

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 (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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. Mendeleevich, MD (Kazan)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
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

2022, том 14, №

1

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>
на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.
Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):1–121.
Подписано в печать 15.02.2022.
Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».
Тираж 3000 экз.
Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г., Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Артеменко А.Р.,
Воробьева Ю.Д., Екушева Е.В., Корешкина М.И., Лебедева Е.Р., Латышева Н.В.,
Наприенко М.В., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Головачева В.А., Рачин А.П., Парфенов В.А.

Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов	4
--	---

ЛЕКЦИЯ

Остроумова О.Д., Ших Е.В., Ших Н.В., Остроумова Т.М., Исаакян Ю.А.

Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазами в практике невролога и психиатра	14
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Петров С.В., Бойко О.В., Бойко А.Н.

Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях реальной клинической практики	22
--	----

Коваленко А.П., Вознюк И.А., Наумов К.М., Лобзин В.Ю., Киртаев С.Ю.

Лечение спастичности у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы	26
--	----

Воробьева О.В., Пилипович А.А., Фатеева В.В.

Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование	32
--	----

Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П., Столярова В.А., Жукова И.А.,
Агашева А.Е., Штаймец С.В., Дружинина О.А., Широких И.В.

Влияние витамина D и других показателей фосфорно-кальциевого обмена на когнитивные функции и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона	38
--	----

Мосолова Е.С., Чанг С., Сосин Д.Н., Мосолов С.Н.

Валидация русскоязычной версии шкалы «Стресс и тревога во время вирусной эпидемии — 9-пунктный опросник» (SAVE-9) среди медицинских работников в период пандемии COVID-19	45
--	----

Вербницкая М.С., Тювина Н.А., Тюльпин Ю.Г., Кренкель Г.Л.

Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий	52
---	----

Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Пономарев В.В., Маркова М.Н., Магомедов К.Р.

Оценка эффективности и безопасности применения иПидакрина у пациентов с идиопатической иЕвропатией Лицевого Нерва (исследование ПЕЛИКаН)	60
---	----

ОБЗОРЫ

Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р.

Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против	69
--	----

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

Биологические основы агрессивного поведения	76
---	----

Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю., Ломиашвили Л.М.

Влияние антидепрессантов разных классов на регуляцию процессов сна и бодрствования при депрессии	82
--	----

Головачева А.А., Головачева В.А., Парфенов В.А.

Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии	89
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Benjilany A., Bouhtouri Y., Kouach J.

Polyradiculoneuropathy of Guillain-Barré during pregnancy: a case report of a successful maternal and fetal outcome	97
---	----

Максимова М.Ю., Груша Я.О., Фетцер Е.И.

Множественная невропатия краниальных нервов, ассоциированная с COVID-19	99
---	----

Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Идилова Л.И., Степанов В.Н., Измайлова А.М., Петриков С.С.

Множественная невропатия черепных нервов как проявление паранеопластического синдрома при тимоме	104
--	-----

Мартынов М.Ю., Куташов В.А., Ульянова О.В.

COVID-19 в семье с редким генетическим заболеванием нервной системы	108
---	-----

Толмачева В.А., Юзбашян П.Г., Шишорин Р.М., Волель Б.А., Романов Д.В.

Функциональный писчий спазм как психогенная фокальная дистония	115
--	-----

CLINICAL GUIDELINES

Tabeeva G.R., Osipova V.V., Filatova E.G., Azimova Yu.E., Amelin A.V., Artyomenko A.R., Vorobyeva Yu.D., Ekusheva E.V., Koreshkina M.I., Lebedeva E.R., Latysheva N.V., Naprienko M.V., Sergeev A.V., Skorobogatykh K.V., Golovacheva V.A., Rachin A.P., Parfenov V.A.

Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines	4
--	---

LECTURE

Ostroumova O.D., Shikh E.V., Shikh N.V., Ostroumova T.M., Isaakyan Y.A.

Drug-induced liver injury with cholestasis in the neurologist and psychiatric practice	14
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Petrov S.V., Boyko O.V., Boyko A.N.

Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in real clinical practice	22
---	----

Kovalenko A.P., Vozniuk I.A., Naumov K.M., Lobzin V.Yu., Kirtaev S.Yu.

Treatment of spasticity in patients with the consequences of traumatic brain injury	26
---	----

Vorobyeva O.V., Pilipovich A.A., Fateeva V.V.

Impact of endothelial inflammation on depression in patients with cerebral microangiopathy: a prospective study	32
---	----

Novotnyy D.A., Zhukova N.G., Shperling L.P., Stolyarova V.A., Zhukova I.A., Agasheva A.E., Shtaimets S.V., Druzhinina O.A., Shirokikh I.V.

Effect of vitamin D and other indicators of phosphorus-calcium metabolism on cognitive functions and quality of life in patients with Parkinson's disease	38
---	----

Mosolova E.S., Chung S., Sosin D.N., Mosolov S.N.

Validation of the Russian version of Stress and Anxiety to Viral Epidemics – 9 items (SAVE-9) among healthcare workers during COVID-19 pandemic	45
---	----

Verbitskaya M.S., Tyuvina N.A., Tyulpin Yu.G., Krenkel G.L.

Comparative evaluation of psychopharmacotherapy of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorder, psychogenic depression	52
--	----

Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Ponomarev V.V., Markova M.N., Magomedov K.R.

The efficacy and safety of ipidacrine in patients with idiopathic neuropathy of the facial nerve (PELICAN study)	60
--	----

REVIEWS

Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons	69
--	----

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

Biological basis of aggressive behavior	76
---	----

Usov G.M., Kolomytsev D.Yu., Lomiashvili L.M.

Impact of different classes of antidepressants on sleep and wakefulness regulation in depression	82
--	----

Golovacheva A.A., Golovacheva V.A., Parfenov V.A.

Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago	89
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Benjilany A., Bouhtouri Y., Kouach J.

Polyradiculoneuropathy of Guillain-Barré during pregnancy: a case report of a successful maternal and fetal outcome	97
---	----

Maksimova M.Yu., Grusha Ya.O., Fettser E.I.

