.Ф.³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ³ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Красногорск, Московская область
¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ³Россия, 143420, Московская область, Красногорск, п. Новый, 1

Цервикальная дистония (ЦД) — самый распространенный тип фокальной дистонии (до 50% случаев от числа всех дистоний). Основным методом лечения ЦД — инъекции ботулинического нейротоксина (БонТ). Однако эффективность и переносимость ботулинотерапии при ЦД в первую очередь зависят от определения целевых мышц и точности мышечных инъекций БонТ. В публикации представлены данные литературы и собственный клинический опыт использования навигации при инъекциях БонТ при ЦД.

По мнению большинства авторов, применение ультразвукового (УЗ-) навигационного оборудования, а также аппаратуры для электромиографии (ЭМГ) объективно повышает эффективность лечения ЦД и снижает вероятность развития нежелательных явлений. Впервые предложены алгоритм диагностики и лечения ЦД, основанный на использовании метода двойного (ЭМГ- и УЗ-) навигационного контроля, вариант определения сравнительной активности мышц по интенсивности ЭМГ-сигнала и оформление индивидуально-го «паспорта» ЦД. Показаны возможности анализа УЗ-картины мышц, составления точной схемы лечения, целевого введения БонТ, использования неинъекционного ЭМГ-электрода. Представлены четыре клинических случая, демонстрирующих преимущества метода двойного (ЭМГ- и УЗ-) контроля перед навигационным способом введения и проведения инъекции под ЭМГ-контролем.

Предложенный алгоритм диагностики и лечения ЦД позволяет повысить эффективность лечения, оптимизировать затраты на препараты БонТ и диагностическое оборудование (инъекционную ЭМГ-иглу).

Ключевые слова: цервикальная дистония; ботулинический нейротоксин; ультразвук; электромиография; навигационный контроль инъекции; оценка дистонической активности.

Контакты: Александр Павлович Коваленко; kvlnko73@gmail.com

Для ссылки: Коваленко АП, Залялова ЗА, Иволгин АФ. Новые подходы к лечению цервикальной дистонии. Концепция двойного навигационного контроля. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):124–131. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-124-131

Novel approaches to the treatment of cervical dystonia. The concept of dual navigation control

Kovalenko A.P.¹, Zalyalova Z.A.², Ivolgin A.F.³

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan;

³A.A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Moscow region

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²49, Butlerov St.,

Kazan 420012, Russia; ³1, p. Noviy, Krasnogorsk 143420, Moscow region, Russia

Cervical dystonia (CD) is the most common type of focal dystonia (up to 50% of all dystonia cases). Botulinum neurotoxin (BoNT) injections is the treatment choice for CD. However, the effectiveness and tolerability of botulinum therapy in CD depends on the correct choice of target muscles and the accuracy of the BoNT injection. The publication presents literature data and our own clinical experience regarding the use of navigation in BoNT injections in CD.

According to the majority of authors, the use of navigation equipment, such as ultrasound (US) and electromyography (EMG), definitely increases the effectiveness of CD treatment and reduces the likelihood of adverse events. For the first time, an algorithm for the diagnosis and treatment of CD is proposed, based on the use of the method of «double- (EMG and US) guided navigation», a variant for determining the comparative activity of muscles by the intensity of the EMG signal and the design of an individual «passport» of the CD. The possibilities of analyzing the US of muscles, drawing up an accurate treatment regimen, targeted administration of BoNT, and using a non-injectable EMG electrode are shown. We present 4 clinical cases demonstrating the advantages of the double- (EMG+US) guided navigation method over the EMG-guided navigation for injection. The proposed algorithm for the diagnosis and treatment of CD makes it possible to increase the effectiveness of treatment, optimize the costs of BoNT and diagnostic equipment (injection EMG needle).

Keywords: cervical dystonia; botulinum neurotoxin; ultrasound; electromyography; guided navigation for injection; dystonic activity assessment.

Contact: Aleksandr Pavlovich Kovalenko; kvlnko73@gmail.com

For reference: Kovalenko AP, Zalyalova ZA, Ivolgin AF. Novel approaches to the treatment of cervical dystonia. The concept of dual navigation control. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):124–131. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-124-131

Цервикальная дистония (ЦД) — наиболее распространенная форма дистонического гиперкинеза, встречается с частотой до 20 случаев на 100 тыс. человек. Как правило, дебют ЦД приходится на возраст 35–43 года, диагноз ЦД очевиден. Тем не менее у 50% пациентов диагноз «дистония» устанавливается только через год, а у 24% — через 5 лет от возникновения первых проявлений заболевания [1, 2].

Согласно существующим рекомендациям по лечению ЦД, инъекции ботулинического нейротоксина (БонТ) относятся к терапии первой линии с доказанными эффективностью и безопасностью [3, 4]. Около половины пациентов после лечения БонТ возвращаются к трудовой деятельности, 56% — абсолютно удовлетворены, 25% — удовлетворены, а 20% — не удовлетворены результатами лечения [5]. К причинам неудовлетворенности относится недостаточный или непродолжительный эффект от инъекций. Таким образом, в 45% случаев не удается добиться полного избавления пациента от симптомов ЦД, что, прежде всего, связано со сложностью диагностического анализа сформированного мышечного паттерна ЦД и особенностями применения препаратов БонТ [5–7].

Работа Герхарда Райхеля и соавт. [8], посвященная верификации паттернов ЦД, позволила дифференцировать любую возможную траекторию движения шеи и головы (рис. 1), выделяя мышцы, ответственные за формирование позы. Всего выделено 10 основных форм патологической установки головы и шеи плюс дополнительно — подъем плеча и лопатки. Сочетание этих паттернов может давать до 730 индивидуальных форм ЦД, каждую из которых определяет патологическая активность различных мышц и множества их сочетаний [7]. Очевидно, что попытка ориентироваться только на внешний вид пациента и выбор из формализованного списка мышц, отвечающих за конкретный мышечный паттерн, особенно в сложных случаях, минимизируют эффективность лечения.

Таким образом, первостепенными в повышении эффективности лечения ЦД являются полноценность определения дистоничных мышц и точность инъекции в них.

Введение иглы в соответствии с анатомическими ориентирами традиционно было наиболее часто используемым методом инъекций БонТ [9, 10]. Этот метод заключается в пальпации мышц, выявлении в них повышенного тонуса или сокращения, определении возможных мышц, вовлеченных в феноменологию дистонической позы [11]. Также принимаются во внимание некоторые анатомические ориентиры для определения мышечных мишеней. Этот метод требует глубоких знаний анатомии шеи, и при этом в него вносят погрешность физические характеристики каждого пациента, поэтому точность и побочные эффекты существенно зависят от опыта специалиста. Единственное преимущество, которым обладает этот метод, — экономия времени при проведении процедуры.

Исследования с использованием игольчатой электромиографии (ЭМГ) при обследовании пациентов с ЦД показали, что одного клинического обследования недостаточно для определения того, какие мышцы вносят вклад в дистоническое движение [12]. Без применения ЭМГ специалисты по двигательным расстройствам правильно идентифицировали только 59% активных мышц. Выбор неправильных мышц и неточность инъекции объясняют, почему у некоторых пациентов наблюдается недостаточный эффект и развиваются нежелательные явления [12, 13].

Особенность использования ЭМГ в качестве метода диагностики и навигации при лечении ЦД заключается в том, что игла вводится в проекции мышц, выбранных при предварительном осмотре, на ту глубину, на которой будет получен звуковой сигнал, свидетельствующий о дистонической активности мышцы. Этот подход исключает попадание в сложно ориентированные или тонкие мышцы, такие, например, как *m. obliquus capitis inferior* и *m. longissimus cervicis*. Даже при инъекции в проекции крупных мышц при регистрации дистонической активности специалист достоверно не знает, в какой мышце он находится; это хотя и позволяет добиться достаточного лечебного эффекта, но не дает уверенности в точности верификации инъекцированной мышцы. ЭМГ помогает выявить гиперреактивность мышцы при попадании в нее, но не позволяет точно нацелиться и попасть в конкретную мышцу и не может помочь нам избежать травматизации анатомических структур шеи, таких как кровеносные сосуды (позвоночная артерия, сонная артерия или яремные вены), шейное сплетение, блуждающий нерв или корешки спинномозговых нервов. Это является еще одним важным ограничением ЭМГ как навигационного инструмента для инъекций БонТ [14, 15]. В перспективе, при последующих инъекциях, специалист может заблуждаться в оценке роли ранее выбранных им на основании ЭМГ-активности мышц, в формировании того или иного фенотипа ЦД и спровоцировать возникновение более сложных, комбинированных паттернов.

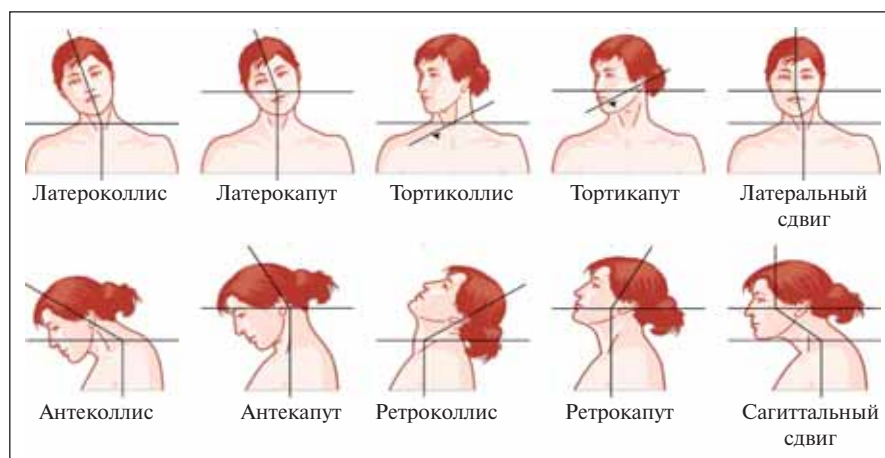


Рис. 1. Клинические формы цервикальной дистонии [8]
Fig. 1. Clinical forms of cervical dystonia [8]

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

Исключительное использование ЭМГ-контроля обладает еще одним очень серьезным недостатком — это безграничное доверие к сигналу и действие только под его «аккомпанемент». В работе врача исчезает самое главное — осознанный клинический поиск и стремление к совершенству диагностики. В таком случае клинический разбор паттернов, их динамичность и индивидуальность практически не учитываются. Кроме того, использование ЭМГ значительно удорожает процедуру ботулинотерапии, что связано со стоимостью электромиографических инъекционных игл.

Таким образом, даже при возможности выполнения ЭМГ при этом подходе имеется ряд серьезных недостатков: высокая стоимость, недостаточное качество диагностики и риск травматизации сосудов и нервов шеи.

Отсутствие технических возможностей на долгие годы зафиксировало этот диагностический алгоритм, и, несмотря на известные недостатки, применение ЭМГ было лучшим, что можно было использовать при лечении ЦД. В последнее время произошло бурное развитие и освоение методов визуального навигационного контроля инъекций (ультразвук и компьютерная томография). Они позволяют визуализировать мышцы, которые были ранее идентифицированы клинически и феноменологически связаны с аномальными позами [8, 16–21], но и сейчас не сформулировано предложений по усовершенствованию технологии диагностики и лечения ЦД.

Метод ультразвуковой (УЗ-) навигации уже занял свои прочные позиции при ботулинотерапии спастичности, потеснив ЭМГ-контроль [22]. Основным преимуществом УЗ-исследования (УЗИ) перед ЭМГ является возможность точной инъекции в выбранную мышцу и контроля достоверного распределения БоНТ в ней.

Известны косвенные УЗ-признаки, позволяющие выявить дистоничную мышцу: регистрация ее сокращения в момент выполнения УЗИ или билатеральное сравнение одноименных мышц, которое позволяет выявить асимметричность их УЗ-картины — гипертрофию или гиперэхогенность одной из них [22]. Гипертрофия мышц указывает на наиболее гиперактивные мышцы, участвующие в аномальной позе или движении. Вывод о дистонической активности делается после сравнения толщины данной мышцы с одноименной контралатеральной. Повышение интенсивности эхо-сигнала в дистоничной мышце представляет собой изменения, вызванные развитием внутримышечно-

го фиброза или уменьшением количества межклеточной жидкости в результате длительного мышечного спазма [22–25].

Но косвенные признаки не могут являться достаточным критерием для выбора мышцы-мишени при ЦД, поскольку нам необходимо знать и функциональную активность мышцы. И в этом ЭМГ обладает несомненными преимуществами перед УЗ-диагностикой, так как позволяет определить дистоническую активность в области введения иглы, имея при этом несомненный недостаток: она не позволяет удостовериться в том, что игла находится именно в активной мышце.

Еще одним преимуществом УЗИ перед ЭМГ является минимизация побочных эффектов, поскольку УЗИ позволяет визуализировать нервы и сосуды в режиме реального времени, что позволяет избежать травм анатомических структур, таких как шейное сплетение, яремная вена, сонная или позвоночная артерия и др. [22, 26, 27].

Очевидно, что каждый из методов обладает своими преимуществами и недостатками, которые в значительной мере ограничивают совершенствование качества диагностики и лечения.

Решение этой коллизии заключается в одномоментном использовании двух методов навигации: ЭМГ и УЗИ. При применении такого варианта «двойного контроля» использование УЗ-навигации позволяет верифицировать любую мышцу и таргетно ввести в нее ЭМГ-иглу, тем самым проверяя активность мышцы. Методы, дополняя друг друга, создают полноценную диагностическую картину паттерна ЦД. Последовательная проверка всех мышц, способных обеспечить данное патологическое движение или позу, дает уникальную возможность создания индивидуального «паспорта» ЦД с выявлением конкретных дистонических мышц, что позволяет подобрать индивидуальную схему лечения для данного пациента.

Одной из удачных методических находок последнего времени является градация звука дистонической активности мышц в процентах или в «крестах» в зависимости от интенсивности ЭМГ-сигнала. Несмотря на то что оценка производится субъективно в зависимости от выявленной в процессе конкретного исследования экстремумов различной интенсивности сигнала от минимального до максимального, у специалиста появляется возможность распределить мышцы по степени их участия в формировании паттерна дистонии (табл. 1).

Составление индивидуального «паспорта» ЦД при первичном осмотре позволяет минимизировать время следующих инъекционных сессий и не использовать при них ЭМГ, пользуясь только УЗ-навигацией, или использовать ЭМГ лишь в случае изменения дистонического паттерна. Это значительно удешевляет процедуру введения БоНТ, исключая затраты на инъекционную ЭМГ-иглу.

Возможен подход, при котором благодаря УЗ-навигации появляется возможность полного отказа от затрат на инъекционную ЭМГ-иглу. Для этого при выявлении дистонических мышц

Таблица 1. Пример заполнения «паспорта» дистонического паттерна ЦД

Table 1. An example of dystonic pattern «passport» in CD

Паттерн	Мышцы	УЗИ		ЭМГ-активность
		гипертрофия	гиперэхогенность	
Тортиколлис	SCM	+		++
	SC	+		+++
Тортикапут	OCI			+++
Подъем лопатки	LS	+	+	+

Примечание. SCM — m. sternocleidomastoideus; SC — m. splenius capitis; OCI — m. obliquus capitis inferior; LS — m. levator scapulae.

достаточно воспользоваться обычным ЭМГ-электродом, но вводимым под УЗ-контролем. Создание списка активных мышц позволит сделать инъекции в них позже, руководствуясь только УЗ-навигацией, если фенотип ЦД остается неизменным. При изменении паттерна методологию можно модифицировать, как при первичном подборе схемы лечения.

Создание «паспорта» ЦД увеличивает время работы с пациентом при первичной диагностике, но значительное повышение качества лечения, уменьшение времени работы с пациентом во время последующих инъекционных сессий и удешевление лечения перекрывают этот недостаток.

Еще одним преимуществом регистрации УЗ-картины и активности ЭМГ является возможность отслеживания динамики состояния мышц в процессе лечения и создания полноценного реестра пациентов с качественной историей наблюдений.

Приводим несколько клинических наблюдений.

Пациент Т., 21 года (табл. 2, рис. 2). Начало лечения БоНТ через 5 мес после появления первых симптомов. Сочетание паттернов: правосторонние латеро- и тортиколлис, подъем лопатки и плеча справа. Оценка ЦД по Шкале спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) — 30 баллов. Выбор мышц-мишеней осуществлялся по форме движения и под контролем ЭМГ. На протяжении 2 лет наблюдения клиническая картина динамически изменялась, эффект был недостаточен и нестойкий, имелась тенденция к изменению формы паттерна. Эффективность разных инъекционных сессий различалась, что приводило к постоянному изменению доз и списка мышц-мишеней. Использовался препарат Диспорт. Дозы достигали 1000–1200 ЕД. TWSTRS — 24 балла. Удовлетворенность пациента и родственников лечением низкая. На 6-й инъекционной сессии, через 2 года лечения, в методику проведения инъекционных сессий введена УЗ-навигация. Составление индивидуального «паспорта» пациента выявило повышение гиперэкстензии *m. longissimus cervicis* справа. Таргетное введение в нее ЭМГ-иглы показало активность «+++».

Изменение рецептуры введения позволило добиться наилучшего эффекта. TWSTRS — 3 балла. Общая доза Диспорта снизилась до 700 ЕД. Использование данной схемы в течение года привело к устойчивой ремиссии, сохраняющейся на протяжении 3 лет. TWSTRS — 0 баллов, абсолютная удовлетворенность лечением.