COVID-19 associated multiple cranial neuropathies	99
---	----

Ramazanov G.R., Shevchenkø E.V., Idilova L.I., Stepanov V.N., Izmailova A.M., Petrikov S.S.

Multiple cranial neuropathies as a manifestation of paraneoplastic syndrome in thymoma	104
--	-----

Martynov M.Yu., Kutashov V.A., Ulyanova O.V.

COVID 19 in a family with rare genetic disease of the nervous system	108
--	-----

Tolmacheva V.A., Yuzbashyan P.G., Shishorin R.M., Volel B.A., Romanov D.V.

Functional writer's cramp as psychogenic focal dystonia	115
---	-----

Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов

Табеева Г.Р.¹, Осипова В.В.², Филатова Е.Г.¹, Азимова Ю.Э.^{3,4}, Амелин А.В.⁵, Артеменко А.Р.¹,

Воробьева Ю.Д.¹, Екушева Е.В.^{6,7,8,9}, Корешкина М.И.¹⁰, Лебедева Е.Р.^{11,12}, Латышева Н.В.¹,

Наприенко М.В.¹, Сергеев А.В.¹, Скоробогатых К.В.³, Головачева В.А.¹, Рачин А.П.¹³, Парфенов В.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ООО «Университетская клиника головной боли», Москва;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва; ⁷ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород; ⁸Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. академика А. Вейна, Москва; ⁹ООО «ГУТА КЛИНИК», Москва; ¹⁰Клиника «Медицинская коллегия», Санкт-Петербург; ¹¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ¹²Международный центр лечения головной боли «Европа-Азия», Екатеринбург;

¹³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ³Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ⁴Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁶Россия, 125371, Москва, Волоколамское ш., 91; ⁷Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ⁸Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 10Б; ⁹Россия, 127006, Москва, ул. Фадеева, 4а, стр. 1; ¹⁰Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, 1; ¹¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ¹²Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ¹³Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32

Рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению лекарственно-индуцированной головной боли составлены на основании доказательной медицины, Международной классификации головных болей последнего пересмотра. Изложены основные сведения об эпидемиологии, факторах риска, патофизиологических механизмах, диагностике и наиболее эффективных лекарственных и немедикаментозных подходах к ведению пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; диагностика; классификация; хроническая мигрень; хроническая головная боль напряжения; лечение лекарственно-индуцированной головной боли; профилактика; нелекарственные методы.

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13

Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines

Tabeeva G.R.¹, Osipova V.V.², Filatova E.G.¹, Azimova Yu.E.^{3,4}, Amelin A.V.⁵, Artyomenko A.R.¹,

Vorobyeva Yu.D.¹, Ekusheva E.V.^{6,7,8,9}, Koreshkina M.I.¹⁰, Lebedeva E.R.^{11,12}, Latysheva N.V.¹,

Naprienko M.V.¹, Sergeev A.V.¹, Skorobogatikh K.V.³, Golovacheva V.A.¹, Rachin A.P.¹³, Parfenov V.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³ООО «University Headache Clinic», Moscow;

⁴Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁶Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁷Belgorod State National Research University, Belgorod;

⁸Acad. A. Vein Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow; ⁹ООО «GUTA CLINIC», Moscow; ¹⁰Clinic «Medical Board», Saint Petersburg; ¹¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ¹²International Headache Treatment Center «Europe-Asia», Yekaterinburg; ¹³National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ³2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ⁴8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ⁵6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁶91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; ⁷85, Pobedy St., Belgorod 308015, Russia; ⁸10B, Staropetrovskiy proezd, Moscow 125130, Russia; ⁹4a, Fadeeva St., Build. 1, Moscow 127006, Russia; ¹⁰1, Michurinskaya St., Saint Petersburg 197046, Russia; ¹¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia; ¹²67, Furmanova St., Yekaterinburg 620144, Russia; ¹³32, Novyi Arbat St., Moscow 121099, Russia

The Russian experts' guidelines on evaluation and treatment of medication-overuse headache are based on evidence-based medicine, the latest revision of the International Classification of Headache Disorders. Basic information about epidemiology, risk factors, pathophysiological mechanisms, evaluation, and the most effective pharmacological drug and non-pharmacological approaches to managing patients with medication-overuse headache are presented.

Keywords: medication-overuse headache; evaluation; classification; chronic migraine; chronic tension-type headache; medication-overuse headache treatment; prevention; non-pharmacological methods.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grytabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13

Чрезмерное употребление препаратов для купирования головной боли (цефалгии) — частая проблема у пациентов с первичными цефалгиями, особенно с мигренью и головной болью напряжения (ГБН) [1, 2]. Систематические исследования закономерностей хронификации головных болей в связи с частым использованием симптоматических лекарственных средств (ЛС), проведенные в течение последних 50 лет, привели к выделению лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) в самостоятельную форму, которая рассматривается в Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) как вторичная (симптоматическая) головная боль [3]. В соответствии с современными представлениями, ЛИГБ — головная боль, возникающая на протяжении 15 дней и более в месяц у пациента с существующей первичной головной болью и развивающаяся как следствие регулярного чрезмерного использования симптоматических средств (в течение 10–15 дней и более в месяц в зависимости от класса ЛС) в период свыше 3 мес. Обычно, но не всегда, она разрешается при прекращении злоупотребления ЛС [3]. Ранее для обозначения ЛИГБ использовались термины «лекарственная», «абузусная», «рикошетная головная боль».