Пациент П., 43 лет (табл. 3, рис. 3). Пациент в течение 6 лет наблюдался у разных специалистов, получал лечение БоНТ, без должного эффекта. При осмотре диагностирован ретроколлис. TWSTRS — 34 балла. Исполь-

зовался препарат Диспорт, введение под контролем ЭМГ с выраженным эффектом, но добиться полного исправления положения головы и шеи не удавалось. Дозы достигали 1000–1200 ЕД. TWSTRS — 18 баллов. Комплексное применение УЗИ и ЭМГ позволило верифицировать мышцы введения и откорректировать рецептуру. Уточнить активность в *mm. trapezius* и *levator scapulae*, *m. sternocleidomastoideus*. Общая доза сохранилась на уровне 1000–1200 ЕД. TWSTRS — 3 балла, абсолютная удовлетворенность лечением.

Таблица 2.

«Паспорт» дистонического паттерна ЦД пациента Т., 21 года

Table 2.

A dystonic pattern «passport» of a 21-year-old male patient T. with CD

Паттерн	Мышцы	ЭМГ-активность	Диспорт, ЕД
Тортиколлис вправо	SCM sin.,	++	150
	SC dex.	++	200
Латероколлис вправо	Long. cerv. dex.	+++	150
Подъем лопатки справа	LS dex.	+	200

Примечание. SCM sin. — *m. sternocleidomastoideus sinister*; SC dex. — *m. splenius capitis dexter*; Long. cerv. dex. — *m. longissimus cervicis dexter*; LS dex. — *m. levator scapulae dexter*.

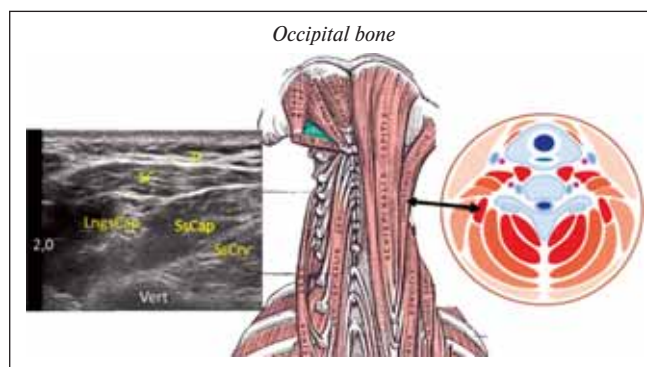


Рис. 2. Расположение *m. longissimus capitis et cervicis* на экране УЗ-сканера, в анатомическом атласе и на схеме среза шеи на уровне C_1

Fig. 2. The location of *m. longissimus capitis et cervicis* on the screen of the US-scanner, in the anatomical atlas and on the diagram of the neck section at the C_1 level

Таблица 3.

«Паспорт» дистонического паттерна ЦД пациента П., 43 лет

Table 3.

A dystonic pattern «passport» of a 43-year-old male patient P. with CD

Паттерн	Мышцы с обеих сторон	ЭМГ-активность	Диспорт, с обеих сторон в каждую мышцу, ЕД
Ретроколлис	SCM	+	50
	SC	+++	300
	S/s cap. et cerv.	++	100
Подъем надплечий и лопаток	LS	+	50
	Tr	+++	100

Примечание: SCM — *m. sternocleidomastoideus*; SC — *m. splenius capitis*; S/s cap. et cerv. — *mm. semispinalis capitis et cervicis*; LS — *m. levator scapulae*; Tr — *m. trapezius*.



Рис. 3. Расположение мышц задней поверхности шеи на экране УЗ-сканера

Fig. 3. The location of the muscles of the back of the neck on the screen of the US-scanner

Таблица 4. «Паспорт» дистонического паттерна ЦД пациентки В., 40 лет

Table 4. *A dystonic pattern «passport» of a 40-year-old female patient V. with CD*

Паттерн	Мышцы	ЭМГ-активность	Диспорт, ЕД
Тортиколлис влево	SCM dex.	++	150
	SC sin.	+++	300
Тортикапут влево	OCI sin.	+++	120

Примечание. SCM dex. — *m. sternocleidomastoideus dexter*; SC sin. — *m. splenius capitis sinister*; OCI sin. — *m. obliquus capitis inferior sinister*.



Рис. 4. Расположение *m. obliquus capitis inferior* в анатомическом атласе и на экране УЗ-сканера (уровень CII)

Fig. 4. The location of *m. obliquus capitis inferior* in the anatomical atlas and on the screen of the US-scanner (C_{II} level)

Таблица 5. «Паспорт» дистонического паттерна ЦД пациентки Д., 37 лет

Table 5. *A dystonic pattern «passport» of a 37-year-old female patient V. with CD*

Паттерн	Мышцы	ЭМГ-активность	Диспорт, ЕД
Тортиколлис вправо	SCM sin.	++	150
	SC dex.	++	200
	S/s cerv.	+++	200
	et multifidii sin.	+++	100
Подъем лопатки справа	LS dex.	++	150

Примечание. SCM sin. — *m. sternocleidomastoideus sinister*; SC dex. — *m. splenius capitis dexter*; S/s cerv. et multifidii sin. — *m. semispinalis cervicis et multifidii sinistri*; LS dex. — *m. levator scapulae dexter*.

Пациентка В., 40 лет (табл. 4, рис. 4). Обратилась с жалобами на насильственный поворот головы и шеи влево, заболела около года назад. При осмотре диагностирован тортиколлис. TWSTRS – 39 баллов, угол поворота головы – 60–70°. Выполнена инъекция Диспорта в *m. sternocleidomastoideus sinister* и *m. splenius capitis dexter* – 150 и 300 ЕД соответственно, без инструментального контроля. На контрольном осмотре через 21 день диагностировано улучшение, но достигнуть среднего положения головы не удалось; угол поворота головы – около 30°. Анализ с использованием меток показал, среднее положение шеи. Сделан вывод о наличии дополнительного паттерна в виде тортикапута. Под контролем УЗИ в *m. obliquus capitis inferior sinister* введена ЭМГ-игла; получена дистоническая активность на «+++». Введено 120 ЕД Диспорта. На контрольном осмотре через 21 день зафиксировано среднее положение головы и шеи. Общая доза Диспорта – 570 ЕД. TWSTRS – 5 баллов, пациентка лечением удовлетворена.

120

is sinister; OCI sin. —

Пациентка Д., 37 лет (табл. 5).

Обратилась с жалобами на насильственный поворот головы и шеи вправо и наклон назад. При осмотре диагностирован правосторонний тортиколиз с элементами ретроколлеса и подъемом лопатки справа. TWSTRS — 36 баллов. Выполнены инъекции Диспорта в *mm. sternocleidomastoideus sinister, splenius capitis dexter et levator scapulae dexter* (200, 300 и 200 ЕД соответственно) под ЭМГ-контролем. На контрольном осмотре через 21 день диагностировано незначительное улучшение. Латероколлиз сохранился в значительной степени. TWSTRS — 26 баллов. Диагностический поиск с использованием двойного контроля выявил дистоническую активность «+++» в *mm. semispinalis cervicis et multifidi sinistri*. Во время следующего визита (через 12 нед) схема лечения была скорректирована. Общая доза Диспорта — 800 ЕД. На контрольном осмотре через 21 день зафиксировано среднее положение головы и шеи. TWSTRS — 5 баллов, абсолютная удовлетворенность лечением.

Обсуждение

Еще 5–6 лет назад никто не высказывал идеи о возможности системного использования УЗИ для навигации при лечении ЦД. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению дистонии, изданных в России в 2014 г., упомянуты только 12 мышц, участвующих в паттернах ЦД, и ЭМГ как единственный метод навигации инъекций БоНТ [28]. При этом уже в 2016 г. мы стали все активнее использовать УЗИ для верификации мышц и определяли до 18 мышц шеи. Тогда же начала складываться идея применения «двойного (ЭМГ- и УЗ-) контроля» инъекций [11, 21, 22, 29].

Не подлежит сомнению, что в настоящее время наметился и происходит переход на качественно новый уровень диагностики и лечения ЦД, связанный с осознанием необходимости комбинации методов УЗ- и ЭМГ-контроля. Об этом свидетельствуют активность нарабатываемых практик специалистов разных стран и появление первых независимых друг от друга публикаций [11, 17, 21, 22, 29–31], в которых упомянуто использование и УЗ-, и ЭМГ-контроля при лечении ЦД. Одними из первых являются работа S.K. Allison и I.R. Odderson 2016 г. [29], в которой описывается подход к лечению антеколлеса, и обзорная работа A. Castagna и A. Albanese 2019 г. [11]. В последующие 2 года вышли еще две работы: в 2020 г. — работа M. Farrell и соавт. [30], также посвященная лечению антеколлеса, а в 2021 г. — обзорная публикация G. Salazar и соавт. [31], в которой достаточно подробно с практической точки зрения разобраны возможности ЭМГ- и УЗ-навигации. Следует отметить, что предложенный в нашей работе алгоритм диагностики ЦД, вариант определения сравнительной активности мышц по интенсивности ЭМГ-сигнала и оформление индивидуального «паспорта ЦД» еще не встречались в литературе (рис. 5).

Хотя ЦД часто представляет собой терапевтическую проблему из-за сложности определения мышц, участвующих в аномальной позе, и имеются сообщения о побочных эффектах и неэффективности инъекций БоНТ, у таких пациентов не всегда используется инструментальное введение и часто отдается предпочтение безнавигационному ручному введению иглы, несмотря на доказанные лучшие результаты, полученные с использованием таких инструментов, как

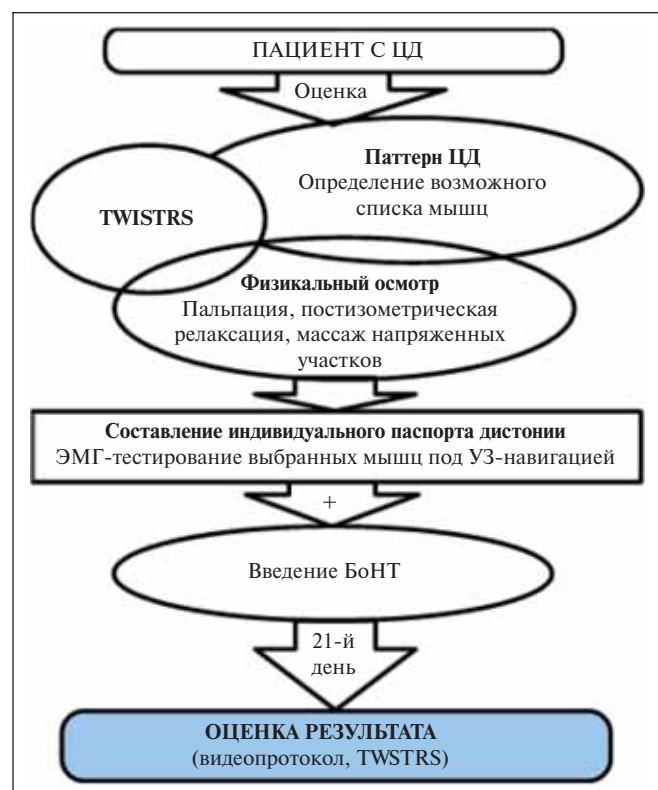


Рис. 5. Алгоритм диагностики ЦД
Fig. 5. CD diagnostic algorithm

ЭМГ и УЗИ, и в особенности при их комбинации [9, 11, 13–17, 22]. Точность инъекций БоНТ и, соответственно, эффективность явно снижаются, когда инструментальная навигация не используется, а побочные эффекты, очевидно, усиливаются, что отражено в большинстве публикаций [9, 11, 13–17, 22, 25–31]. В то время как УЗ-устройства технически совершенствуются каждый год и становятся все более доступными, степень использования УЗ-навигации в клинической практике ботулинотерапии ЦД все еще явно недостаточна. Повышение доступности и упрощение технических устройств (ЭМГ- и УЗ-приборов) должно повлиять и на облегчение обучения владению ими врачей, что скажется на повышении эффективности и переносимости терапии БоНТ у пациентов с ЦД. Исследования, посвященные доказательству преимуществ навигационного контроля, в особенности при использовании «двойного (ЭМГ- и УЗ-) контроля», все еще необходимы и могут помочь более активному внедрению этих методик.

В настоящее время на территории Российской Федерации для лечения ЦД зарегистрировано несколько препаратов ботулотоксина типа А. Наиболее часто используются абоботулотоксин А (Диспорт), онаботулотоксин А (Ботокс) и инкоботулотоксин А (Ксеомин). Выбор препарата Диспорт во всех представленных клинических случаях был связан с широкой доказательной базой (метаанализ наблюдательных исследований; n=920) в сфере лечения ЦД; в частности, отмечалось стойкое статистически значимое уменьшение числа баллов по TWISTRS: -12,9 (95% ДИ от -13,9 до -11,8) на 4-й неделе инъекционного цикла и -3,2 (95% ДИ от -3,8 до -2,7) в конце цикла. При этом средний срок до повторного лечения составил 14 нед [32].

Использование метода «двойного контроля», позволяя рассмотреть и проверить прицельно активность каждой мышцы, впервые со всей очевидностью показывает условность паттернов ЦД. При анализе приведенных нами клинических случаев заметно, что некоторые мышцы активны в разных паттернах, а некоторые паттерны возникают при сочетании действия нескольких нетипичных для этой клинической картины мышц. Очевидно, что по мере все большего использования этого диагностического алгоритма значимость соотнесения индивидуальной формы ЦД с конкретным паттерном будет снижаться.

Заключение

Комплексное использование УЗ- и ЭМГ-навигации (двойной контроль) при ЦД позволяет: выполнить предварительный анализ УЗ-картины мышц; верифицировать с помощью ЭМГ степень дистонической активности мышц; составить точную схему лечения; выполнить таргетное введение иглы в мышцу-мишень; контролировать и анализировать изменение мышцы в процессе лечения БоНТ и при динамическом наблюдении; использовать неинъекционную ЭМГ-иглу.

Предложенный алгоритм диагностики и лечения ЦД, включающий в себя метод «двойного (ЭМГ- и УЗ-) навигационного контроля» с определением сравнительной активности мышц по интенсивности ЭМГ-сигнала и оформление индивидуального «паспорта» ЦД, позволяет повысить эффективность лечения, оптимизировать затраты на препараты БоНТ и диагностическое оборудование (инъекционную ЭМГ-иглу).