Распространенность ЛИГБ в общей популяции составляет от 0,5 до 7,2% [4]. В странах Европы она выявляется в среднем у 1–2% населения с существенным доминированием у женщин (до 93% от числа всех лиц с ЛИГБ) [5–7]. В России ее представленность достигает 7,6% [8, 9]. Хотя ЛИГБ чаще встречается в среднем возрасте [4], она также наблюдается у 0,3–0,5% детей и подростков [10]. У 21–52% педиатрических пациентов с хронической ежедневной головной болью (ХЕГБ) она отвечает критериям ЛИГБ [11, 12]. С возрастом распространенность ЛИГБ снижается, однако среди пациентов с ХЕГБ старше 64 лет злоупотребление симптоматическими ЛС выявляется у 35% лиц [11, 13]. В целом при ХЕГБ ЛИГБ выявляется в 70% случаев [7, 14, 15], а в специализированных клиниках головной боли она наблюдается у большинства пациентов, составляя 30–50% от числа всех обращений [16]. ЛИГБ чаще развивается у пациентов с мигренью, что составляет 80% случаев [17], реже — у пациентов с ГБН. Она также описана при кластерной головной боли [18] и у пациентов с новой ежедневной персистирующей головной болью [10, 19], при посттравматической головной боли [20], а также при некоторых симптоматических головных болях [19].

Наряду с широкой распространенностью ЛИГБ является значительным бременем, будучи по уровню затрат одним из самых дорогих неврологических заболеваний [21]. Так, по данным The Eurolight Project [22], средняя годовая стоимость ЛИГБ на человека составляет 3561 евро, что в три раза больше таковой при мигрени и более чем в 10 раз — по сравнению с ГБН. При этом косвенные затраты, связанные с пропусками рабочих дней и снижением производительности труда, составляют 92%. В структуру прямых затрат наибольший вклад вносят расходы на амбулаторное лечение, инструментальное обследование, госпитализации, а стоимость ЛС составляет лишь незначительную их часть [22].

С точки зрения пациента ЛИГБ представляет собой серьезное, инвалидизирующее заболевание, связанное со значительным снижением качества жизни и тяжелым бременем сопутствующих заболеваний [23, 24]. По данным большого интернет-исследования CaMEO [25], среди 16 789 лиц с мигренью 17,7% соответствовали критериям ЛИГБ. Среднее количество дней с головной болью составило 24,3 в месяц, а ежедневные головные боли отмечали 36,1% пациентов. Пациенты с ЛИГБ отличались более значительным нарушением функционирования, более высокой частотой обращений за медицинской помощью и более низким качеством жизни в целом [25].

ЛИГБ является потенциально обратимым состоянием, адекватное лечение которого высокоэффективно и способствует значительному сокращению социально-экономических затрат. Так, исследование, проведенное в специализированной клинике головной боли, показало снижение на 24% потребления ЛС и общих расходов на лечение в случаях эффективной терапии ЛИГБ [23]. Исследование в шести странах Европы и Латинской Америки (COMOESTAS project) [23, 26] показало, что в результате успешной терапии ЛИГБ в 67% случаев больные отказываются от злоупотребления ЛС, а у 46,5% пациентов происходит обратная трансформация хронической головной боли в эпизодическую форму. При этом 50,7% пациентов сообщают о снижении выраженности симптомов депрессии, а 27,1% — о регрессе тревожности после лечения [26].

Классификация и диагностика

В соответствии с современной версией МКГБ ЛИГБ относится к вторичным цефалгиям и занимает раздел 8.2 «Лекарственно-индуцированная головная боль» в главе 8 «Головные боли, связанные с веществами

или их отменой» [3]. Необходимо, однако, отметить, что, хотя по существу ЛИГБ является вторичной формой головной боли, она развивается почти исключительно у пациентов с первичными цефалгиями при злоупотреблении обезболивающими ЛС для купирования эпизодов головной боли [14]. ЛИГБ может возникать при избыточном применении любых средств для купирования цефалгий [4, 27, 28]. Этот факт находит отражение в МКГБ-3 [3].

Классификация ЛИГБ¹

- 8.2.1. Головная боль при избыточном применении эрготамина
- 8.2.2. Головная боль при избыточном применении триптанов
- 8.2.3. Головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков
 - 8.2.3.1. Головная боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена)
 - 8.2.3.2. Головная боль при избыточном применении других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
 - 8.2.3.2.1. Головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты
 - 8.2.3.3. Головная боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков
- 8.2.4. Головная боль при избыточном применении опиатов
- 8.2.5. Головная боль при избыточном применении комбинации обезболивающих препаратов
- 8.2.6. Головная боль, связанная с применением нескольких классов препаратов (без четкого превалирования какого-либо одного класса)
- 8.2.7. Головная боль, связанная с неподтвержденным избыточным применением нескольких классов лекарственных препаратов
- 8.2.8. Головная боль, связанная с применением других препаратов

По данным отечественных исследований, в России ЛИГБ чаще всего обусловлена избыточным применением комбинированных и простых анальгетиков, несколько реже — триптанов, редко — опиоидных анальгетиков [29, 30].

Диагностика ЛИГБ, так же как мигрени и ГБН, является клинической и основывается на характерных жалобах, данных анамнеза, дневника головной боли (при его наличии) и на соответствии клинических проявлений диагностическим критериям ЛИГБ [31–33]. Дневник головной боли является полезным инструментом, который широко применяется в специализированных центрах для дифференциальной диагностики распространенных форм цефалгий (прежде всего мигрени, ГБН и ЛИГБ) [3, 33]. Дополнительные исследования (лабораторные, инструментальные, консультации специалистов) следует назначать только при подозрении на вторичный характер головной боли, т. е. при выявлении «сигналов опасности» [4, 34, 35].

¹МКГБ-3 (2018), раздел 8.2.

Переченьсторажжающихсимптомов («сигналов опасности») у пациентов с головной болью

1. Головная боль, впервые возникшая после 50 лет, или головная боль, изменившая свое течение.
2. «Громоподобная» головная боль или головная боль, нарастающая до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале за 1–2 с.
3. Всегда односторонняя головная боль.
4. Прогрессивно ухудшающаяся головная боль без ремиссий.
5. Внезапно возникшая, необычная для пациента головная боль.
6. Атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными или двигательными нарушениями и/или продолжительностью >1 ч).
7. Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) либо психические нарушения.
8. Очаговые неврологические знаки и симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность шеи, артралгии или миалгии).
9. Признаки внутричерепной гипертензии (усиление головной боли при кашле, натуживании, физическом напряжении).
10. Отек диска зрительного нерва.
11. ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе.
12. Дебют головной боли во время беременности или в послеродовом периоде.
13. Неэффективность адекватно проводимого лечения.