1. Залялова ЗА. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3):85-9. [Zalialova ZA. Current classifications of dystonies, treatment strategy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(3):85-9 (In Russ.)].
2. Comella C, Bhatia K. An international survey of patients with cervical dystonia. *J Neurol*. 2015;262(4):837-48. doi: 10.1007/s00415-014-7586-2. Epub 2015 Jan 22.
3. Albanese A, Asmus F, Bhatia K, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
4. Тимербаяева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии. Москва; 2014. [Timerbayeva SL, editor. *Azbuka botulinoterapii* [The alphabet of botulinum therapy]. Moscow; 2014 (In Russ.)].
5. Sethi K, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. *J Med Econom*. 2012;15(3):419-23. doi: 10.3111/13696998.2011.653726. Epub 2012 Jan 18.
6. Иволгин АФ, Авсейцева ТЮ. Цервикальная дистония: пути повышения эффективности ботулинотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):137-43. doi: 10.17116/jnevro2020120061137 [Ivolgin AF, Avseitseva TYu. Cervical dystonia: ways to improve the effectiveness of botulinum therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):137-43. doi: 10.17116/jnevro2020120061137 (In Russ.)].
7. Залялова ЗА, Юсупова ЭР. Возможности восстановительной медицины при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-103-108 [Zalialova ZA, Iusupova ER. Rehabilitation approaches in cervical dystonia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-103-108 (In Russ.)].
8. Reichel G, Stenner A, Jahn A. The Phenomenology of Cervical Dystonia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009 May;77(5):272-7. doi: 10.1055/s-0028-1109416. Epub 2009 May 5.
9. Schnitzler A, Roche N, Denormandie P, et al. Manual Needle Placement: Accuracy of Botulinum Toxin A Injections. *Muscle Nerve*. 2012 Oct;46(4):531-4. doi: 10.1002/mus.23410
10. Santamato A, Micello MF, Panza F, et al. Can Botulinum Toxin Type A Injection Technique Influence the Clinical Outcome of Patients with Post-Stroke Upper Limb Spasticity? A Randomized Controlled Trial Comparing Manual Needle Placement and Ultrasound-Guided Injection Techniques. *J Neurol Sci*. 2014 Dec 15;347(1-2):39-43. doi: 10.1016/j.jns.2014.09.016. Epub 2014 Sep 19.
11. Castagna A, Albanese A. Management of cervical dystonia with botulinum neurotoxins and EMG/ultrasound guidance. *Neurol Clin Pract*. 2019 Feb;9(1):64-73. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000568
12. O'Brien CF. Injection Techniques for Botulinum Toxin Using Electromyography and Electrical Stimulation. *Muscle Nerve*. 1997;6:S176-80. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(1997)6<+176::AID-MUS12>3.0.CO;2-4
13. Lee LH, Chang WN, Chang CT. The Finding and Evaluation of EMG-Guided BOTOX Injection in Cervical Dystonia. *Acta Neurol Taiwan*. 2004 Jun;13(2):71-6.
14. Werdelin L, Dalager T, Fuglsang-Frederiksen A, et al. The Utility of EMG Interference Pattern Analysis in Botulinum Toxin Treatment of Torticollis: A Randomised, Controlled and Blinded Study. *Clin Neurophysiol*. 2011 Nov;122(11):2305-9. doi: 10.1016/j.clinph.2011.04.012. Epub 2011 Jun 1.
15. Gelb DJ, Yoshimura DM, Olney RK, et al. Change in Pattern of Muscle Activity Following Botulinum Toxin Injections for Torticollis. *Ann Neurol*. 1991 Apr;29(4):370-6. doi: 10.1002/ana.410290407
16. Picelli A, Roncari L, Baldessarelli S, et al. Accuracy of Botulinum Toxin Type A Injection into the Forearm Muscles of Chronic Stroke Patients with Spastic Flexed Wrist and Clenched Fist: Manual Needle Placement Evaluated Using Ultrasonography. *J Rehabil Med*. 2014 Nov;46(10):1042-5. doi: 10.2340/16501977-1871
17. Ko YD, Yun SI, Ryoo D, et al. Accuracy of Ultrasound-Guided and Non-Guided Botulinum Toxin Injection into Neck Muscles Involved in Cervical Dystonia: A Cadaveric Study. *Ann Rehabil Med*. 2020 Oct;44(5):370-7. doi: 10.5535/arm.19211. Epub 2020 Sep 28.
18. Picelli A, Bonetti P, Fontana C, et al. Accuracy of Botulinum Toxin Type A Injection into the Gastrocnemius Muscle of Adults with Spastic Equinus: Manual Needle Placement and Electrical Stimulation Guidance Compared Using Ultrasonography. *J Rehabil Med*. 2012 May;44(5):450-2. doi: 10.2340/16501977-0970
19. Stenner A, Reiche G. A New Classification of Cervical Dystonia for Botulinum Toxin Therapy: The Col Cap Concept. *Movement Disord*. 2015;357:e288. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.1006
20. Tsui JK. Cervical Dystonia. In: Tsui JK, Calne D, editors. *Handbook of Dystonia*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1995. P. 115-27.
21. Walter U, Dressler D. Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Injections in Neurology: Technique, Indications and Future Perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2014 Aug;14(8):923-36. doi: 10.1586/14737175.2014.936387. Epub 2014 Jul 21.
22. Коваленко АП, Мисиков ВК. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Спастика. Диагностика и лечение: Методическое руководство. Москва — Санкт-Петербург; 2020. 264 с. ISBN 978-5-9909968-0-9 [Kovalenko AP, Misikov VK. *Atlas ul'trazvukovoy 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.)].
23. Reimers K, Reimers CD, Wagner S, et al. Skeletal Muscle Sonography: A Correlative Study of Echogenicity and Morphology. *J Ultrasound Med*. 1993 Feb;12(2):73-7. doi: 10.7863/jum.1993.12.2.73
24. Pillen S, Tak RO, Zwartz MJ, et al. Skeletal Muscle Ultrasound: Correlation between Fibrous Tissue and Echo Intensity. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Mar;35(3):443-6. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.016. Epub 2008 Dec 10.
25. Reimers CD, Schlotter B, Eicke BM, Witt TN. Calf Enlargement in Neuromuscular Diseases: A Quantitative Ultrasound Study in 350 Patients and Review of the Literature. *J Neurol Sci*. 1996 Nov;143(1-2):46-56. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00037-8
26. Franchi MV, Longo S, Mallinson J, et al. Muscle Thickness Correlates to Muscle Cross-Sectional Area in the Assessment of Strength Training-Induced Hypertrophy. *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Mar;28(3):846-53. doi: 10.1111/sms.12961. Epub 2017 Sep 21.
27. Watanabe Y, Yamada Y, Fukumoto Y, et al. Echo Intensity Obtained from Ultrasonography Images Reflecting Muscle Strength in Elderly Men. *Clin Interv Aging*. 2013;8:993-8. doi: 10.2147/CIA.S47263. Epub 2013 Jul 25.
28. Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии. Утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов 17.06.2014 г. Москва; 2014. 26 с. [Gusev EI, Gekht AB, editors. *Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu distonii. Utverzhdeny resheniyem Prezidiuma Vserossiyskogo obshchestva nevrologov 17.06.2014 g.* [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of dystonia. Approved by the decision of the Presidium of the All-Russian Society of Neurologists on June 17, 2014]. Moscow; 2014. 26 p. (In Russ.)].

29. Allison SK, Odderson IR. Ultrasound and Electromyography Guidance for Injection of the Longus Colli With Botulinum Toxin for the Treatment of Cervical Dystonia. *Ultrasound Q*. 2016 Sep;32(3):302-6. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000226
30. Farrell M, Karp BI, Kassavetis P, et al. Alter Management of Anterocapitis and Anterocollis: A Novel Ultrasound Guided Approach Combined with Electromyography for Botulinum Toxin Injection of Longus Colli and Longus Capitis. *Toxins*. 2020 Sep 30;12(10):626. doi: 10.3390/toxins12100626
31. Salazar G, Ferreiro S, Fragoso M, et al. Ultrasound and Electromyography as Guidance Tools for the Botulinum Toxin Therapy in Cervical Dystonia. *J Behav Brain Sci*. 2021 Feb;11(2):49-57. doi: 10.4236/jbbs.2021.112004
32. Trosch RM, Misra VP, Maisonnobe P, Om S. Impact of abobotulinumtoxinA on the clinical features of cervical dystonia in routine practice. *Clin Park Relat Disord*. 2020 Jun 15;3:100063. doi: 10.1016/j.prdoa.2020.100063. eCollection 2020.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.08.2021/30.09.2021/08.10.2021

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.

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

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Иволгин А.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-8849-680X>

Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера

Локшина А.Б., Гришина Д.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, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым частым дегенеративным заболеванием головного мозга, в основе которого лежит церебральный амилоидоз. Некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) — эмоциональные, поведенческие нарушения, а также психотические симптомы. ННПР встречаются при этом заболевании практически всегда, сопровождают нарушения когнитивных функций и выявляются на всех стадиях развития болезни — от доклинической до стадии тяжелой деменции. На примере клинического наблюдения пациентки с легкой деменцией при БА показаны стабилизация когнитивного дефекта в течение одного года и уменьшение выраженности эмоциональных и поведенческих расстройств на фоне приема препарата акатинол мемантин. Рассмотрены показания и противопоказания к приему антипсихотических препаратов при этом заболевании, вопросы терапии ННПР при БА, которая включает в себя как немедикаментозные, так и лекарственные методы. Точный анализ ННПР позволяет прогнозировать течение заболевания, оптимизировать лечение и тем самым улучшить качество жизни пациента, а также его родственников и ухаживающих лиц.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; некогнитивные нервно-психические расстройства; деменция; акатинол мемантин; бензодиазепины; антипсихотические препараты.

Контакты: Анастасия Борисовна Локшина; aloksh@mail.ru

Для ссылки: Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):132–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138

Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease

Lokshina A.B., Grishina D.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institut of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease, which is caused by cerebral amyloidosis. Noncognitive neuropsychiatric disorders (NCNPDs) include emotional, behavioral disorders, as well as psychotic symptoms. NCNPDs are almost an obligatory manifestation of this disease, accompany cognitive impairment and are detected at all stages of the disease — from preclinical to the severe dementia stage. As an example, we present a case report of a female patient with mild dementia in AD in whom Akatinol memantine administration resulted in the stabilization of a cognitive defect within one year and a decrease in the severity of emotional and behavioral disorders. The article discusses the indications and contraindications for antipsychotic administration in this disease, NCNPDs treatment in AD, which includes nonpharmacological and pharmacological methods. Accurate analysis of NCNPDs allows to predict the disease course, optimize the treatment, and thereby improve the quality of life of the patient and his relatives and caregivers.

Keywords: Alzheimer's disease; cognitive impairment; noncognitive neuropsychiatric disorders; dementia; akatinol memantine; benzodiazepines; antipsychotic drugs.

Contact: Anastasiya Borisovna Lokshina; aloksh@mail.ru

For reference: Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):132–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым частым дегенеративным заболеванием головного мозга, патогенез которого связывают с церебральным амилоидозом [1–4]. БА страдают около 13% людей старше 65 лет в развитых странах, где она занимает 5-е место среди причин смерти у пациентов этой возрастной группы. Согласно мировым тенденциям, в ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа этих больных в 3–4 раза — до 114 млн человек в 2050 г. [4]. В нашей стране БА редко диагностируется, что приво-

дит к несвоевременному и неадекватному лечению пациентов [2, 3].

Клиническая стадия БА характеризуется прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций (КФ), что приводит к трудностям в повседневной жизни и постепенной утрате независимости и самостоятельности. Для БА характерны некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) — эмоциональные, поведенческие нарушения, а также психотические симптомы.

ННПР негативно влияют на качество жизни не только пациентов, но и их родственников и ухаживающих лиц и часто воспринимаются как более обременительные, чем когнитивные проявления болезни [5–8]. Часто они служат основной причиной обращения к врачу и увеличивают вероятность госпитализации пациента в учреждения длительного ухода, что существенно увеличивает затраты на его содержание [9].

ННПР выявляются на всех стадиях БА (в соответствии с критериями Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциации США 2011 г.), от доклинической (бессимптомной) до тяжелой деменции [10–13]. Наличие одного или нескольких клинически значимых симптомов по данным нейропсихиатрического опросника (НПО) было выявлено у 50% пациентов на доклинической и продромальной (стадия умеренного когнитивного нарушения — УКН) стадии БА и почти в 70% случаев на стадии деменции.

У всех пациентов были обнаружены биомаркеры церебрального амилоидоза в цереброспинальной жидкости или по данным позитронно-эмиссионной томографии [6].

Частота встречаемости отдельных ННПР при БА не одинакова по данным различных исследований, что объясняется разными методологическими подходами к их изучению, а также индивидуальной изменчивостью ННПР в течение заболевания. На додементной стадии чаще обнаруживаются эмоциональные расстройства (тревога, депрессия), раздражительность и нарушение сна, что можно объяснить психологической реакцией на начальное снижение КФ [6, 8, 14, 15]. М. Моган и соавт. [16] провели исследование ННПР в популяции больных с легкой деменцией при БА. Была выявлена неравномерная представленность ННПР, что позволило авторам выделить три различные группы пациентов: первая — с низкой представленностью ННПР, вторая — с высокой частотой и выраженностью депрессивных и тревожных симптомов и третья — с преобладанием ажитации/агрессии. В метаанализе Q.F. Zhao и соавт. [7] проанализированы данные 48 публикаций по частоте встречаемости отдельных ННПР при БА. С помощью НПО обнаружено, что наиболее частыми ННПР являются апатия (49%), депрессия (42%), агрессия (40%), тревога и расстройства сна (39%). Менее распространенными ННПР были раздражительность (36%), расстройство аппетита (34%), аномальная двигательная активность (32%), бред (31%), расторможенность (17%) и галлюцинации (16%). Реже встречалась эйфория (7%). Для всех стадий БА характерно наличие апатии, раздражительности и депрессии [6]. Распространенность и тяжесть ННПР возрастают с прогрессированием деменции. Психотические симптомы, агрессия, аномальная двигательная активность при тяжелой БА наблюдаются с наибольшей частотой [6, 15]. В большинстве популяционных исследований показана связь между распространенностью и выраженностью ННПР при БА и тяжестью когнитивного дефекта [8, 15, 17, 18]. В то же время в лонгитудинальном исследовании W.S. Eikelboom и соавт. [6], в котором пациенты с разными стадиями БА наблюдались в среднем 1,7 года, такой связи отмечено не было. При оценке связи ННПР с отдельными КФ наиболее достоверные корреляции были обнаружены с показателями управляющих функций, что может указывать на общие нейробиологические механизмы, участвующие в патогенезе данных расстройств [8, 19].

В основе развития ННПР при БА лежат функциональные, нейрохимические и структурные изменения головного мозга, происходящие на фоне его прогрессирующего нейродегенеративного поражения, а также индивидуальные особенности пациента (преморбидные черты личности, интеркуррентные заболевания, болевые синдромы, нарушения сна), ухаживающего лица (стресс, депрессия, недостаточность знаний о деменции, трудности взаимодействия с больным) и факторы окружающей среды (небезопасная обстановка, выключение пациента из бытовой «рутины»). Потеря способности выражать потребности или цели вероятно приводит к тому, что пациент с БА демонстрирует их с помощью различных форм поведения. Любое изменение привычной для пациента обстановки или появление новых лиц в его окружении являются значительными стрессогенными событиями, которые могут привести к дебюту или усугублению психопатологической симптоматики [20].

В последние годы исследования с применением современных методов нейровизуализации и биомаркеров расширили понимание некоторых ННПР при БА. Так, наиболее распространенное ННПР при БА — апатию — связывают с поражением передней поясной извилины и медиальных отделов лобной коры. При сопоставлении клинических данных и показателей позитронно-эмиссионной томографии обнаруживается корреляция тяжести апатии с количеством амилоидных бляшек в лобной коре. По данным иммунохимического анализа цереброспинальной жидкости, тяжесть апатии при БА была связана с более высокими уровнями общего и фосфорилированного тау-протеина, а не с уровнем бета-амилоидного пептида длиной 42 аминокислотных остатка (A β 42); это служит подтверждением высокой вероятности того, что синдром апатии при БА обусловлен основным нейродегенеративным процессом [8, 19].

У пациентов с БА и депрессией обнаружены атрофия и гипометаболизм в префронтальной коре, а также в левой височной доле. Наличие депрессии также было связано с накоплением бета-амилоидного пептида в лобной доле у пациентов с БА на стадии УКН. Кроме того, выявлена связь депрессии с изменениями белого вещества лобной, височной и теменной долей [8, 19].

Психомоторное возбуждение (ажитация, агрессия) может представлять непосредственную угрозу как для самого пациента, так и для ухаживающих за ним лиц. Возбуждение связано с ключевым патогенетическим механизмом БА — накоплением A β 42, общего и фосфорилированного тау-протеина, что позволяет рассматривать его как независимый маркер степени тяжести и прогрессирования заболевания. К субстратам возбуждения и агрессии можно отнести лобную кору и поясную извилину, кроме того, показана вовлеченность островковой доли, миндалин и гиппокампа. Помимо этого в патогенезе психомоторного возбуждения рассматривают дисбаланс холинергической, дофаминергической, а также глутаматергической системы. Возникновение ажитации при БА тесно взаимосвязано с лобной дисфункцией и даже может быть манифестным признаком ее возникновения [8, 19, 21].

Бредовые расстройства при БА, по данным структурной и функциональной нейровизуализации, связаны с атрофией, гипоперфузией и гипометаболизмом в коре лобных долей, правой височной доле и правом гиппокампе. Развитие зрительных галлюцинаций ассоциировано в основном с атрофией белого вещества в затылочной доле [8].

Оценка ННПР проводится во время беседы с пациентом и его ближайшими родственниками, сбора жалоб и анамнеза. Следует задавать направленные вопросы, а для количественной оценки использовать различные психометрические шкалы. Наиболее часто в клинической практике используются следующие шкалы: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Корнельская шкала депрессии при деменции (Cornell Scale for Depression in Dementia, CSDD), шкала апатии и др. [22]. Для оценки всего спектра психопатологических синдромов предпочтительнее использовать НПО. С его помощью можно оценить частоту и выраженность 12 основных клинических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение, депрессия, тревога, апатия, раздражительность, эйфория, расторможенность, аномальная двигательная активность, нарушение пищевого поведения и нарушение сна. При этом симптом считается клинически значимым, если его оценка соответствует 4 баллам и более [23].

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее диагностику и ведение пациентки с БА и ННПР.

Пациентка М., 70 лет, обратилась на специализированный амбулаторный прием в сопровождении дочери с жалобами на прогрессирующее снижение памяти на недавние события в течение последних трех лет. Стала часто задавать родственникам одни и те же вопросы в непродолжительные периоды времени, все тщательно записывать, чтобы не забыть. Перестала читать книги, так как быстро забывает содержание прочитанного фрагмента. Стала значительно меньше готовить из-за невозможности вспомнить рецепты любимых блюд. В течение последнего года полностью избегает поездок в другие районы города и на метро, путается в датах. Иногда возникают трудности при подборе нужного слова в разговоре. Все домашние дела стала выполнять медленнее, повысилась утомляемость от повседневной деятельности. С этими жалобами пациентка неоднократно обращалась в поликлинику по месту жительства к терапевту и неврологу. Был поставлен диагноз «хроническая ишемия головного мозга», получала курсовую терапию вазоактивными и метаболическими препаратами без существенного эффекта с постепенным нарастанием мнестических расстройств. Нейропсихологическое обследование не проводилось. В течение последних 6 мес дочь пациентки стала отмечать не свойственные больной ранее изменения в поведении. Появились резкие перемены настроения, стала раздражительной по отношению к внукам, часто вступает в ссоры с ними, «срывается по пустякам». Иногда без причины хлопает дверьми и позволяет себе необоснованные резкие высказывания.

Пациентка имеет высшее образование, по специальности — учитель математики, в настоящее время на пенсии. Вдова, проживает с дочерью и двумя внуками. Травм, операций, инфекционных заболеваний не было. Профессиональных вредностей не имела. Аллергологический анамнез неотягощен. Вредные привычки отрицает. В течение 15 лет имеет артериальную гипертензию (до 160/100 мм рт. ст.), постоянно принимает антигипертензивные препараты. Около двух лет назад при проведении электрокардиографии (ЭКГ) обнаружена атриовентрикулярная блокада 2-й степени. У бабушки пациентки отмечались выраженные нарушения памяти в возрасте старше 80 лет.

При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, умеренно дезориентирована во времени (не может назвать чис-

ло и день недели), частично в месте (не называет клинику). Пациентка повышенного питания, масса тела 82 кг при росте 170 см. Артериальное давление — 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 62 в 1 мин, частота дыхания — 16 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Физиологические отправления в норме. При неврологическом осмотре, за исключением когнитивных нарушений (КН), изменений не обнаружено. Отмечены сниженный фон настроения и легкая тревожность.