Обобщенные диагностические критерии ЛИГБ [3]

- A. Головная боль, присутствующая 15 дней и более в месяц у пациента, исходно имеющего одну из форм головной боли.
- B. Регулярное на протяжении 3 мес и более злоупотребление одним или несколькими препаратами для купирования приступа головной боли и/или симптоматического лечения головной боли.
- C. Не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Основным количественным параметром диагностики ЛИГБ является «число дней в месяц с приемом обезболивающих препаратов», которое различается в зависимости от класса «виновного» препарата. В табл. 1 приведены диагностические критерии различных подтипов ЛИГБ в зависимости от класса препарата(-ов) злоупотребления [3].

Таким образом, число дней в месяц с приемом «виновных» препаратов различается в зависимости от класса препарата злоупотребления: ≥15 дней в месяц для простых анальгетиков и НПВП и ≥10 дней для триптанов, комбинированных анальгетиков, производных эрготамина и опиоидов. Понятие «число доз обезболивающих, принимаемых в день с головной болью» в МКГБ не выделяется, так же как не обсуждается понятие «степень тяжести ЛИГБ». В то же

Таблица 1. *Классификация подтипов ЛИГБ в зависимости от числа дней с приемом обезболивающих препаратов в месяц [3]*

Table 1. *MOH subtypes classification depending on number of days with pain medications per month [3]*

Форма ЛИГБ	Количество дней с приемом обезболивающих ЛС в месяц (регулярный прием на протяжении 3 мес и более)
8.2.1. Головная боль, связанная с избыточным приемом эрготамина	Прием эрготамина ≥ 10 дней в месяц
8.2.2. Головная боль, связанная с избыточным приемом триптанов	Прием одного или более триптанов ≥ 10 дней в месяц
8.2.3. Головная боль, связанная с избыточным приемом ненаркотических анальгетиков	Прием ненаркотического анальгетика ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.1. Головная боль, связанная с избыточным приемом парацетамола (ацетаминофена)	Прием парацетамола ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.2. Головная боль, связанная с избыточным приемом НПВП	Прием одного или нескольких НПВП ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.2.1. Головная боль, связанная с избыточным приемом ацетилсалициловой кислоты	Прием ацетилсалициловой кислоты ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.3. Головная боль, связанная с избыточным приемом других неопиоидных анальгетиков	Прием одного или более неопиоидных анальгетиков ≥ 15 дней в месяц
8.2.4. Головная боль, связанная с избыточным приемом опиоидов	Прием одного или более опиоидов ≥ 10 дней в месяц
8.2.5. Головная боль, связанная с избыточным приемом комбинированных анальгетиков	Прием одного или более комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц
8.2.6. Головная боль, связанная с применением нескольких классов ЛС (без четкого превалирования какого-либо одного класса)	Прием любых комбинаций эрготамина, триптанов, простых анальгетиков, НПВП и комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц без четкого злоупотребления отдельным ЛС или классом ЛС
8.2.7. Головная боль, связанная с неуточненным избыточным применением нескольких классов ЛС	Прием любых комбинаций эрготамина, триптанов, простых анальгетиков, НПВП и комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц, когда сложно точно установить само ЛС, его количество и кратность приема
8.2.8. Головная боль, связанная с избыточным приемом других препаратов	Прием ≥ 10 дней в месяц любых других ЛС, не обозначенных выше

время, по мнению некоторых авторов [36], параметр «число доз обезболивающих, принимаемых в день с головной болью» может быть важным критерием, определяющим степень тяжести ЛИГБ и скорость ее развития.

В соответствии с МКГБ-3 при выявлении у пациентов с первичными формами головной боли (чаще всего с мигренью и ГБН) диагностических критериев ЛИГБ следует выставить оба диагноза, например: «1. Хроническая мигрень без ауры, ЛИГБ, связанная с избыточным применением триптанов. 2. Хроническая ГБН с напряжением перикраниальных мышц, ЛИГБ (простые и комбинированные анальгетики)» [3]. Учитывая, что при наличии злоупотребления симптоматическими ЛС (лекарственный «абзус») риск формирования ЛИГБ крайне высок, имеет смысл его констатировать и информировать пациента о необходимости отменить или ограничить прием «виновных» анальгетиков/триптанов [39], что имеет большое значение не только для лечения ЛИГБ, но и для прогноза течения мигрени и ГБН [28, 31, 37].

Факторы риска и патофизиология

Следует отметить, что ЛИГБ развивается не всегда даже при частом использовании симптоматических ЛС. Известно, что из всех типов головной боли именно мигрень чаще всего ассоциируется с ЛИГБ и встречается примерно

у 80% пациентов [17]. Пациенты с более высокой частотой головной боли подвержены более высокому риску ЛИГБ, чем пациенты с менее частыми приступами, причем вероятность ее развития повышается с возрастом, при увеличении индекса массы тела, а также у пациентов с наличием таких факторов, как высокая интенсивность головной боли, курение, кожная аллодиния, тревога и депрессия [38]. Депрессия выявляется у 40% пациентов, а тревожные расстройства — более чем у 58% больных с ЛИГБ [23], хотя их причинно-следственные связи требуют уточнения. В развитии ЛИГБ могут участвовать генетические факторы, включающие полиморфизмы гена ангиотензинпревращающего фермента, гена нейротрофического фактора головного мозга, катехол-О-метилтрансферазы, гена переносчика серотонина [1]. Клинические наблюдения показывают трехкратное повышение риска ЛИГБ при наличии семейного анамнеза [39]. ЛИГБ могут быть также связаны с рядом заболеваний, обусловленных употреблением психоактивных веществ, поскольку считается, что они имеют общие нейробиологические связи. Эти данные подтверждают значение биологической предрасположенности как еще одного значимого фактора риска развития ЛИГБ.