В нейропсихологическом статусе на первый план выходит выраженный дефект эпизодической памяти. В тесте на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — девять слов (самостоятельно названо пять слов, четыре слова — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — четыре слова (самостоятельно названо два слова, два слова — с подсказкой), при выполнении теста отмечается семь посторонних влечений (в норме посторонних влечений не отмечается). Семантические подсказки полностью не эффективны, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. При выполнении Бостонского теста называния потребовалось 10 фонематических подсказок, что указывает на наличие амнестической дисфазии (нарушение номинативной функции речи). Выявлена умеренная конструктивная диспраксия — результат теста рисования часов составил 6 баллов (нет стрелок на циферблате). Гнозис не нарушен. Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе. Тест соединения цифр, часть А — 92 с, тест соединения цифр и букв, часть Б — 145 с, что выходит за допустимые для возраста нормативы. Обращенную речь пациентка понимает полностью, собственная речь беглая, плавная, грамматически правильная, обеднена существительными. В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала шесть слов (при норме >15), в тесте латеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 10 слов (при норме >12). Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (15 баллов из 18 по результату Батареи тестов для оценки лобной дисфункции). В пробе «кулак — ребро — ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Траектория пословиц и поговорок правильная. Счет сохранен. Чтение и письмо не нарушены. Общая тяжесть КН по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составила 23 из 30 баллов. Результаты оценки эмоциональной сферы по формальным шкалам указывали на отсутствие клинически значимых тревоги и депрессии: по CSDD — 6 баллов (клинически значимой депрессии соответствует результат ≥8 баллов), по HADS — 8 баллов (субклиническая тревога/депрессия). По НПО пациентка набрала 18 баллов из 144: клинически значимыми были: возбуждение/агрессия — 4 балла, раздражительность/эмоциональная лабильность — 8 баллов; тревога и депрессия — по 3 балла (клинически не значимые). Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования, ведущими являются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций по «гиппокампальному типу» в сочетании с умеренными расстройствами зрительно-пространственных функций, амнестической дисфазией и умеренно выраженными нарушениями управляющих лобных функций. Степень когнитивного дефекта соответствует легкой деменции, так как КН привели к социальной и бытовой дезадаптации — пациентка не способна ориентироваться за пределами своего микрорайона, испытывает некоторые ограничения в выполнении повседневных дел.

Дополнительные методы исследования: в общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов

щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витаминов В₁₂) изменений не обнаружено. ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений — 60 в 1 мин, атрио-вентрикулярная блокада 2-й степени, гипертрофия левого желудочка. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий головы со стенозированием устья правой внутренней сонной артерии на 30% и левой на 20%. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, на корональных срезах T2-взвешенных изображений выявляются атрофические изменения, наиболее выраженные в области височных долей и гиппокампов (см. рисунок).

Таким образом, данные анамнеза, нейропсихологического обследования и нейровизуализационные изменения позволили диагностировать возможную БА с поздним началом. Ухудшали состояние пациентки и ее родственников раздражительность, возбуждение и субклинически выраженные тревога и депрессия. Пациентке даны рекомендации по регулярной физической активности, когнитивному тренингу, включающие упражнения на логику, зрительно-пространственные функции, память и речь. Учитывая наличие у пациентки атриовентрикулярной блокады 2-й степени, было рекомендовано начать лечение антагонистами NMDA-рецепторов в качестве базовой симптоматической терапии. Пациентке назначен акатинол мемантин с повышением дозы по стандартной схеме до 20 мг/сут.

Во время повторных консультаций, через 6 и 12 мес, пациентка сообщила о положительной динамике: повысилась толерантность к умственным нагрузкам. Со слов родственников, эмоциональное состояние улучшилось: стала менее тревожна и раздражительна. Агрессию по отношению к внукам не проявляет. По данным нейропсихологического обследования отмечается незначительное увеличение количества слов при отсроченном воспроизведении в тесте на память «12 слов»: через 6 мес — шесть слов (три слова самостоятельно, три — с подсказкой), через 12 мес — пять слов (два слова самостоятельно, два — с подсказкой), уменьшилось количество посторонних влечений. Практика, гнозис, речь — без существенных изменений. По КШОПС пациентка набрала 24 и 25 баллов (через 6 и 12 мес соответственно). HADS: депрессия — 6 баллов (норма), тревога — 7 баллов (норма). По НПО пациентка набрала 10 баллов из 144 (все показатели клинически не значимые). Рекомендовано продолжить терапию акатинолом мемантином в суточной дозе 20 мг.

Обсуждение

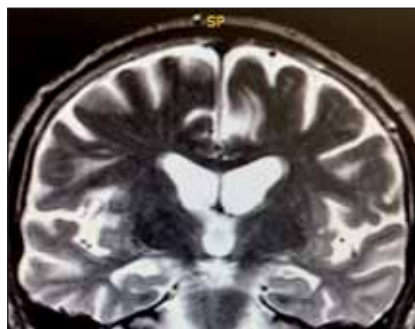
В представленном клиническом наблюдении возможной БА с поздним началом, диагностированной на стадии легкой деменции, на фоне проводимой терапии удалось добиться стабилизации состояния КФ, уменьшить выраженность эмоциональных расстройств и агрессии. Важно отметить, что положительной динамики в отношении ННПР удалось достичь без дополнительного назначения антипсихотических препаратов на фоне базовой симптоматической терапии БА.

У нашей пациентки отмечались психомоторное возбуждение и агрес-

сия, что могло представлять непосредственную угрозу как для нее самой, так и для членов семьи. Данные нарушения могут быть связаны со степенью тяжести КН, являться предиктором неблагоприятного течения заболевания и его исхода. Согласно данным литературы, наиболее четкая связь прослеживается между выраженностью деменции и тяжестью психомоторного возбуждения и вербальной агрессии [24].

Надо отметить, что пациенты с БА крайне редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, в то время как данный метод воздействия представляется чрезвычайно важным и во многих международных рекомендациях рассматривается в качестве средства лечения первой линии [3, 24, 25]. Изменение поведения пациента, его настроения, возбуждение и агрессия зачастую бывают спровоцированы внешними факторами: некорректным общением с больным, проявлением интеркуррентных заболеваний либо другими потенциально устранимыми причинами, на которые важно и нужно воздействовать. Так, шумное помещение, громкая музыка, яркие краски в окружающей обстановке могут спровоцировать возбуждение и агрессию пациента. Большое значение имеет обучение родственников и лиц, ухаживающих за пациентом с БА, что позволяет наладить оптимальные взаимоотношения между ними; также рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи, способствовать общению с родственниками, друзьями, соседями. Ведущими направлениями в ведении пациентов с КН и ННПР при БА являются когнитивный тренинг, когнитивная стимуляция и когнитивная реабилитация. При этом могут применяться методы влияния на утраченные или сниженные КФ посредством воздействия на более сохраненные (например, запоминание слов при помощи зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с мелкой моторикой рук для улучшения памяти и речи). Расширенное нейропсихологическое исследование позволит выявить относительно сохраненные КФ и в дальнейшем опираться на них при работе с пациентом [3, 25].

Серьезной ошибкой в ведении пациентов с БА и ННПР является чрезмерное назначение им антипсихотиков и седативных средств, нередко, к сожалению, до или даже вместо базисной симптоматической терапии деменции, что сопровождается большим риском нежелательных явлений. Длительное наблюдение за пациентами с БА, принимающими антипсихотические препараты, выявляет у них повышенный риск смертельного исхода, развития экстрапирамидных нарушений (включая злокачественный нейролептический синдром), кардиоваскулярных нарушений (инфарктов и инсультов), удлинение интервала Q—T на ЭКГ, усугубление постуральных нарушений с частыми падениями, а также выраженный седативный эффект, что нарушает мобильность пациента, затрудняет уход за ним и приводит к еще большему снижению повседневной активности и быстрому прогрессированию КН [3, 24, 26—29]. В метаанализе 15 рандоми-



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки М.: T2-взвешенное изображение, корональный срез через область гиппокампов
Magnetic resonance imaging of the female patient's M. brain: T2-weighted image, coronal section through the hippocampus regions

зированных исследований, направленных на изучение влияния атипичных нейролептиков и включавших более 5 тыс. пациентов с деменцией, показаны положительный эффект арипипразола и рисперидона и отсутствие какого-либо эффекта оланзапина. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии кветиапина, однако результаты его исследования плохо систематизированы, что не позволило включить их в анализ [20, 24]. Но, несмотря на относительно доказанную эффективность использования нейролептиков для купирования поведенческих и психотических нарушений при деменции, наибольшие проблемы возникают при оценке их безопасности. Это обуславливает нежелательность применения данной группы препаратов у пожилых людей вообще и у пациентов с БА в частности, причем следует отметить, что, несмотря на более благоприятный профиль безопасности, исходно заявленный у атипичных нейролептиков, риск сердечно-сосудистых осложнений вследствие их применения оказался даже выше, чем при использовании типичных антипсихотиков [24].

Также чрезвычайно опасным для пациентов с БА является назначение бензодиазепинов (особенно феназепама) для коррекции ННПР (в том числе нарушений сна). Данные препараты оказывают достоверно негативное влияние на течение заболевания, вызывают неуклонное прогрессирование КН, привыкание, лекарственную зависимость, синдром отмены, дневную сонливость (что, в свою очередь, повышает риск инфаркта и инсульта) и другие серьезные побочные эффекты. Поэтому для лечения нарушений сна у пациентов с БА целесообразно использовать методики гигиены сна, когнитивно-поведенческую терапию и препараты мелатонина, не оказывающие негативного влияния на КФ [3, 28].

Лекарственная терапия ННПР при БА включает препараты двух фармакотерапевтических групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ; донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин и его аналоги). Данные препараты в различных исследованиях у пациентов с БА и другими формами деменции способствовали изменению траектории когнитивного снижения, а также противодействовали развитию сопутствующих поведенческих и психических нарушений. Применение данных препаратов для коррекции возбуждения может способствовать не только ослаблению возникающего возбуждения и других ННПР (как в случае с нашей пациенткой, когда применение мемантина позволило ослабить проявления ажитации, агрессии, раздражительности), но и предупреждению развития данных симптомов. Если присоединение данных нарушений происходит на фоне приема базисных антидементных средств, то следует рассмотреть возможность повысить их дозу, перейти от монотерапии к комбинированной терапии (например, сочетание ИХЭ и мемантина) и лишь затем решать вопрос о добавлении к терапии средств чисто симптоматического действия (например, атипичный нейролептик в минимально эффективной дозе или антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) [3, 24, 29].

Биологические механизмы, связывающие когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов с БА, до сих пор остаются предметом обсуждения. Благодаря достижениям молекулярной биологии представления о функционировании глутаматергической системы значительно расширились. Обнаружено, что при БА содержание глутаматных

рецепторов в гиппокампе существенно снижено, причем степень снижения коррелирует с тяжестью деменции. Доказаны нейротоксические свойства глутамата (явление эксайтотоксичности). Один из препаратов для базисной симптоматической терапии БА — мемантин (Акатинол мемантин®, Merz Pharma, Германия), который представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Глутамат является возбуждающим медиатором, выброс которого увеличивает энергозатраты постсинаптического нейрона. При нейродегенеративных заболеваниях эксайтотоксичность, связанная с избыточной стимуляцией NMDA-глутаматных рецепторов, приводит к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, затрудняя процессы обучения, а также к истощению энергетических ресурсов клетки, повреждению и гибели нейронов. Согласно данным литературы, дисфункция лобных долей и наличие нейрофибриллярных клубочков в коре лобных долей и поясной извилины связаны с возникновением таких поведенческих расстройств у пациентов с БА, как возбуждение и агрессия [19, 21, 30–33]. Предполагается, что положительный эффект мемантина в отношении поведенческих расстройств при БА связан с коррекцией нарушений глутаматергической нейротрансмиссии в этих областях. При БА избыточно фосфорилированный тау-протеин образует нейрофибриллярные клубочки, повышенное содержание которых в коре лобных долей и поясной извилины коррелирует с возбуждением, агрессией по НПО у больных БА [32, 33]. Считается, что мемантин уменьшает симптомы возбуждения и агрессии за счет снижения образования нейрофибриллярных клубочков в нейронах посредством воздействия на фосфорилирование тау-протеина.

Ретроспективный анализ исследования В. Reisberg и соавт. [34] отдельных симптомов по НПО выявил значительные преимущества терапии мемантином по сравнению с плацебо на момент окончания исследования по таким симптомам, как бредовые расстройства и возбуждение/агрессия. В другом исследовании [35], где применялась комбинированная терапия мемантином и донепезилом, отмечена значимая редукция симптомов агрессии, раздражительности и нарушений пищевого поведения у больных БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Положительное влияние комбинированной терапии на возбуждение/агрессию проявлялось либо в виде уменьшения симптомов в начале лечения, либо в виде задержки появления этих симптомов у пациентов без таковых до начала терапии. Данные метаанализа S. Gauthier и соавт. [36] показали, что мемантин эффективен в отношении лечения и профилактики поведенческих симптомов при БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. Значимое улучшение наблюдалось по таким симптомам, как бредовые расстройства и возбуждение/агрессия. В 2017 г. Т. Kishi и соавт. опубликовали результаты метаанализа эффективности и переносимости мемантина [37, 38]. В метаанализ были включены результаты 30 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований мемантина при БА. Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 7567. Одиннадцать исследований (n=3298) были посвящены сравнению мемантина и плацебо, 17 исследований — сравнению комбинированного применения мемантина и ИХЭ с монотерапией ИХЭ (n=4175). Мемантин продемонстрировал значительный клинический эффект как в виде монотерапии по сравнению с плацебо,

так и при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией только ИХЭ. На фоне применения мемантина была показана положительная динамика когнитивных и поведенческих нарушений, а также улучшение качества жизни пациентов и уменьшение времени, необходимого на уход за ними. Мемантин оказал значительное положительное влияние на возбуждение/агрессию, расторможенность, а также галлюцинации и раздражительность / эмоциональную лабильность. Проведенный метаанализ, кроме того, показал, что пациенты с БА значимо реже демонстрируют побочные эффекты на фоне терапии мемантином, а также реже прекращают лечение. По данным метаанализа, посвященного лабораторным исследованиям нейропротективного и антиамилоидного действия мемантина при БА, показано, что мемантин, предположительно, может воздействовать на несколько звеньев патогенеза БА. Наряду со снижением скорости отложения интрацеребрального амилоида и уменьше-

нием уровня бета-секретазы были отмечены повышение концентрации мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF), снижение параметров, отражающих окислительный стресс, а также показателей микроглиальной реакции и иммунного воспаления [39].

Заключение

Таким образом, для улучшения качества жизни пациентов с БА и их родственников представляется чрезвычайно важной коррекция не только КН, но и ННПР. Для этого целесообразно использовать нефармакологические методы коррекции, а также препараты для базисной терапии деменции, в том числе может быть рекомендован акатинол мемантин. Антипсихотические средства нужно использовать с осторожностью и только у пациентов с низким риском осложнений и/или в тех случаях, когда другие методы терапии неэффективны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 24.02.2021). [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demensii: Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. Guidance for doctors]. Moscow: Medpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 24.02.2021) (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 [Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
- 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001
- Germain S, Adam S, Olivier C, et al. Does cognitive impairment influence burden in caregivers of patients with Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):105-14. doi: 10.3233/JAD-2009-1016
- Eikelboom WS, van den Berg E, Singleton EH, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum: Cross-sectional and Longitudinal Associations. *Neurology*. 2021 Sep 28;97(13):e1276-e1287. doi: 10.1212/WNL.0000000000012598. Epub 2021 Aug 19.
- Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:264-71. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.069. Epub 2015 Oct 24.
- Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and -specific lesion patterns. *Mol Neurodegener*. 2021 Jun 7;16(1):38. doi: 10.1186/s13024-021-00456-1
- Murman DL, Chen Q, Powell MC, et al. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1721-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000036904.73393.e4
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
- Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
- Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):115-26. doi: 10.1159/000112509. Epub 2007 Dec 14.
- Wiels WA, Wittens MMJ, Zeeuw D, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to AD: Relation With Disease Stage and Cognitive Deficits. *Front Psychiatry*. 2021 Aug 17;12:707580. doi: 10.3389/fpsy.2021.707580. eCollection 2021.
- Moran M, Walsh C, Lynch A, et al. Syndromes of behavioural and psychological symptoms in mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Apr;19(4):359-64. doi: 10.1002/gps.1091
- Defrancesco M, Marksteiner J, Kemmler G, et al. Specific Neuropsychiatric Symptoms Are Associated with Faster Progression in Alzheimer's Disease: Results of the Prospective Dementia Registry (PRODEM-Austria). *J Alzheimers Dis*. 2020;73(1):125-33. doi: 10.3233/JAD-190662
- Вознесенская ТГ, Медведева АВ, Яхно НН. Некогнитивные нервно-психические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция. *Неврологический журнал*. 2010;15(4):18-24. [Voznesenskaya TG, Medvedeva AV, Yakhno NN. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease and its correction. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010;15(4):18-24 (In Russ.)].
- Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*. Jun-Oct 2015;43-44:25-37. doi: 10.1016/j.mam.2015.05.005. Epub 2015 Jun 3.