Многочисленные данные указывают на предрасположенность именно пациентов с хронической мигренью (ХМ) к развитию ЛИГБ [40]. При этом избыточный прием

специфических препаратов для купирования приступов мигрени (эрготамина, триптанов) достоверно ассоциирован с ЛИГБ. Эта закономерность предполагает рассмотрение общих нейробиологических звеньев мигрени и ЛИГБ. В настоящее время выделено четыре основных патогенетических механизма хронификации головной боли на фоне избыточного приема анальгетиков: снижение порога развития корковой распространяющейся депрессии, периферическая и центральная тригеминальная сенситизация и дисфункция антиноцицептивных систем [41]. Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют выделять нейробиологические, анатомо-функциональные и нейropsychиатрические изменения у пациентов с ЛИГБ [41]. Изменения активности серотонинергической, дофаминергической и эндоканнабиноидной систем продемонстрированы при длительном злоупотреблении различными группами анальгетиков. Например, избыточный прием триптанов ассоциирован с изменением активности 5HT-рецепторов в коре, стволе мозга и тригеминальном ганглии. При этом отмечается повышение активности 5-HT_{2A}-рецепторов, участвующих в ноцицептивной трансмиссии [42, 43]. Коморбидность ЛИГБ с заболеваниями обсессивно-компульсивного спектра и ассоциация с некоторыми полиморфизмами (rs2097629) гена дофамин β-гидроксилазы (DBH), генами рецептора дофамина D4 (DRD4) и транспортера дофамина (DAT) указывает на роль дофаминергической системы [39, 44]. Кроме того, ряд последних исследований указывают на значимое снижение активности фермента амидгидролазы транспортеров эндоканнабиноидов при ЛИГБ [45].

Факты, демонстрирующие участие системы кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) при ЛИГБ достаточно противоречивы. С одной стороны, роль CGRP бесспорно доказана в развитии болевой фазы приступа мигрени, с другой стороны, препараты — антагонисты CGRP для купирования приступа мигрени — не вызывают развития ЛИГБ и, вероятно, могут быть использованы с профилактической целью. При анализе уровня CGRP в плазме крови у пациентов с ХМ и ЛИГБ не было выявлено значимых отличий в сравнении с группой контроля [46].

В ходе магнитно-резонансных морфометрических исследований выявлено значимое повышение объема серого вещества в районе зрительного бугра, околоводопроводной зоне, вентральной части полосатого тела (стриатума) одновременно со снижением в перифронтальной коре, зоне островка и передней части поясной извилины при ЛИГБ [47]. Интересно, что данные изменения коррелировали с уровнем тревоги и тяжестью мигрени, с тенденцией к восстановлению после успешной терапии ЛИГБ и ХМ. Выдвинуто предположение, что такие изменения в лобно-стриарной системе можно рассматривать как анатомо-функциональную основу для развития аддиктивного или компульсивного поведения при злоупотреблении анальгетиками [47].

Таким образом, предполагается, что ЛИГБ — это биоповеденческое расстройство с гетерогенными патогенетическими механизмами и генетической предрасположенностью. В основе развития ЛИГБ лежит механизм хронификации одной из форм головной боли с активацией нейробиологических болевых механизмов на фоне из-

быточного использования анальгетиков, иногда в сочетании с коморбидными эмоциональными и поведенческими нарушениями.

Лечение и прогноз

Учитывая сложность проблемы лечения ЛИГБ и четкие закономерности ее формирования при наличии злоупотребления ЛС, одной из важнейших стратегий является первичная профилактика, основная цель которой — предотвращение избыточного использования анальгетиков и, соответственно, снижение риска хронификации первичной головной боли [48]. Целесообразность такого подхода подтверждена данными исследования, проведенного в Дании [49]. Широкое информирование населения о рисках, связанных с частым употреблением анальгетиков, показало рост осведомленности населения о ЛИГБ с 31 до 38% [49]. Клиническая польза от информирования пациентов об этом состоянии была продемонстрирована как в популяционных исследованиях, так и среди пациентов общей медицинской сети и специализированных клиник головной боли [48]. Образовательные программы могут быть очень эффективными методами лечения пациентов с ЛИГБ [50, 51] и приводить к снижению избыточного потребления препаратов для лечения приступов мигрени и, таким образом, улучшить прогноз заболевания. Предотвращение злоупотребления ЛС у пациентов группы риска с помощью поведенческой терапии более эффективно, чем лечение уже развившейся ЛИГБ [50]. Необходимо объяснить пациенту, что злоупотребление препаратами для купирования приступов головной боли способствует ее учащению, хронификации заболевания и развитию ЛИГБ. Основные стратегии профилактики развития ЛИГБ в группе риска включают: информирование пациентов о безопасном режиме приема симптоматических ЛС (не чаще 2 дней в неделю / не более 8 дней в месяц) и контроль других факторов риска (эмоционального состояния, стрессовых жизненных событий, режима сна, массы тела, приема кофеина и др.).

Назначаемая медикаментозная терапия имеет две цели: 1) профилактика первичной головной боли, приведшей к ЛИГБ (мигрени, ГБН, гемикрании континуа и т. д.); 2) облегчение симптомов отмены при прекращении приема «виновного» лекарственного препарата.

Отмена препарата, вызвавшего ЛИГБ, является основным методом терапии данного заболевания. Для большинства пациентов достаточно информирования о причинах хронической головной боли, связи ее с избыточным приемом препаратов для обезболивания, необходимости отмены этих ЛС [52]. Эффективность стратегии отмены абзусного препарата неоднократно показана в клинических исследованиях. В датском центре головной боли была проведена отмена обезболивающих препаратов у 175 пациентов с диагнозом ЛИГБ, профилактическая терапия при этом не назначалась [53]. Через 2 мес 45% пациентов сообщили о более чем 50% сокращении числа дней с головной болью, у 48% пациентов улучшения не произошло, а в 7% случаев произошло ухудшение паттерна головной боли. Может применяться как полная, так и частичная отмена «виновных» препаратов. При частичной отмене проводят сокращение приема симптоматических ЛС до двух дней в неделю. Полная отмена более эффективна [54], однако она значительно более сложная в связи с возникающей вы-

раженной «головной болью отмены». Отмену неопиодных анальгетиков и триптанов, как полную, так и частичную, можно проводить в амбулаторных условиях; отмену опиоидов, барбитурат-содержащих анальгетиков, в том числе при сочетании со злоупотреблением бензодиазепинами, — в условиях стационара/дневного стационара и в постепенном режиме [55].

Отмена абузусного препарата часто сопровождается закономерным ухудшением состояния (тошнота, рвота, снижение артериального давления, тахикардия, нарушения сна и аппетита, беспокойство, тревожность) и утяжелением цефалгического синдрома (развитие «головных болей отмены»), что у большинства пациентов требует отдельного лечения [48]. Длительность симптомов отмены составляет 2–10 дней [27]. Для лечения «головной боли отмены», а также облегчения других симптомов рекомендуется применение глюкокортикоидов, НПВП, противорвотных препаратов и анксиолитиков (табл. 2).

Лечение головной боли и других симптомов (детоксикацию) следует проводить в первые 2 нед периода отмены. Выбор препаратов определяется клиническими проявлениями (например, при наличии рвоты целесообразно применение противорвотных средств) [59]. В период отмены «виновных» анальгетиков в качестве альтернативных обезболивающих ЛС могут применяться препараты тех классов, которыми пациент ранее не злоупотреблял (например, при наличии ЛИГБ, связанной с комбинированными анальгетиками, в период отмены могут быть рекомендованы триптаны не более двух раз в неделю). При назначении глюкокортикоидов или НПВП необходимо применять ингибиторы протонной помпы для снижения риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациентам, злоупотребляющим опиоидами, бензодиазепинами, барбитуратами, в стационаре проводят мониторинг метаболических показателей крови, артериального давления и регидратацию, в том числе обильное питье.

Для профилактической терапии мигрени, сочетающейся с ЛИГБ, рекомендуется применение топирамата, бо-

тулинического токсина типа А — гемагглютининового комплекса и моноклональных антител к CGRP или его рецепторам (табл. 3) [37, 60].

Профилактическую терапию мигрени, сочетающейся с ЛИГБ, предпочтительно начинать вместе с отменой препарата(-ов), вызвавшего(-их) ЛИГБ, и лечением головной боли отмены [54], однако терапию можно начинать и без отмены «виновных» анальгетиков [55, 61–63]. Профилактическую терапию хронической ГБН, сочетающейся с ЛИГБ, предпочтительно начинать вместе с отменой препарата(-ов) злоупотребления и лечением «головных болей отмены» [56]. Для профилактической терапии хронической ГБН, сочетающейся с ЛИГБ, рекомендуется амитриптилин [57]. Лечение амитриптилином начинают с небольших доз (5–10 мг/сут), затем каждую неделю суточную дозу увеличивают (титруют) на 5–10 мг до наступления клинического эффекта или развития нежелательных явлений; средняя эффективная доза амитриптилина составляет 50–75 мг/сут (разброс от 25 до 150 мг/сут). Для облегчения переносимости препарата и у пациентов с сопутствующими жалобами на нарушение ночного сна большая часть дозы амитриптилина должна быть принята за 1–2 ч до сна. Важно разъяснить пациенту, что, хотя амитриптилин является антидепрессантом, он также обладает выраженным противоболевым действием и высокой эффективностью в лечении ГБН.

Применение психологических методов в комбинации с дезинтоксикационной и профилактической терапией позволяет снизить уровень тревоги и катастрофизации боли у пациентов с ЛИГБ, повышает приверженность отмене обезболивающих препаратов, помогает пациентам придерживаться адаптивных стратегий преодоления боли. К психологическим методам, которые рекомендуется назначать при ЛИГБ, относятся когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь, релаксация [48, 50]. Добавление к дезинтоксикационной и профилактической терапии психологических методов снижает вероятность рецидива ЛИГБ и хронификации исходной первичной головной боли в первые три года после лечения.

Таблица 2. ЛС, рекомендованные для лечения «головной боли отмены» у пациентов с ЛИГБ

Table 2. Drugs recommended for “withdrawal headache” treatment in patients with МОН

ЛС	Доза (разовая или суточная) и путь введения	Комментарии	Источники
Преднизолон	100 мг или 1 мг на 1 кг массы тела (в среднем 60 мг/сут)	Существуют две схемы: 100 мг 5 дней или 60 мг с постепенным снижением дозы на 5–10 мг каждые 3 дня в течение 1–2 нед вплоть до отмены препарата	[56–58]
Метилпреднизолон	125–500 мг в 250–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно 1 раз в сутки, 5 дней	В одном из протоколов сочетался с диазепамом 10 мг внутривенно капельно	[56, 57]
Дексаметазон	8 мг в 250–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно 1 раз в сутки, 5 дней	Дексаметазон предотвращает возвращение приступа мигрени	[58]
Целекоксиб	400 мг/сут п/о 5 дней, затем снижение дозы на 100 мг каждые 5 дней		[58]
Метоклопрамид	10 мг 1 раз в сутки п/о или в/м 5–7 дней		[56, 58]
Диазепам	5–15 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно 1 раз в сутки, 5 дней		[56, 58]

Примечание. В/в — внутривенно; п/о — перорально; в/м — внутримышечно.