20. Kales H, Gitlin L, Lyketsos C. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015 Mar 2;350:h369. doi: 10.1136/bmj.h369
21. Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):14-20. doi: 10.1159/000074080. Epub 2003 Oct 13.
22. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 6-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2018. 320 с. Доступно по ссылке: https://static-ru.insales.ru/files/1/4942/10457934/original/nervno_psix_nar.pdf (дата обращения 24.02.2021).
- [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. Moscow: Medpress-inform; 2018. 320 p. Available from: https://static-ru.insales.ru/files/1/4942/10457934/original/nervno_psix_nar.pdf (accessed 24.02.2021) (In Russ.)].
23. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308
24. Васенина ЕЕ, Ганькина ОА. Нейропсихиатрические нарушения при деменции: механизмы развития и подходы к коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;6(2):58-65. doi: 10.17116/jnevro20171176258-65
- [Vasenina EE, Gan'kina OA. Neuropsychiatric disorders in dementia: mechanisms and treatment approach. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;6(2):58-65. doi: 10.17116/jnevro20171176258-65 (In Russ.)].
25. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289. Epub 2018 Sep 7.
26. Kales H, Kim H, Zivin K, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012 Jan;169(1):71-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030347. Epub 2011 Oct 31.
27. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients with Dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501
28. Ettcheto M, Olloquequi J, Sanchez-Lopez E, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan 8;11:344. doi: 10.3389/fnagi.2019.00344. eCollection 2019.
29. Suzuki Y, Sakakibara M, Shiraishi N, et al. Use of Anti-Dementia Drugs Reduces the Risk of Potentially Inappropriate Medications: A Secondary Analysis of a Nationwide Survey of Prescribing Pharmacies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(5):526-32. doi: 10.1159/000512043. Epub 2020 Dec 4.
30. Колыхалов ИВ. Лечение поведенческих и психотических симптомов болезни Альцгеймера: вклад мемантина. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013;(3-4):17-20. [Kolykhalov IV. Treatment of behavioral and psychotic symptoms of Alzheimer's disease: the contribution of memantine. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2013;(3-4):17-20 (In Russ.)].
31. Francis PT. Altered Glutamate Neurotransmission and Behaviour in Dementia: Evidence from Studies of Memantine. *Current Mol Pharmacol*. 2009 Jan;2(1):77-82. doi: 10.2174/1874467210902010077
32. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub
33. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):355-61.
34. 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
35. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):57-63. doi: 10.1212/01.wnl.0000223333.42368.fl
36. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatric Psych*. 2008 May;23(5):537-45. doi: 10.1002/gps.1949
37. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
38. Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении неврологических заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77
- [Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of neurological diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77 (In Russ.)].
39. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.09.2021/19.10.2021/26.10.2021

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.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>
Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Sudden Onset of Vestibular Migraine Complicated with BPPV and Mal de Debarquement Syndrome – a Diagnostic Dilemma

Perković R.¹, Maslovara S.^{2,3}, Kovačević Stranski K.⁴, Buljan K.¹, Tomić S.¹, Jurić S.¹

¹Department of Neurology, J.J. Strossmayer University, Osijek University Hospital Centre, Osijek, Croatia; ²Department of Otorhinolaryngology, Vukovar County General Hospital, Vukovar, Croatia; ³Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Medical Faculty, J.J. Strossmayer University, Osijek, Croatia; ⁴Department of Rheumatology, Immunology and Allergology, J.J. Strossmayer University, Osijek University Hospital Centre, Osijek, Croatia
^{1,3,4}Trg Svetog Trojstva 3, 31000, Osijek, Croatia; ²Županijska 35, 32000, Vukovar, Croatia

Vestibular migraine is combination of migraine and vestibular symptoms. In clinical examination it can be replaced with benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) cupulolithiasis, but also BPPV is common comorbidity in migraine patients. There is also high association between vestibular migraine and Mal de Debarquement syndrome. Patient came to hospital with vertigo that was diagnosed as left PC-BPPV canalolithiasis. After first Epley's maneuver symptoms didn't resolved. Week after, at second Epley's maneuver performed patient developed left PC-BPPV cupulolithiasis. Month after, at third Epley's maneuver BPPV resolved but patient developed Mal de Debarquement syndrome. Laboratory testing showed hyperhomocysteinemia and homozygous MTHFR C677T and PAI, with low vitamin D. After reviewing the vestibular symptoms in the first attack which was misdiagnosed as BPPV canalolithiasis, and history of migraine, patient was diagnosed with vestibular migraine. Patient well responded to migraine diet and supplementation with B complex. Vestibular disorders are similar to each other and they can overlap. More attention in taking detailed medical history should be given to patients with vertigo or dizziness.

Keywords: vestibular migraine; BPPV; Mal de Debarquement syndrome.

Contact: Romana Perković; romana.per@gmail.com

For reference: Perković R, Maslovara S, Kovačević Stranski K, et al. Sudden Onset of Vestibular Migraine Complicated with BPPV and Mal de Debarquement Syndrome – a Diagnostic Dilemma. *Nevrologiya, neiropsihiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):139–141. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-139-141

Vestibular migraine (VM) is combination of migraine and vestibular symptoms such as dizziness or vertigo. Migrainous headaches begin earlier than vestibular attacks in most vestibular migraine patients [1]. VM can occur with or without an actual headache. Patients can also have an attenuated headache when they start to have vertigo, as compared with their migraine headache before [2]. The etiology is still unknown. Both cortical spreading depression and trigemino-vascular theory were accepted as they can explain part of symptoms.

Vestibular symptoms commonly seen in VM are spontaneous vertigo, positional vertigo, vertigo on exposure to complex visual stimulations, head motion induced vertigo, ataxia, dizziness, lightheadedness and extreme sensitivity to motion of variable duration from seconds to days. Accompanying symptoms are nausea, phonophobia, photophobia, osmophobia, neck stiffness, scalp allodynia, tinnitus, visual aura, nystagmus and headache. There is no specific diagnostic toll for VM. During attacks, patients with VM can have peripheral or central features of nystagmus, or a mixture of both [3]. Highly suggestive of VM is low-velocity sustained nystagmus during positional testing on a symptomatic day [4]. Neurological and otological findings between attacks are usually normal. There is no right cure for VM, the treatment options include migraine prophylaxis and lifestyle changes.

Woman, 30 years old, complained that she felt short violent rotational vertigo with nausea after waking up and twice again in the

afternoon. Next day when she laid on her left side she felt violent rotational vertigo which subsided when she seat upright, but vertigo started every time she closed her eyes. The patient was referred to an emergency clinic where Dix-Hallpike was performed with positioning nystagmus (PN) when turning left and right followed by subjectively fast intensity of rotational vertigo, more when lying on her left side. After two Epley's maneuvers were done with 5 minutes intervals, there was no satisfactory recovery and the patient was told to come to the emergency clinic in a week for another Epley's.

During the second Dix-Hallpike maneuver, one week after, PN was also seen when lying on the left and right side with subjectively twice as fast rotatory vertigo when lying on the left side than during the first examination. Upon arriving home, the patient noticed that she had a short rotatorional vertigo during each bending of the head with worsening of symptoms with each attempt to lie on her back, especially when turning her head to the left. Because of short latency and extended duration of the attack suspicion had been raised that cupulolithiasis of the posterior canal (PC-BPPV) was caused by the last Epley's maneuver. Between the short episodes of daily rotational vertigo, the patient had gait instability, nausea, pallor, and occasional sweating. One month after the onset of symptoms, the patient was examined by an ENT specialist who also underwent Dix-Hallpike. There was apogeotropical vertical-rotatory PN nystagmus on the left side after a latency of about a few seconds, lasting up to 30 seconds, and also apogeotropic PN on the right, after a latency of 15 seconds, for more than 30 seconds and less than 60 seconds. Upon repositioning, the patient developed ataxia and nausea.

Medical history raised the suspicion of vestibular migraine after the patient said she had occasional photophobia and a visual aura for the past month. Migraine headaches subsided when vestibular symptoms started.

Two days after the last Epley's maneuver the nausea and ataxia were reduced, rotatory vertigo had no longer occurred when the head was bent down, but photophobia, phonophobia and visual aura worsened. Disequilibrium and oscillopsia started. Oscillopsia (moving objects from one side to another) lasted for 3 months without a break. Disequilibrium was episodic, only at the peak of vestibular migraine attack. There had also been continuous swaying or rocking in sitting or standing position. Symptoms have been accompanied by anxiety and avoidance of leaving the house. The patient noticed that her symptoms only subside if she ride a bike, walk or ride in a car for a short time. When exiting the vehicle or stopping on the traffic lights swaying and rocking started again. She was diagnosed with persistent Mal de Debarquement syndrome because of continuously presented rocking and swaying, more than one month, which temporarily reduced with exposure to passive motion.

In medical history she has had motion sickness in childhood, migraine headaches up to four times a month last 10 years and BPPV attack seven years earlier which completely recovered after one Epley's maneuver. She also had a history of frequent head and neck trauma: couple of car accidents, 15 years of martial arts practice and one time strike by lightning while laying down — lightning hit by her left ear leaving her with transient pain on left side of face and transient slight hearing loss.

In laboratory were found homozygous mutation of the flavoenzyme 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and plasminogen activator inhibitor (PAI), which resulted in hyperhomocysteinemia (18 $\mu\text{mol/L}$). A low amount of vitamin D3 of 22 nmol/L (reference interval 20–100 nmol/L) was also found. Complete blood count, biochemical, immunological and hormonal processing was normal. Head CT, brainstem audio-evoked potentials and audiological testing were normal.

Patient took the analgesics but because of persistent everyday symptoms, she had started preventive treatment with erenumab 70 mg s.c. She was hypersensitive to the drugs and erenumab had the fewest recorded side effects. First two weeks she felt better with less symptoms, then her migraine transformed into hot flushes and high intensity neck spasms accompanying with depressive thoughts. After four weeks of erenumab, symptoms were subjectively 30% less but we discontinued the medication because of depression side effect. After stopping erenumab, depression subsided but all vestibular and migraine symptoms returned with the same intensity. She received antiemetic drugs on three occasions due to nausea, after each intake she developed mild extrapyramidal side effects including hand tremor and jaw spasms which subsided immediately after the drug was excreted.

Due to drug hypersensitivity, the patient began a migraine diet and supplementation with magnesium 400 mg, B complex and vitamin D 400 i.u. The visual aura disappeared three weeks after starting the migraine diet. After four months of diet, the vestibular symptoms slowly decreased in our patient. After six months of waking up every couple of hours with spinning sensation in the sleep she had again good sleep quality.

Discussion

Vestibular migraine is frequently unrecognized but it is the most common cause of central, spontaneously occurring, episodic vertigo. VM is diagnosed by ruling out all other conditions

and then by following diagnostic criteria published by International Barany Society and the International Headache Society. Diagnostic criteria includes at least 5 episodes of vestibular symptoms of at least moderate severity lasting between 5 minutes to 72 hours, a current or previous history of migraine, and migrainous symptoms involved in at least two vertiginous attacks [2]. In VM patients motion sickness history and anxiety are common.

Our patient also developed symptoms and met criteria for BPPV and Mal de Debarquement syndrome probably caused by positional testing. Migraine has been found to be three times more common in patients with idiopathic BPPV than in patients with BPPV secondary to trauma or surgical procedures [5]. In BPPV, attacks of rotational vertigo are recurrent, short and provoked by head position changes.

There is diagnostic dilemma because there are close similarities between BPPV cupulolithiasis and VM. They both can be presented by positional nystagmus in the Dix-Hallpike maneuver, with short latency and prolonged duration with sense of vertigo in the provoking position. Our patient stopped having recurrent rotational vertigo when bending down after Epley's maneuver, so we lean to the side that she developed cupulolithiasis more than this was just vestibular migraine symptom. Pathophysiological link between migraine and BPPV could be repetitive vasospasms or disturbance of vestibule-cochlear microvasculature might play a role in inner ear insult, resulting in damages of the epithelium in the vestibule, causing dislodge of the otoconia from utricular macula into semicircular canal, and thus give rise to BPPV [6].

Mal de Debarquement syndrome is also frequently unrecognized. On average, patients must undergo 19 visits to a various doctor offices before receiving a diagnosis [7]. MDSS is subjective perception of self-motion following exposure to passive motion (motion triggered MDSS), or can occur spontaneously (spontaneous-onset MDSS). Most common trigger for MDSS are boat trips or a cruise, air travel and land travel. Other triggers are stress, positional changes, head movements and hormonal changes [8]. Most common symptoms of MDSS are rocking, bobbing and swaying that is often accompanied by unsteadiness and disequilibrium. There are no findings on diagnostic tests that are pathognomonic of MDSS. There is high association between MDSS and migraine, but also MDSS and motion sickness, from which our patient had suffered before [9].

Diagnostic criteria for MDSS includes non-spinning vertigo characterized by an oscillatory perception («rocking», «bobbing», or «swaying») presented continuously or for most of the day, onset which occurs within 48 hours after the end of exposure to passive motion, symptoms temporarily reduced with exposure to passive motion, symptoms continued for >48 hours and symptoms not better accounted for by another disease or disorder [10].

Symptoms during vestibular migraine attacks for patients that have MDSS and VM (MDSS-VM) are intracephalic spinning, lightheadedness, floating, ground-shifting, unsteadiness, oscillopsia, visually induced vertigo, spinning, retro-orbital headache, occipital headache, fullness/pressure in ears, muffled hearing, blurry vision, neck ache, cognitive slowing (brain fog), fatigue, nausea, photophobia, phonophobia, osmophobia, visual aura and orthostatic hypotension. Self-reported triggers for MDSS-VM ictal episodes are stress,

menses, sleep deprivation, missing meals, prolonged computer use, following prolonged drives, weather changes, heat, seasonal allergies, bright lights, strong odors, noisy environments, neck pain and dietary triggers [11]. Relieving factors are exposure to passive motion, lying down, rocking chair use, moving around and exercise. MDDS-VM patients appear to be more disabled than patients with only MDDS, in terms of severity of dizziness, job impact, and number of symptoms, but have good potential for improvement with migraine prophylactic treatment [12].

In laboratory search for potential cause of vestibular and migraine disorders we found that our patient has hyperhomocysteinemia and is homozygous for MTHFR C677T and PAI. The MTHFR has a main role in the pathogenesis of migraine and hyperhomocysteinemia, he regulates the flow of folate (vitamin B₉). Cause of hyperhomocysteinemia is abnormal methionine biosynthesis which occurs because of deficiencies vitamin B₉, vitamin B₁₂, and vitamin B₆ [12]. Studies [13, 14] reported that supplementing with B₆, B₉, B₁₂ vitamins significantly reduce homocysteine levels and also reduce the severity of migraine headache and disability among migraineurs when compared to placebo. Carriers of the C allele of the MTHFR C677T variant, compared with those with TT genotype, show better results in reductions of homocysteine levels and in reduction of migraine symptoms.

We had great success introducing B complex vitamins which would speak in favor of hyperhomocysteinemia as one of the causes of the symptoms. B complex reduced frequency and intensity of attacks which is based on previous studies in patients with MTHFR C677T variant such as our patient.

Also the symptoms were reduced with the help of a migraine diet. Migraine diet is temporary restrictive diet with low tyramine, low histamine, without food additives especially monosodium glutamate (MSG) and without nuts, chocolate, alcohol, aged cheese and caffeine, also there are some restrictions in certain fruits and vegetables. Main goal of the migraine diet is identifying triggers in food, so you can eliminate that food and increase your threshold which will reduce the severity, frequency and intensity of attacks. Our patients also went gluten free and dairy free. After four months of diet, specific food can be slowly introduced back and see if it is still trigger for migraine.

Conclusion

Vestibular disorders are similar to each other, they can overlap and patients can have normal neurological and otological findings. Path to diagnosis is long and demanding and requires a multidisciplinary approach. Due to the severe disability that goes with vestibular disorders, more attention in taking detailed medical history should be given to patients with vertigo or dizziness.

REFERENCES

- Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999 Oct;246(10):883-92. doi: 10.1007/s004150050478
- Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. *Cephalalgia*. 2004 Feb;24(2):83-91. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00662.x
- Von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*. 2005 Feb;128(Pt 2):365-74. doi: 10.1093/brain/awh351. Epub 2004 Dec 15.
- Polensek SH, Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiol Neurotol*. 2010;15(4):241-6. doi: 10.1159/000255440. Epub 2009 Nov 5.
- Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000 Apr;109(4):377-80. doi: 10.1177/000348940010900407
- Chu C-H, Liu C-J, Lin L-Y, et al. Migraine is associated with an increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study. *J Headache Pain*. 2015;16:62. doi: 10.1186/s10194-015-0547-z. Epub 2015 Jul 4.
- MacKe A, LePorte A, Clark BC. Social, societal, and economic burden of mal de debarquement syndrome. *J Neurol*. 2012 Jul;259(7):1326-30. doi: 10.1007/s00415-011-6349-6. Epub 2012 Jan 10.
- Van Ombergen A, van Rompaey V, Maes LK, et al. Mal De debarquement syndrome: a systematic review. *J Neurol*. 2016 May;263(5):843-54. doi: 10.1007/s00415-015-7962-6. Epub 2015 Nov 11.
- Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, et al. Clinical features and associated syndromes of mal de debarquement. *J Neurol*. 2008 Jul;255(7):1038-44. doi: 10.1007/s00415-008-0837-3. Epub 2008 May 30.
- Cha Y-H, Baloh RW, Cho C, et al. Mal de debarquement syndrome diagnostic criteria: Consensus document of the Classification Committee of the Barany Society. *J Vestibul Res*. 2020;30(5):285-93. doi: 10.3233/VES-200714
- Beh SC, Chiang H-S, Sanderson C. The Interconnections of Mal de Debarquement Syndrome and Vestibular Migraine. *Laryngoscope*. 2021 May;131(5):E1653-E1661. doi: 10.1002/lary.29214. Epub 2020 Nov 2.
- McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr*. 2007 Nov;86(5):1563S-8S. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1563S
- Lea R, Colson N, Quinlan S, et al. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Jun;19(6):422-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832af5a3
- Menon S, Lea RA, Roy B, et al. Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes act independently to reduce migraine disability in response to vitamin supplementation. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Oct;22(10):741-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283576b6b

Received/Reviewed/Accepted
19.07.2021/02.09.2021/05.09.2021

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.

Дефекты межпредсердной перегородки: роль в развитии нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии

Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Четчин А.О., Каршиева А.Р., Ананьева Л.Ю., Пушкина Д.С.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье представлено описание пациентки с кардиоэмболическим ишемическим инсультом (ИИ), развитие которого стало первым клиническим проявлением существующего дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), бессимптомно протекавшего до зрелого возраста. Рассмотрены вопросы анатомической классификации, перестройки внутрисердечной гемодинамики в зависимости от размеров и локализации ДМПП, его роли в развитии ИИ. Описан алгоритм обследования больных с парадоксальной эмболией церебральных сосудов, обсуждаются современные возможности лечения ДМПП и профилактика связанных с ними нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки; инсульт; парадоксальная эмболия; криптогенный инсульт; инсульт в молодом возрасте.

Контакты: Анастасия Владимировна Белопасова; belopasova@neurology.ru

Для ссылки: Белопасова АВ, Добрынина ЛА, Четчин АО и др. Дефекты межпредсердной перегородки: роль в развитии нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):142–146. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-142-146

Atrial septal defects: the role in the development of cerebral circulation disorders caused by paradoxical embolism

Belopasova A.V., Dobrinina L.A., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Ananieva L.Yu., Pushkina D.S.

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

The article presents a case report of a patient with cardioembolic ischemic stroke (IS), which was the first clinical manifestation of congenital atrial septal defect (ASD), asymptomatic until adulthood. The issues of anatomical classification, restructuring of intracardiac hemodynamics depending on the size and localization of ASD, its role in the development of IS are discussed. The diagnostic algorithm in patients with IS caused by paradoxical embolism is described, the current possibilities of ASD treatment and prevention of related disorders of cerebral circulation are discussed.

Keywords: atrial septal defect; stroke; paradoxical embolism; cryptogenic stroke; stroke in young adults.

Contact: Anastasiya Vladimirovna Belopasova; belopasova@neurology.ru

For reference: Belopasova AV, Dobrinina LA, Chechetkin AO, et al. Atrial septal defects: the role in the development of cerebral circulation disorders caused by paradoxical embolism. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):142–146. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-142-146

Ишемический инсульт (ИИ) у лиц молодого возраста является одной из актуальных проблем современной ангионеврологии [1]. Распространенность этой нозологии среди взрослых моложе 45 лет колеблется от 3,4 до 11,3 случая на 100 тыс. населения в год и ежегодно затрагивает около 2 млн человек во всем мире [2]. Причины инсульта у молодых гетерогенны и отличаются от таковых в старшей возрастной группе [3]. Одним из возможных механизмов ИИ является парадоксальная эмболия (ПЭ) — миграция тромба из венозной системы в артериальную с последующей эмболизацией интракраниальных артерий и развитием инфаркта(-ов) мозга. Доминирующим путем реализации ПЭ является открытое овальное окно, которое наиболее часто встречается в популяции [4]. Сравнительно редкой причиной ПЭ являются дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) [5].

ДМПП — врожденный порок сердца, который представляет собой отверстие между правым и левым предсердиями с шунтирующим кровотоком вследствие несостоятельности ткани первичного или вторичного листка перепо-

родки [6]. ДМПП составляют 10–15% от числа всех врожденных пороков сердца и выявляются у 1–2 на 1000 новорожденных [7]. В 8–10% случаев они имеют наследственную природу и связаны с другими врожденными сердечными и экстракардиальными аномалиями [8]. Клинические проявления гетерогенны, к редким неврологическим осложнениям ДМПП относят развитие транзиторных ишемических атак (ТИА) и кардиоэмболического подтипа ИИ.

Приводим клиническое наблюдение пациентки, у которой ИИ вследствие парадоксальной эмболии стал первым проявлением существующего ДМПП.

Пациентка М., 18 лет, поступила в Научный центр неврологии с диагнозом: «Последствия инфаркта в глубоких отделах левого полушария головного мозга». Из анамнеза известно, что в дневное время на рабочем месте во время подъема предмета с пола остро возникли слабость в правой кисти, речевые трудности — «не могла сказать, что с ней происходит», «не слушался язык», коллеги отметили асимметрию лица за счет

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):142–146

сглаженности правой носогубной складки. В течение часа речь практически полностью восстановилась, беспокоила неловкость правой кисти. Спустя 3 сут из-за сохраняющегося моторного дефицита обратилась в медицинский центр, где при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен острый очаг ишемии диаметром до 3 см в глубоких отделах левого полушария головного мозга (рис. 1). Для восстановительного лечения и выяснения причины инсульта госпитализирована в 3-е неврологическое отделение Научного центра неврологии.

Повышение артериального давления, эпизоды нарушения ритма сердца, наличие хронических заболеваний отрицала. Наследственный анамнез неотягощен. Патология сосудистой системы на экстра- и интракраниальном уровнях была исключена, так как отсутствовали отклонения по результатам ультразвукового дуплексного сканирования и магнитно-резонансной ангиографии. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) в течение 24 ч не зарегистрировало эпизодов желудочковой и наджелудочковой активности. При проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) обнаружен вторичный центральный ДМПП размером 4,1 мм, с легочно-системным соотношением кровотока (Q_p/Q_s) 1,5:1, без признаков расширения правых отделов сердца и легочной гипертензии (рис. 2). Выполненная транскраниальная доплерография (ТКД) с «пузырьковым» контрастом («bubble-test») подтвердила наличие право-левого шунтирующего кровотока 4-й степени.

Диагностика была продолжена с целью поиска источника тромбоза и/или предрасположенности к тромбофилии. По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей данных, свидетельствующих о наличии внутрисосудистого тромбообразования, не получено. Проведенная ДНК-диагностика выявила гетерозиготную мутацию в гене V фактора (Лейденовская мутация), ассоциированную с повышенным риском тромбоза и развития ПЭ.

Пациентка направлена на консультацию к кардиохирургу в Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. Проведено эндоваскулярное закрытие ДМПП окклюдером Figulla Flex II ASD 13/29. В связи с выявленной предрасположенностью к тромбофилии гематологом рекомендован длительный прием антикоагулянтов (апиксабан 5 мг 2 раза в день).

Обсуждение

В настоящее время в литературе широко обсуждается значение открытого овального окна как одной из причин развития ИИ у пациентов молодого возраста [5]. Наряду с этим роль ДМПП в развитии преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения освещена недостаточно, что можно объяснить, с одной стороны, малой осведомленностью врачей о возможности формирования при данной нозологии право-левого кровотока, а с другой — недооценкой значимости этой аномалии в реализации ПЭ.

Наиболее распространенным в популяции является дефект вторичной перегородки (75% случаев; рис. 3) [9], диаметр которого может варьировать: от малого (3–6 мм) до среднего (≥ 6 , но < 12 мм) и крупного (≥ 12 мм) [6, 10, 11, 12]. ДМПП размером до 8 мм имеют тенденцию к спонтанному закрытию в младенческом или детском возрасте. Дефекты > 8 см самостоятельно не закрываются и требуют хирургической коррекции [13].

Аномалия межпредсердной перегородки (МПП) может быть обнаружена на первой декаде жизни, однако зача-

стую заболевание протекает бессимптомно до зрелого возраста. Появление клинической симптоматики при изолированных ДМПП связано с постепенным увеличением давления в правых отделах сердца вследствие усиления шунтирующего кровотока слева направо. В исследовании Н. Rostad и S. Sörland [5] показано, что у пациентов с ДМПП со значительным левосторонним сбросом крови (соотношение легочного и системного кровотока $Q_p/Q_s \geq 1,5:1$) средний возраст развития симптомов заболевания составляет 40 лет. Подобное отсроченное изменение сердечной гемодинамики связано с возраст-зависимым увеличением жесткости левого желудочка, что приводит к снижению его диастолического наполнения, нарастанию объема кровотока слева направо и перегрузке правого предсердия с развитием клинической картины легочной гипертензии [14].

Наряду с лево-правым сбросом крови при ДМПП возможно появление кратковременного шунта справа налево, который возникает в период медленного наполнения желу-

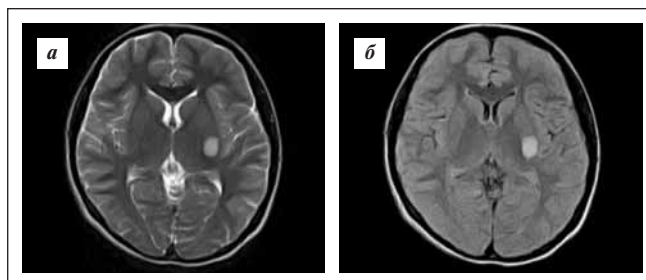


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки М. Очаг ишемии в проекции нижней трети скорлупы левого полушария мозга. а — T2-ВИ; б — FLAIR
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of a female patient M. Ischemic focus in the projection of the lower third of the putamen in the left hemisphere of the brain. а — T2-WI; б — FLAIR

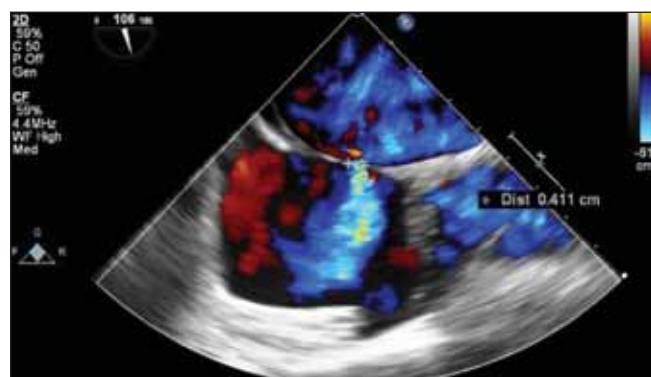


Рис. 2. Чреспищеводная эхокардиограмма (бикавальное сечение) пациентки М. При цветовом доплеровском картировании визуализируется ДМПП размером 4,1 мм с направлением тока крови слева направо¹
Fig. 2. Transesophageal echocardiogram (bicaval section) of a female patient M. With color Doppler mapping, an atrial septal defect of 4.1 mm with the direction of blood flow from left to right is visualized

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

дочков и в начале их сокращения из-за выраженного падения градиента давления в левом предсердии по сравнению с правым [15]. Величина шунтирующего кровотока зависит от размера дефекта и эластичности левых и правых камер сердца. Усиление право-левого сброса может быть спровоцировано маневром Вальсальвы — форсированным резким выдохом при закрытом надгортаннике, в результате которого происходит моментальное повышение внутригрудного и внутрипредсердного давления. Подобная ситуация возникает во время таких физиологических состояний, как натуживание при дефекации, кашель, чиханье, смех, рвота, или в рамках синдрома platypnea-orthodeoxia — при резком переходе из вертикального в горизонтальное положение [16, 17]. Таким образом, возникновение право-левого шунтирующего кровотока не требует хронического повышения давления в правых отделах сердца, а может быть преходящим, ассоциированным с вышеописанными функциональными состояниями [18], в отдельных случаях становясь путем реализации ПЭ.

Основными источниками тромбозов при ПЭ являются вены нижних конечностей и малого таза. Реже возникает тромбоз *in situ* в области аневризмы МПП (при ее сочетании с ДМПП), а также вследствие предсердных нарушений ритма сердца, наличия искусственных водителей ритма [19]. Важную роль в повышении протромботических свойств крови играют нарушения гемостаза и гемореологии [1, 20]. В настоящее время известно более 100 факторов риска и состояний, способствующих тромбофилии. Основными из них являются: вынужденная иммобилизация (длительное путешествие или перелет, сниженная активность вследствие болезни), онкологическое заболевание; естественные протромботические состояния (беременность, ранний послеродовой период), прием оральных контрацептивов; наличие генетических маркеров тромбофилии (мутация в генах II и V факторов); дефицит антикоагулянтных факторов (протеина C, S, антитромбина III), антифосфолипидный синдром [21, 22].

Ультразвуковые методы исследования являются ведущими в визуализации аномалий строения МПП. Трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) позволяет оценить

расположение, размер ДМПП, направление шунтирующего кровотока и его гемодинамическую значимость с помощью расчета отношения легочного кровотока к системному (Q_p/Q_s), показатель давления в легочной артерии (по градиенту регургитации на трехстворчатом клапане или по диастолическому градиенту на клапане легочной артерии). ТТ-ЭхоКГ в большинстве случаев бывает достаточно для установления точного диагноза [23, 24].

ЧП-ЭхоКГ является признанным стандартом для определения тактики закрытия внутрипредсердных сообщений. Исследование позволяет оценить точный размер дефекта, его морфологию, края дефекта; наличие легочных венозных аномалий и дефектов венозного синуса [25]. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (American College of Cardiology / American Heart Association, AHA/ACC) по лечению взрослых с врожденными пороками сердца 2018 г. [26], при необходимости визуализации множественных аномалий строения сердца или редких вариантов ДМПП ЧП-ЭхоКГ может быть дополнена нейровизуализационными исследованиями — компьютерной или магнитно-резонансной томографией (*уровень доказательности 1B*).

Для определения риска парадоксальной эмболии большое значение имеет оценка наличия и величины право-левого шунтирующего кровотока. С этой целью проводится ЭхоКГ с использованием «пузырькового» контраста — взболтанной смеси 9 мл физиологического раствора и 1 мл воздуха. Исследование помогает продемонстрировать право-левый сброс как в покое, так и при пробе Вальсальвы. Появление микропузырьков воздуха в левом предсердии в первые три-пять сердечных циклов после попадания контраста в правое предсердие указывает на наличие межпредсердного сообщения (открытое овальное окно или ДМПП). Для уточнения функциональной значимости выявленной коммуникации рекомендовано проведение контрастной ТКД. Методика проведения контрастной ТКД общепринята, используется стандартизированный протокол, согласно которому в зависимости от количества воздушных микроэмболических сигналов (МЭС), зарегистрированных в средних мозговых артериях, право-левый сброс может быть классифицирован на четыре степени. Шунты среднего и большого размера (>20 МЭС при двустороннем мониторинге и «занавес» из микропузырьков, где единичный МЭС не может быть распознан в спектре, соответственно) ассоциированы с риском развития ТИА и ИИ [25, 27].

В представленном наблюдении развитие острой неврологической симптоматики во время активного бодрствования после наклона вниз с последующим резким разгибанием корпуса (маневр Вальсальвы) у пациентки молодого возраста, формирование нелакунарного инфаркта по данным нейровизуализации в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями, отсутствие других специфических причин инсульта являются веским доказательством эмболического генеза инфаркта мозга (embolic stroke of undetermined source, ESUS) [22, 28]. Наличие малого ДМПП (4,1 мм) в сочетании с шунтом справа налево 4-й степени, по данным ультразвуковых методов обследования, указывает на потенциальную вероятность парадоксальной эмболии [29]. Выявленная гетерозиготная Лейденовская мутация увеличивает риск венозного тромбоза и определяет патогенетическую значимость ДМПП.

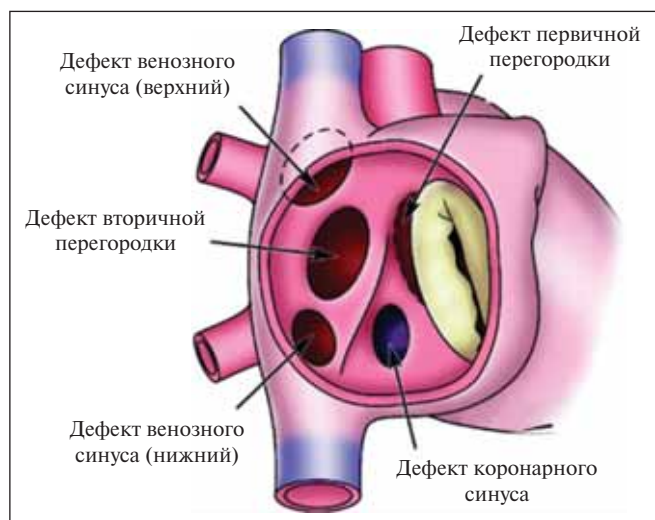


Рис. 3. Схематическое изображение вариантов расположения ДМПП (из [9])

Fig. 3. Schematic representation of localizations of atrial septal defects (from [9])

Обнаружение источника тромбоэмболии повышает достоверность диагноза ПЭ. В нашем случае источник тромбоэмболии найден не был, однако, по данным литературы, наличие тромбоза удается определить не более чем в 10–22% случаев. Столь низкая выявляемость объясняется отсроченным проведением исследования (спустя несколько суток после острого периода заболевания) либо ситуацией манифестно возникшего локального внутрисосудистого тромбообразования, инициирующего развитие нарушения мозгового кровообращения, бесследно исчеза из периферического венозного русла [27]. Наличие предсердной аритмии было исключено по данным ХМ-ЭКГ.

Согласно рекомендациям АНА/АСС 2018 г. [26], чрескожное или хирургическое закрытие дефекта является основой лечения ДМПП с гемодинамическими или клиническими проявлениями. Большинство экспертов склоняются к необходимости окклюзии ДМПП при достижении легочно-системного соотношения кровотока Qp/Qs $\geq 1,5$ [6, 30]. В ситуации объемной перегрузки правых отделов сердца, которая проявляется увеличением предсердия и желудочка, показано хирургическое лечение независимо от наличия клинических проявлений. У пациентов с ПЭ окклюзия дефекта может быть оправдана даже в случае ДМПП небольшого размера [31].

При первичном ДМПП, венозном или коронарном синусе в сочетании с ДМПП рекомендовано открытое хирургическое лечение, тогда как при вторичном возможно чрескожное закрытие дефекта с помощью транскатетерного окклюдера [32, 33]. Послеоперационное ведение пациентов включает назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–325 мг/сут минимум на 6 мес, при необходимости — дополнительно с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут в течение 1 мес. ЭхоКГ-контроль проводится через 6 и 12 мес для оценки правильности установки окклюдера и исключения

возможных осложнений, например эрозий, в месте установки девайса [32–34].

Пациентам с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) до закрытия дефекта рекомендовано проведение абляции [35]. Медикаментозное лечение нарушений ритма на фоне ДМПП включает назначение антиаритмической терапии, а также антикоагулянтов для вторичной профилактики ИИ. При отсутствии у пациентов с ДМПП ФП назначение антикоагулянтной терапии для первичной профилактики ИИ не показано [29]. Однако, согласно данным датского проспективного когортного исследования 1168 пациентов с ДМПП, риск развития ФП у пациентов с ДМПП выше, чем в популяции, и не зависит от сроков² и методов хирургического лечения (открытая операция или эндоваскулярная окклюзия), поэтому всем пациентам с ДМПП рекомендовано самонаблюдение, а также динамическое ХМ-ЭКГ для контроля за нарушениями ритма сердца [36].

Проведенный анализ свидетельствует о том, что дефекты межпредсердной перегородки могут проявляться клинически гетерогенной симптоматикой. Описанный случай подтверждает необходимость рассмотрения ДМПП как потенциальной причины развития НМК по механизму парадоксальной эмболии. Ультразвуковые методы исследования являются ведущими для верификации аномалий строения МПП, а «пузырьковый» тест — для определения наличия и функциональной значимости шунтирующего кровотока справа налево. Пациентам с ИИ вследствие ДМПП следует рекомендовать закрытие дефекта, проведение вторичной профилактики инсульта (антиагреганты или антикоагулянты) в зависимости от клинической ситуации под наблюдением невролога, терапевта и кардиохирурга.

²В исследование вошли пациенты 18 лет и старше, поэтому влияние закрытия ДМПП в более раннем возрасте не учитывалось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4-8. [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4-8 (In Russ.).]
- Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*. 1997 Sep;28(9):1702-9. doi: 10.1161/01.str.28.9.1702
- Fu Q, Guo X, Mo D, Chen B. Young Paradoxical Stroke Treated Successfully With Mechanical Thrombectomy Using Solitaire and Transcatheter Closure of Patent Foramen Oval. *Int Heart J*. 2017 Oct 21;58(5):812-5. doi: 10.1536/ihj.16-461. Epub 2017 Sep 30.
- Homma S, Messe SR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 21;2:15086. doi: 10.1038/nrdp.2015.86
- Rostad H, Sörlund S. Atrial septal defect of secundum type in patients under 40 years of age. A review of 481 operated cases. Symptoms, signs, treatment and early results. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;13(2):123-7. doi: 10.3109/14017437909100977
- Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов в России. Клинические рекомендации. Дефект межпредсердной перегородки, 2019. Доступно по ссылке: <https://racvs.ru/clinic/files/2020/dmpp.pdf> [Association of Cardiovascular Surgeons in Russia. Clinical guidelines. Atrial septal defect, 2019. Available from: <https://racvs.ru/clinic/files/2020/dmpp.pdf> (In Russ.).]
- Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2241-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
- Perrot A, Schmitt KR, Roth EMG, et al. CCN1 Mutation is Associated with Atrial Septal Defect. *Pediatr Cardiol*. 2015 Feb;36(2):295-9. doi: 10.1007/s00246-014-1001-8. Epub 2014 Aug 19.
- Sridharan S. Cardiovascular MRI in Congenital Heart Disease: An Imaging Atlas, Springer; 2010. P. 24.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554
- Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet*. 014 May 31;383(9932):1921-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5. Epub 2014 Apr 8.
- McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart*. 2002 Mar;87(3):256-9. doi: 10.1136/heart.87.3.256
- Behjati-Ardakani M, Golshan M, Akhavan-Karbasi S, et al. The Clinical Course of Patients with Atrial Septal Defects. *Iran J Pediatr*. 2016 Aug 1;26(4):e4649. doi: 10.5812/ijp.4649. eCollection 2016 Aug.
- 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.
- Levin AR, Spach MS, Boineau JP, et al. Atrial pressure-flow dynamics in atrial septal defects (secundum type). *Circulation*. 1968 Apr;37(4):476-88. doi: 10.1161/01.cir.37.4.476

16. Langholz D, Louie EK, Konstadt SN, et al. Transesophageal echocardiographic demonstration of distinct mechanisms for right to left shunting across a patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Oct;18(4):1112-7. doi: 10.1016/0735-1097(91)90775-5
17. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):613-23. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01427-9
18. Хохлунов МС, Кислухин ТВ, Шорохов СЕ. Дефекты межпредсердной перегородки: клинические проявления, эхокардиографическая оценка и лечение. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2015;3(6):42-7. [Khokhlunov MS, Kislukhin TV, Shorokhov SE. Atrial septal defects: clinical presentation, echocardiographic evaluation, and treatment. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2015;3(6):42-7 (In Russ.)].
19. Kitamura T, Arakawa S, Muraio K, et al. Paradoxical Brain Embolism in Elderly Subjects with Small Atrial Septal Defects. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):1987-91. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.053. Epub 2018 Mar 20.
20. Пизова НВ. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):71-80. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.8 [Pizova NV. Ischemic stroke and inherited thrombophilias. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(4):71-80. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.8 (In Russ.)].
21. Campello E, Luca S, Adamo A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2019 Mar;12(3):147-58. doi: 10.1080/17474086.2019.1583555. Epub 2019 Feb 26.
22. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 (In Russ.)].
23. Шиллер Н, Шиллер МА. Клиническая эхокардиография. Москва; 1993. 213 с. [Shiller N, Shiller MA. *Klinicheskaya ekhokardiografiya* [Clinical echocardiography]. Moscow; 1993. 213 p. (In Russ.)].
24. Четчин АО. Методические аспекты диагностики открытого овального окна с помощью контрастной транскраниальной доплерографии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;(1):102-18. [Chechetkin AO. Contrast transcranial doppler ultrasound in the diagnosis of the patent foramen ovale — methodical aspects. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2007;(1):102-18 (In Russ.)].
25. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Tarantini G, et al. Clinical, hemodynamic, and intracardiac echocardiographic characteristics of secundum atrial septal defects-related paradoxical embolism. *J Interv Cardiol*. 2014 Dec;27(6):542-7. doi: 10.1111/joic.12159. Epub 2014 Nov 23.
26. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):e81-e192. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1029. Epub 2018 Aug 16.
27. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):46-50. doi: 10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB. Epub 2003 Dec 4.
28. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
29. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patient with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Dec 1;74(7):1066-9. doi: 10.1002/ccd.22170
30. O'Byrne ML, Levi DS. State-of-the-Art Atrial Septal Defect Closure Devices for Congenital Heart. *Interv Cardiol Clin*. 2019 Jan;8(1):11-21. doi: 10.1016/j.iccl.2018.08.008
31. Karamlou T, Diggs BS, Ungerleider RM, et al. Adults or big kids: what is the ideal clinical environment for management of grown-up patients with congenital heart disease? *Ann Thorac Surg*. 2010 Aug;90(2):573-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.078
32. Baharestani B, Rezaei S, Jalili Shahdashi F, et al. Experiences in surgical closure of atrial septal defect with anterior mini-thoracotomy approach. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(3):181-4. doi: 10.1517/jcvtr.2014.008. Epub 2014 Sep 30.
33. Oster M, Bhatt A, Zaragoza-Macias E, et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1579-95. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1032. Epub 2018 Aug 16.
34. Yap SC. Atrial fibrillation and stroke after atrial septal defect closure. Is earlier closure warranted? *Heart*. 2015 May;101(9):661-2. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307554. Epub 2015 Feb 23.
35. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
36. Nyboe C, Olsen MS, Nielsen-Kudsk JE, et al. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and long-term effect of closure. *Heart*. 2015 May;101(9):706-11. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306552. Epub 2015 Feb 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.08.2021/23.09.2021/26.09.2021

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.

Белопасова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Добрынина Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Четчин А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Каршиева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0274-9694>

Ананьева Л.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7017-6728>

Пушкина Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-6365-5555>

Пост-релиз симпозиума

«Как обыграть боль в 21 веке? Мнения экспертов» (8 ноября 2021 г., XII Междисциплинарный международный конгресс «Manage Pain»)

В статье представлена хронология симпозиума «Как обыграть боль в 21 веке? Мнения экспертов», прошедшего 8 ноября 2021 г. в рамках XII Междисциплинарного международного конгресса «Manage Pain» («Управляй болью!»). На симпозиуме обсуждались вопросы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе эторикоксиба (Аторика табс), на примере клинического случая, проблемы терминологии, связанные с понятиями «люмбаго» и «ишиас», редкие клинические синдромы (на пример, синдром толстого кошелька), с которыми необходимо дифференцировать неспецифические боли в спине, стратегии выбора НПВП у пациентов с остеоартритом, важность своевременного назначения НПВП в рамках профилактики хронизации болевых синдромов, влияние эмоциональных и когнитивных факторов на хронизацию боли в спине. Обсуждалось использование эторикоксиба (Аторика) в лечении хронической боли в спине, а также данные о его безопасности.

Ключевые слова: manage pain; нестероидные противовоспалительные препараты; селективные ингибиторы циклооксигеназы-2; эторикоксиб; Аторика табс.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Пост-релиз симпозиума «Как обыграть боль в 21 веке? Мнения экспертов» (8 ноября 2021 г., XII Междисциплинарный международный конгресс «Manage Pain»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):147–152. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-147-152

Post-release of the symposium «How to Deal with Pain in the 21st Century? Expert Opinions» (November 8, 2021, XII Interdisciplinary International Congress «Manage Pain»)

The article presents the chronology of the symposium «How to Deal with Pain in the 21st Century? Experts' opinions», which took place on November 8 during the XII interdisciplinary international congress «Manage Pain». The lectures discussed issues of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including etoricoxib (Atorika tabs), administration on the example of a clinical case, problems of terminology associated with the concepts of «lumbago» and «sciatica», rare clinical syndromes (for example, heavy-purse syndrome) that we need to differentiate nonspecific back pain with, strategies for choosing NSAIDs in patients with osteoarthritis, the importance of timely administration of NSAIDs in the prevention of chronic pain syndromes, the influence of emotional and cognitive factors on the back pain chronization. The benefits of etoricoxib (Atorika) in the treatment of chronic back pain were reviewed, as well as the evidence for its safety.

Keywords: manage pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; selective COX-2 inhibitors; etoricoxib; Atorika tabs.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Post-release of the symposium «How to Deal with Pain in the 21st Century? Expert Opinions» (November 8, 2021, XII Interdisciplinary International Congress «Manage Pain»). *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):147–152. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-147-152

8–10 ноября 2021 г. прошел XII Междисциплинарный международный конгресс «Manage Pain» («Управляй болью!»). Традиционно организаторами мероприятия выступают Ассоциация междисциплинарной медицины и ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины», а также ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Основными целями конгресса являются обмен знаниями, улучшение коммуникаций и обмен опытом между врачами разных специальностей, участвующими в лечении пациентов с различными болевыми синдромами.

Симпозиум «Как обыграть боль в 21 веке? Мнения экспертов» был посвящен проблеме боли в спине. В своем приветственном слове руководитель Российского общества по изучению боли (РОИБ), член президиума Европейской

федерации боли М.Л. Кукушкин подчеркнул, что Международная ассоциация по изучению боли объявила 2021 год посвященным проблеме боли в спине, поскольку, «с одной стороны, боль в спине чаще всего встречается среди болевых синдромов в популяции, с другой стороны — у врачей сегодня существует крайне ограниченное время на приеме для общения с пациентом», что затрудняет возможности диагностики и лечения.

Первый доклад под названием «Вопросы реальной клинической практики» был представлен заведующим кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Сеченовского Университета профессором В.А. Парфеновым, который также возглавляет подкомитет по боли в спине РОИБ. Обсуждались проблемы, встречающиеся в нашей стране при диагностике и лечении пациентов, страдающих болью в спине: отсутствие специализирующихся на боли отделе-

ний, персонала в штате, который должен принимать участие в ведении подобных пациентов (кинезиолог, когнитивный психолог). В своем докладе В.А. Парфенов продемонстрировал клинический случай пациентки 48 лет с хронической болью в пояснице, у которой не отмечалось положительного эффекта от проводимого в течение 6 мес лечения, включающего физиотерапию, мануальную терапию, прием различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), иглорефлексотерапию, антидепрессанты. Она была консультирована пятью неврологами и тремя ортопедами. Кроме того, у пациентки были выявлены признаки артроза обоих тазобедренных суставов и грыжи нижних поясничных дисков. При неврологическом осмотре у нее не отмечалось признаков поражения спинномозговых корешков, но были обнаружены типичные признаки поражения левого крестцово-подвздошного сочленения (КПС). При этом не отмечалось признаков депрессии и тревожности, но была умеренная степень инсомнии. Проведены образовательная программа, работа с неправильными представлениями пациентки о причинах болезни, двигательной активности, лечебных упражнениях и была выполнена диагностическая блокада левого КПС (нейрохирургом под ультразвуковым контролем), после которой пациентка отметила уменьшение выраженности боли с 7 до 1 балла во визуальной аналоговой шкале. В.А. Парфенов объяснил, что «если говорить о доказательности выявления анатомического источника боли — это единственно возможный достоверный метод диагностики». Для купирования болевого синдрома был рекомендован прием НПВП эторикоксиб 60 мг в течение 10 дней. Приведены результаты многоцентрового проспективного исследования эффективности эторикоксиба в условиях реальной клинической практики среди пациентов с остеоартритом, у которых прием других НПВП оказался не эффективен [1]. НПВП были заменены на эторикоксиб 60 мг/сут в течение 4 нед, после чего отмечалось снижение болевого синдрома на 28% и уменьшение скованности в суставах на 23%. «Есть данные о том, что в сравнении с другими лекарственными средствами эторикоксиб лучше проникает через гематоэнцефалический барьер [2, 3]. И если в патогенезе хронической боли в спине мы обсуждаем центральную сенситизацию, то, возможно, эторикоксиб имеет преимущество», — подчеркнул В.А. Парфенов. Также пациентке была рекомендована лечебная гимнастика и даны предписания по правильному положению спины во время работы. В.А. Парфенов заострил внимание слушателей на необходимости кинези- и эрготерапии.

На примере данной пациентки также обсуждалась необходимость поиска анатомического источника боли у пациентов с болью в спине. «Если боль хроническая, когда пациентка не знает, что с ней, не знает прогноз, это остается крайне важным». Были представлены общие рекомендации при хронической неспецифической боли в спине [4]: когнитивно-поведенческая терапия, лечебная гимнастика, образовательная программа, комбинация этих методов терапии; лечение сочетанных заболеваний и расстройств, применение НПВП, миорелаксантов, антидепрессантов; возможно, введение лекарственных средств («блокады») и денервационные операции в зависимости от причины боли.

В рамках доклада была затронута и необходимость мультидисциплинарного подхода к пациентам с болью

в спине, а также организации в нашей стране междисциплинарных специализированных клиник боли, где подобный подход может быть реализован при лечении пациентов с хроническими болевыми синдромами.

В заключение своего доклада В.А. Парфенов подчеркнул, что «все же основными методами в терапии пациентов с болью в спине являются методы кинезитерапии, т. е. терапии движением».

В процессе дискуссии был задан вопрос о массе тела пациентки, представленной в клиническом случае. Д.А. Искра уточнил, что у пациентов с возраста 50 лет часто регистрируются изменения в КПС, не сопровождающиеся болью, и задан вопрос: «Чаше ли дисфункция КПС встречается у женщин, а также насколько большой вклад вносит повышенная масса тела?». В.А. Парфенов ответил, что дисфункция КПС действительно несколько чаще встречается у женщин, но у представленной пациентки этот фактор скорее не играл роли (рост пациентки — 170 см, масса тела — 65 кг).

Второй доклад, «**Люмбоишиалгия = люмбаго + ишиас или нет?**», представлял д.м.н., профессор, президент региональной общественной организации «Северо-Западное общество по изучению боли» Д.А. Искра, поднявший в самом начале своего выступления вопросы терминологии, используемой при постановке диагноза пациентам с болями в спине. «Ишиас — это боль какая? Это боль невропатическая, это боль ноцицептивная? Это важно?» — спросил у слушателей Д.А. Искра и уточнил, что сам по себе диагноз «люмбоишиалгия» несет в себе лишь локализацию боли, а не ее причины. Были рассмотрены 10-я и 11-я версии Международной классификации болезней (МКБ), в которых под люмбалгией подразумевается неспецифическая скелетно-мышечная боль. В МКБ-10 для постановки диагноза «ишиас» необходимо исключить поражение седалищного нерва и межпозвоночного диска, а в МКБ-11 — еще и дегенеративные заболевания позвоночника. «Что же остается в диагнозе ишиас?» — спросил Д.А. Искра и уточнил, что при ишиасе, согласно современному дефинициям, подразумевают острую невропатическую боль только при поражении спинномозговых нервов L_{IV}–S_{II}.

В своем докладе Д.А. Искра рассказал слушателям о клинических особенностях и методах диагностики миофасциального болевого синдрома, синдрома грушевидной мышцы, синдрома толстого кошелька, невропатии позы лотоса, пиомиозита грушевидной мышцы, поражения верхних ветвей ягодичы, вневязовых туннельных невропатий, катамениального (циклического) ишиаса, постинъекционной седалищной невропатии, опухолей (доброкачественные и злокачественные инвазии) и сосудистых пороков развития седалищной невропатии, конденсационного остеита подвздошной кости и аксиальной спондилоартропатии, которые клинически очень схожи с люмбоишиалгией (боль в спине, распространяющаяся на заднюю часть бедра), однако не соответствуют кодам в МКБ-10 и МКБ-11. В течение всего доклада остро стояли вопросы: «Что такое ишиас? Как мы должны его диагностировать? Должны ли мы включать причину боли в диагноз?».

В заключение своего доклада Д.А. Искра предложил классифицировать ишиас как вертеброгенный (радикулопатия), внепозвоночный ишиас (сдавление седалищного нерва внутри или снаружи таза) и псевдоишиас (дисфункция КПС, ветвей седалищного нерва и др.).

М.Л. Кукушкин уточнил, что, «к сожалению, в научной литературе понятию “ишиас” не дается четкого определения. Если мы переведем на русский этот термин, то это некое поражение седалищного нерва, но есть нюансы, когда мы переходим к МКБ-10... Диагноз “M54.3 (ишиас)” — это некий симптомокомплекс, который связан с поражением скелетно-мышечной системы, а не с поражением нерва. Если мы говорим об ишиасе как о поражении седалищного нерва, то это код G». Сославшись на отечественные рекомендации [5, 6], М.Л. Кукушкин подчеркнул, что у пациентов с диагнозом «люмбоишиалгия» боль связана с патологией диска, фасеточного сустава и мышц, которая проецируется по миотому, дерматому или склеротому, в отсутствие поражения седалищного нерва. Таким образом, люмбоишиалгия — это неспецифическая скелетно-мышечная боль, которая требует назначения НПВП, в частности эторикоксиба, кинезитерапии и когнитивно-поведенческой терапии.

Следующий доклад — «**Как поймать драконов: неспецифическая боль в спине и спондилоартрит на ранних стадиях**» — представлял д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой А.Е. Каратеев. Обсуждались анатомические субстраты хронической боли в спине — спондилоартриты. В качестве причины болей в спине рассматривался остеоартрит фасеточных суставов и КПС. Подчеркивалось, что не всегда выявляется корреляция между рентгенографическими проявлениями остеоартрита фасеточных суставов / КПС и клинической симптоматикой [7, 8]. Лектор согласился с В.А. Парфеновым, что для точной диагностики анатомического субстрата боли необходимо проведение диагностической блокады. Рассматривались различные фенотипы скелетно-мышечной боли при боли в спине: воспалительный (боль ночью и в покое, скованность, уменьшение после начала движения, при разминке), боль, связанная с механическим стрессом (появление боли при нагрузке, в вертикальном положении, при конкретных движениях, уменьшение или полное прекращение боли в состоянии покоя), обусловленная поражением связок (сочетание «воспалительной» и «механической» боли), связанная с центральной сенситизацией (несоответствие между выраженной клинической картиной и умеренными структурными изменениями, яркая эмоциональная окраска боли, распространенная боль, «невропатические дескрипторы») [9–11]. А.Е. Каратеев подчеркнул, что данные фенотипы боли крайне важны для выбора стратегии терапии: например, если у пациента преобладает воспалительный фенотип, ему необходимо назначение НПВП. Обсуждалась тактика назначения НПВП при различных нозологиях. «Если, например, мы говорим про спондилоартрит, то здесь подход совершенно иной. Тут требуется постоянная, длительная терапия, которая имеет значение патогенетической терапии, т. е. мы назначаем НПВП при болезни Бехтерева, грубо говоря, навсегда», — объяснил А.Е. Каратеев. Подчеркивалось, что в рамках терапии остеоартрита НПВП назначаются лишь на время, для контроля боли [12]. Также были затронуты вопросы безопасности терапии НПВП: «НПВП, к большому сожалению, это не витамины. Они не безопасны, они вызывают целый ряд осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярной системы, по-

чек. Это большая проблема. Поэтому всегда возникает вопрос выбора НПВП: что мы назначаем пациенту в дебюте лечения?». А.Е. Каратеев также рекомендовал эторикоксиб в качестве препарата выбора: «...эторикоксиб, препарат Аторика табс, например, имеет влияние как раз на центральную сенситизацию, за счет того, что он проникает через гематоэнцефалический барьер». Подчеркивалось, что теперь эторикоксиб имеет в показаниях к применению и хроническую боль в нижней части спины [13]. Были продемонстрированы результаты двух рандомизированных клинических исследований (РКИ) [14, 15], показавших, что назначение эторикоксиба в дозе 60 мг/сут при хронической боли в спине приводило к статистически значимо большему снижению боли по сравнению с плацебо. Приводилось сравнительное исследование [16] эффекта эторикоксиба 60 мг и диклофенака 150 мг у 446 больных с хронической неспецифической болью в спине (период наблюдения — 4 нед). «Вы видите, что динамика боли и улучшения функции одинакова при назначении этих двух лекарств, но эторикоксиб реже вызывал побочные эффекты», — прокомментировал А.Е. Каратеев.

В возникшей дискуссии обсуждался достаточно важный вопрос: может ли врач на приеме отличить хроническую боль, связанную с остеоартритом фасеточных суставов, от спондилоартрита? «Спондилоартрит — это состояние, которое характеризуется прежде всего воспалительной хронической болью в спине. Есть специальные критерии воспалительной боли в спине, которые мы используем, и это можно очень быстро определить. Если же мы говорим про боль преимущественно механического характера, т. е. ту, которая возникает при движении, при нагрузке, ...то мы говорим, что спондилоартрита здесь нет», — ответил А.Е. Каратеев. Также возник вопрос о сроках назначения НПВП при остеоартрите. А.Е. Каратеев подчеркнул, что НПВП при остеоартрите назначаются для контроля боли и нет какой-то рекомендованной длительности их применения. «Многие врачи думают, что есть ограничения в инструкции к НПВП. Для некоторых есть, например для кеторолака. Но для эторикоксиба такого ограничения нет. И если мы лечим боль, особенно хроническую, нам может потребоваться длительный курс», — отметил А.Е. Каратеев.

Д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Волгоградского государственного медицинского университета, член совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, организатор и руководитель школы «Биомеханика и боль» образовательного проекта «Персонализированное управление болью» А.Е. Барулин представил доклад «**Биомеханика и боль в спине**». Подробно рассматривались стадии формирования миофасциальной боли (остаточное мышечное напряжение, дисфункция сегментарного аппарата спинного мозга, изменение программ построения движения). На клинических примерах обсуждались важность комплексной оценки биомеханики у пациентов с болью в спине и способы коррекции неправильных паттернов движения, механизмы формирования и медикаментозная терапия боли. А.Е. Барулин уточнил, что назначение НПВП позволяет уменьшить воспалительную реакцию и обеспечить хороший контроль боли, что помогает в реабилитационном процессе и создает условия для восстановления объема движений.

Во время обсуждения был задан вопрос: сколько по времени занимает перестройка двигательного стереотипа? А.Е. Барулин ответил, что при комплексном подходе это занимает около 1 мес, и отметил, что врач должен поддерживать устойчивое желание пациента поправиться и восстановиться для увеличения приверженности терапии. М.Л. Кукушкин уточнил: сколько процентов пациентов регулярно выполняют рекомендованный комплекс упражнений? А.Е. Барулин объяснил, что в течение первых 3 мес комплаентность достаточно высокая (до 90%), но затем она может снижаться, если врач не поддерживает контакт с пациентом.

Д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, член Совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, соорганизатор ежегодной региональной конференции «Manage Pain Волгоград» О.В. Курушина в своем докладе «Сказка о потерянном времени, или Как вовремя помочь пациенту» заострила внимание на ятрогенных причинах формирования хронической боли. «Не вовремя, неправильно, не полноценно купированная острая боль — это тоже фактор формирования хронической боли», — подчеркнула О.В. Курушина. Обсуждались механизмы формирования периферической и центральной сенситизации, а также патогенез ноцицептивной боли. Лектор также подчеркнула, что эторикоксиб воздействует именно на механизмы центральной сенситизации, когда пациент нуждается в уменьшении повышенной возбудимости центральных нейронов, особенно при воспалительной боли [1]. «Аторика проявила себя как оптимальное лекарственное средство для замены, даже в случае неэффективности других препаратов», — отметила О.В. Курушина.

Во время дискуссии подчеркивалось, что чем эффективнее купируется острая боль, тем более вероятна профилактика ее хронизации. Был задан достаточно важный вопрос: на чем должен строиться выбор НПВП? О.В. Курушина ответила: «Тут имеют место индивидуальная чувствительность, и от этого нам, к сожалению, никуда не спрятаться... Самое главное, чтобы доктор был готов оценить эффект действия препарата и был готов его поменять». Также был задан вопрос о назначении эторикоксиба при сердечно-сосудистых заболеваниях. О.В. Курушина отметила, что, по данным исследования MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) [17], риски сердечно-сосудистых осложнений при применении эторикоксиба являются такими же, как и при назначении диклофенака. Активно обсуждался персонализированный подход в терапии пациентов с хронической болью в спине.

Доклад М.Л. Кукушкина «Терапия НПВП: между Сциллой и Харибдой» был посвящен стратегии выбора НПВП. Были представлены результаты Кокрейновского систематического обзора 2020 г. (32 РКИ, посвященных оценке эффективности НПВП в терапии острой неспецифической боли в спине), показавшего, что НПВП, по сравнению с плацебо, более эффективны в купировании острой боли и более значимо облегчают функциональные нарушения, не отличаясь при этом по частоте и выраженности побочных эффектов [18]. Обсуждался биосинтез простагландинов, связанный с активностью циклооксигеназы (ЦОГ), из арахидоновой кислоты, входящей в состав фосфолипидов

мембраны клеток. Подчеркивалось, что ЦОГ-1 продуцирует простагландины для поддержания нормальных функций организма (например, увеличения продукции слизи стенкой желудка, регуляции кислотности желудочного сока, экскреции воды почками, гемостаза); соответственно, при ее ингибировании возрастает риск нежелательных реакций. ЦОГ-2 ассоциирована с продукцией простагландинов, участвующих в реализации воспалительного ответа (например, она обуславливает появление боли). М.Л. Кукушкин подчеркнул, что в настоящее время выбор НПВП — эмпирический и для успеха терапии необходимо учитывать механизм анальгетической активности, доказательства клинической эффективности, особенности взаимодействия с другими препаратами, спектр побочных эффектов и особенности фармакокинетики и фармакодинамики. Рассматривались механизмы действия различных представителей класса НПВП; отмечено, что эторикоксиб обладает выраженной селективностью в отношении ЦОГ-2. Обсуждались клинические рекомендации по рациональному использованию НПВП [12], в которых подчеркивается, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 были специально разработаны для снижения риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Были продемонстрированы результаты метаанализа 76 РКИ [19], в котором эторикоксиб в дозе 30–90 мг обладал наибольшим обезболивающим эффектом по сравнению с плацебо. На примере исследования L. Arendt-Nielsen и соавт. [2], которое показало снижение площади гипералгезии на фоне введения эторикоксиба, М.Л. Кукушкин еще раз напомнил, что за счет своей способности проникать через гематоэнцефалический барьер эторикоксиб способен ингибировать синтез ЦОГ-2 в центральной нервной системе, оказывая таким образом влияние на механизмы центральной сенситизации. В докладе также были затронуты вопросы безопасности применения НПВП. Представлены результаты метаанализа, показавшего, что эторикоксиб реже вызывает НПВП-ассоциированные диспепсии в сравнении с неселективными НПВП [20]. Еще раз была затронута тема кардиоваскулярной безопасности эторикоксиба. По данным исследования MEDAL [17] и крупного метаанализа [21] (31 исследование, 116 429 пациентов, период наблюдения более 115 тыс. пациенто-лет), высокая селективность эторикоксиба не приводила к нарастанию кардиоваскулярного риска, в сравнении с традиционными НПВП. В заключение М.Л. Кукушкин посоветовал «выбирать те препараты, которые именно для данного конкретного больного являются эффективными, с хорошей доказанностью и безопасностью».

Обсуждался вопрос эффективности НПВП при терапии пояснично-крестцовой дискогенной радикулопатии. М.Л. Кукушкин отметил, что симптомокомплекс, возникающий у пациента с пояснично-крестцовой радикулопатией, включает в себя иммунное воспаление, вызывающее ирритацию корешка, которое требует купирования. Именно поэтому в острой фазе радикулопатии НПВП являются препаратами выбора. Обсуждалась комбинированная терапия НПВП и антиконвульсантами при острой пояснично-крестцовой радикулопатии. М.Л. Кукушкин подчеркнул, что антиконвульсанты не способны бороться с воспалением, поэтому, чтобы не упустить время и не допустить развития центральной сенситизации, данный подход может быть вполне оправдан.

Завершал симпозиум доклад «Пациент vs врач: диалог с закрытыми глазами», представленный д.м.н., профессором, заведующим кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета Э.З. Якуповым. В своем приветственном слове лектор обратил внимание, что «мы очень часто смотрим на наших пациентов с широко закрытыми глазами». Обсуждалось, что, несмотря на возможности нелекарственных и лекарственных методов лечения, по данным Всемирной организации здравоохранения от 2017 г. [22], боль в спине остается ведущей причиной нетрудоспособности. Подчеркивалось, что пациент с острой болью в спине не всегда обращается к врачу, а может заниматься самолечением, и в итоге это приводит к центральной сенситизации и формированию хронической боли. Обсуждались эмоциональные аспекты болевых синдромов на примере экспериментального исследования [23], в котором удалось охарактеризовать примерно 150 нейронов в нижней и задней части амигдалы, которые были активны только в те моменты, когда животное ощущало боль. После выключения этих нейронов животные по-прежнему чувствовали боль, но переставали чувствовать отрицательный эмоциональный оттенок боли: не зализывали больное место и не избегали тех мест в клетке, где их мог подстеречь укол иглы. Э.З. Якупов обратил внимание, что довольно часто врачи избегают оценки аффективного и когнитивного компонентов, участвующих в модуляции боли. Обсуждались причины хронизации боли в спине, с особым вниманием к неадекватной анальгетической терапии в остром периоде, личностным особенностям и социально-психологическим факторам, в частности «катастрофизации боли». Отдельно рассматривались проблемы пациента с болью в спине (отсутствие времени, достаточного, чтобы изложить жалобы; попытка «спрятаться» за инструментальные методы обследования и переложить ответственность за свое здоровье на окружающих) и его лечащего врача (поверхностная оценка жалоб,

данных анамнеза; неадекватный выбор методов лечения — «симптоматический подход»). Рассматривались предикторы отсутствия приверженности лекарственной терапии и причины несоблюдения предписанного режима лечения, связанные с врачом (отсутствие диалога, время приема и т. д.). Обсуждались важность эмоционального восприятия боли, механизмы социального и оперантного научения, а также когнитивные факторы, играющие роль в формировании хронической боли. Подчеркивалась необходимость информировать пациентов о доброкачественном характере заболевания и высокой вероятности его разрешения, рекомендовать избегать постельного режима, сохранять активный образ жизни, а также облегчить боль. Э.З. Якупов закончил свое выступление словами профессора Е.Д. Cassell: «Возможно, для того, чтобы лучше понять проблему боли, врачам стоит посмотреть на пациентов как на людей?».

Таким образом, прошедший симпозиум «Как обогреть боль в 21 веке? Мнения экспертов» затронул важнейшие аспекты работы практических врачей: ограниченное время на приеме, трудности диагностики и выбора метода терапии при боли в спине. Эксперты сошлись во мнении, что к каждому пациенту необходим персонализированный и мультидисциплинарный подход, а также выразили надежду о возможности формирования специализированных болевых центров в нашей стране. Этиориксиб (Аторика) был отмечен всеми участниками симпозиума как один из наиболее оптимальных препаратов для лечения пациентов с хронической болью в нижней части спины.

Материал подготовлен к.м.н. **Т.М. Остроумовой**,
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)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin HY, Cheng TT, Wang JH, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x
2. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562
3. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1781-91. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009
4. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1
5. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
6. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
7. Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. *Spine J*. 2010 Mar;20(3):200-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.10.018
8. Cohen SP, Chen Y, Neufeld NJ. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2013 Jan;13(1):99-116. doi: 10.1586/ern.12.148
9. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T50-69. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.001

10. Siddiq MAB, Rahim MA, Khan MTI, Shikder AZH. Lumbar Ligament Sprain-degeneration and Prolapsed Lumbar Intervertebral Disc: A Frequent Missed Combination. *Cureus*. 2019 Jan 25;11(1):e3958. doi: 10.7759/cureus.3958
11. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ и др. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):631-5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635
[Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, et al. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):631-5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635 (In Russ.)].
12. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
[Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].
13. Каратеев АЕ. Эторикоксиб может использоваться при хронической неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):125-30. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130
[Karateev AE. Etoricoxib can be used for chronic nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):125-30. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130 (In Russ.)].
14. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability — a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003 Aug;4(6):307-15. doi: 10.1016/s1526-5900(03)00633-3
15. Pallas RM, Seger W, Adler JL, et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257-66. doi: 10.1080/03009740410005728
16. Zerbin C, Ozturk Z, Grifka J, et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005 Dec;21(12):2037-49. doi: 10.1185/030079905X75069
17. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov;368(9549):1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
18. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr;4:CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581
19. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0
20. Watson DJ, Bolognese JA, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec;20(12):1899-908. doi: 10.1185/030079904X12681
21. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
22. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
23. Corder G, Ahanonu B, Grewe BF, et al. An amygdalar neural ensemble that encodes the unpleasantness of pain. *Science*. 2019 Jan;363(6424):276-81. doi: 10.1126/science.aap8586

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.11.2021/06.12.2021/08.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена по материалам симпозиума, организованного при поддержке компании «Верофарм». Конфликт интересов отсутствует.

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article was prepared based on the materials of the symposium organized with the support of the «Veropharm» company. There is no conflict of interest.

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.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>