Таблица 3. ЛС, рекомендованные для профилактической терапии частой эпизодической и хронической мигрени, сочетающейся с ЛИГБ

Table 3. Drugs recommended for prevention of frequent episodic and chronic migraine with MOH

Препарат	Доза, путь введения	Комментарии	Источники
Топирамат	100 мг/сут п/о	Возможный диапазон суточной дозы 50–200 мг. Титрация, начиная с 25 мг/сут, с наращиванием по 25 мг в неделю	[61]
Ботулинический токсин типа А — гематглютениновый комплекс	Инъекции 155–195 ЕД по протоколу PREEMPT		[62]
Фреманезумаб	225 мг п/к 1 раз в месяц или 675 мг п/к 1 раз в 3 мес (4 раза в год)	В субанализе исследований FOCUS и HALO показана эффективность фреманезумаба у пациентов с мигренью и ЛИГБ после ранее неудачных попыток назначения трех-четырёх классов препаратов для профилактической терапии ХМ (т. е. при рефрактерной мигрени)	[63]
Эренумаб	70–140 мг п/к 1 раз в месяц	В субанализе подгрупп с ЛИГБ в рандомизированных исследованиях ХМ показана эффективность эренумаба для лечения ХМ и ЛИГБ	[55]

Примечание. П/к — подкожно.

Врачи общей практики, врачи-терапевты и врачи-неврологи, которые испытывают трудности ведения пациентов с ЛИГБ, должны разъяснить больному негативную роль чрезмерного потребления симптоматических средств в учащении головной боли, информировать его о необходимости полного или частичного отказа от злоупотребления препаратами и направить пациента к специалисту по диагностике и лечению головной боли или в специализированный центр.

Отмена или снижение количества обезболивающих препаратов может привести к уменьшению частоты головной боли, но не решает проблему первичной головной боли, которая лежит в основе ЛИГБ. К сожалению, после успешной детоксикации в течение года рецидив ЛИГБ возникает примерно у трети пациентов. В одном из метаанализов были проанализированы 22 исследования лечения ЛИГБ с периодом последующего наблюдения за пациентами от 2 до 60 мес. ЛИГБ рецидивировала с частотой до 45% случаев (от 25 до 35%) [58]. Рецидивы были более частыми в случае хронической ГБН по сравнению с мигренью. Другими предикторами рецидива были избыточное применение опиатов в сравнении с триптанами, исходно высокая частота приступов мигрени (свыше 8 дней в месяц), незначительная редукция частоты приступов после детоксикации, большое число применявшихся для профилактики мигрени препаратов и наличие коморбидных психиатрических расстройств. Депрессия является важным предиктором рецидива ЛИГБ [64]. Сочетание фармакотерапии и поведенческой терапии было более эффективно в части предотвращения рецидивов, чем только фармакотерапия [58].

В исследовании СОМОЕСТАС [26] авторы выясняли влияние на исходы лечения ЛИГБ электронного мониторинга, советов пациенту и постоянного контакта с ним. Анализ проводился в шести центрах головной боли в Европе и в Латинской Америке, а период наблюдения составил 6 мес после успешной детоксикации. Было включено 663 пациента с ЛИГБ. Часть пациентов (1-я группа) мониторились с помощью электронного дневника с системой предупреждения об избыточном приеме обезболивающих, также эти пациенты имели возможность связаться

с медицинскими специалистами. Пациенты 2-й группы вели только бумажный дневник. При анализе групп через 6 мес оказалось, что значительно больше пациентов не злоупотребляли обезболивающими препаратами в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (73 и 64% соответственно). Долговременные предикторы ремиссии у пациентов включали меньшее исходное количество дней с головной болью и успешную отмену препаратов [65].

Остается открытым вопрос — уменьшает ли риск возникновения рецидива ЛИГБ раннее назначение профилактической терапии первичной головной боли [56]. Комбинация отмены «виновного» препарата с мультидисциплинарной образовательной программой эффективно предотвращает рецидивы и является экономически эффективной [50, 51, 60].

К сожалению, в нашей стране как ЛИГБ, так и первичные головные боли редко диагностируются. Многие пациенты длительно наблюдаются с ошибочными диагнозами (хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетативная дистония, шейный остеохондроз), проходят необоснованные обследования и получают неэффективное лечение, что приводит к ухудшению течения заболевания, частой инвалидизации пациентов и большим социально-экономическим потерям.

Таким образом, ЛИГБ является формой вторичной головной боли, которая развивается у значительного числа пациентов с первичными цефалгиями. Тяжесть ЛИГБ во многом обусловлена, с одной стороны, хроническим характером течения заболевания, необходимостью частого применения симптоматических ЛС, сопутствующими коморбидными расстройствами, а с другой — трудностями ее лечения и высоким риском рецидива даже при успешном лечении. Между тем контроль факторов риска, своевременное использование профилактических фармакологических и нефармакологических стратегий, а также поведенческие подходы и образовательные программы не только являются эффективными мерами лечения ЛИГБ, но и позволяют предотвращать злоупотребление симптоматическими ЛС среди значительной части пациентов с первичными головными болями.

1. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):575-83. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124. Epub 2016 Sep 12.
2. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70008-9
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
4. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34(6):409-25. doi: 10.1177/0333102413512033
5. Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, et al. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30–44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28(7):705-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x. Epub 2008 May 21.
6. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011 Jul;31(9):1015-22. doi: 10.1177/0333102411410082. Epub 2011 May 31.
7. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2010 Feb;30(2):207-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x
8. 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
9. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018 Jul 13;19(1):50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x
10. Dyb G, Holmen T, Zwart J. Analgesic overuse among adolescents with headache: The HeadHunt-Youth Study. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):198-201. doi: 10.1212/01.wnl.0000193630.03650.19
11. 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
12. Wiendels NJ, van der Geest MC, Neven AK, et al. Chronic daily headache in children and adolescents. *Headache*. 2005 Jun;45(6):678-83. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05137.x
13. De Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache characteristics and clinical features of elderly migraine patients. *Headache*. 2018 Apr;58(4):525-33. doi: 10.1111/head.13247. Epub 2017 Dec 13.
14. Diener HC, Limmroth V. Medication-overused headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):475-83. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00824-5
15. Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1338-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000120545.45443.93
16. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, et al. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache*. 2006 May;46(5):766-72. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00442.x
17. Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, et al; COMOESTAS Consortium. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain*. 2015;17:20. doi: 10.1186/s10194-016-0612-2. Epub 2016 Mar 8.
18. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology*. 2006;67(1):109-13. doi: 10.1007/s11916-008-0023-4
19. Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, et al. Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. *Neurology*. 2010 Apr 27;74(17):1358-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad5de
20. Baandrup L, Jensen R. Chronic post-traumatic headache – a clinical analysis in relation to the International Headache Classification. *Cephalalgia*. 2005 Feb;25(2):132-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00818.x
21. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2012 Jun;25(3):290-5. doi: 10.1097/WCO.0b013e3182352c431
22. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the EuroLight project. *Eur J Neurol*. 2012 May;19(5):703-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x. Epub 2011 Dec 5.
23. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, et al; COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia*. 2014 May;34(6):426-33. doi: 10.1177/0333102413515338. Epub 2013 Dec 9.
24. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al; MOTS Investigators. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. *Headache*. 2021 Feb;61(2):351-62. doi: 10.1111/head.14056. Epub 2021 Jan 12.
25. Schwedt TJ, Buse DC, Argoff CE, et al. Medication Overuse and Headache Burden Results From the CaMEO Study. *Neurol Clin Pract*. 2021 Jun;11(3):216-26. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001037
26. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: A controlled multicentre study. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(12):1115-25. doi: 10.1177/0333102416660549. Epub 2016 Jul 20.
27. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol*. 2007 Jun;20(3):326-30. doi: 10.1097/WCO.0b013e318136c21c
28. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-16. doi: 10.1111/ene.14268. Epub 2020 May 19.
29. Сергеев АВ, Мещерина МИ, Табеева ГР. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011;3(3):21-8. [Sergeyev AV, Meshcherina MI, Tabeyeva GR. Headache associated with excessive usage of analgesics: clinical-psychological and neurophysiological analysis, and specifics of the period of the period of drug withdrawal. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya*. 2011;3(3):21-8 (In Russ.)].
30. Истомина ОИ, Филатова ЕГ. Абузусная головная боль: социально-демографический и клинический анализ. *Врач*. 2011;(1):68-71. [Istomina OI, Filatova EG. Medication overuse headache: sociodemographic and clinical analyses. *Vrach*. 2011;(1):68-71 (In Russ.)].
31. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014 Aug;34(9):645-55. doi: 10.1177/0333102414521508. Epub 2014 Feb 20.
32. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Apr;5(2):87-99. doi: 10.1177/2042098614522683

33. Osipova V, Jensen R, Tassorelli C. The use of diaries in the management of headache. In: Martelletti P, Steiner TJ, editors. Handbook of Headache (Practical Management). 2011. Vol. 4. P. 197-209. doi: 10.1007/978-88-470-1700-9_13
34. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al & EHF Committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;17:5. doi: 10.1186/s10194-016-0596-y. Epub 2016 Feb 9.
35. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1353-4. doi: 10.1212/wnl.44.7.1353
36. Осипова ВВ, Скоробогатых КВ, Артеменко АР, Сергеев АВ. Тяжелая лекарственно-индуцированная головная боль с возможными повторными ее статусами у пациента с хронической головной болью напряжения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):73-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78 [Osipova VV, Skorobogatikh KV, Artemenko AR, Sergeev AV. Severe drug-induced headache with its possible recurrent statuses in a patient with chronic tension headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):73-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78 (In Russ.)].
37. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
38. Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2018 May 24;19(1):38. doi: 10.1186/s10194-018-0865-z
39. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009 Mar;49(3):412-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01257.x
40. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004 Jun;24(6):483-90. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00691.x
41. Meng ID, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*. 2011 May;31(7):851-60. doi: 10.1177/0333102411402367. Epub 2011 Mar 28.
42. Calabresi P, Cupini L. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Feb;26(2):62-8. doi: 10.1016/j.tips.2004.12.008
43. Srikiatkachorn A, Anthony M. Serotonin receptor adaptation in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia*. 1996 Oct;16(6):419-22. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1606419.x
44. Kondratieva N, Azimova J, Skorobogatikh K, et al. Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers. *J Neurol Sci*. 2016 Oct 15;369:63-76. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.008. Epub 2016 Aug 3.
45. Bongsebandhu-Phubhakdi S, Srikiatkachorn A. Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):110-5. doi: 10.1007/s11916-011-0234-y
46. Munksgaard S, Ertsey C, Frandsen E, et al. Circulating nociceptin and CGRP in medication-overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2019 Mar;139(3):269-75. doi: 10.1111/ane.13053. Epub 2018 Dec 11.
47. Riederer F, Schaer M, Gantenbein AR, et al. Cortical Alterations in Medication-Overuse Headache. *Headache*. 2017 Feb;57(2):255-65. doi: 10.1111/head.12993. Epub 2016 Dec 28.
48. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2. Epub 2019 Jun 4.
49. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1316-25. doi: 10.1177/0333102417736898. Epub 2017 Oct 10.
50. Шагбазян АЭ, Ковальчук НА, Табеева ГР. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):27-33. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33 [Shagbazyan AE, Kovalchuk NA, Tabeeva GR. Role of educational programs in management of patients with medication overuse headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):27-33. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33 (In Russ.)].
51. Данилов АБ, Шевченко ЕВ. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):29-33. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-29-33 [Danilov AB, Shevchenko EV. Impact of patient information-educational preparation on clinical, financial, and economic factors and treatment satisfaction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):29-33. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-29-33 (In Russ.)].
52. Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, Lundqvist C. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention – a long-term follow-up in primary care. *Eur J Neurol*. 2017 Jul;24(7):883-91. doi: 10.1111/ene.13318. Epub 2017 May 23.
53. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1192-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01190.x
54. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2018;38:225-36. doi: 10.1177/0333102417737779
55. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019 May 14;92(20):e2309-e2320. doi: 10.1212/WNL.0000000000007497
56. De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The Effectiveness of Treatments for Patients with Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2017 Jun;18(6):615-27. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.005
57. Сергеев АВ, Парфенов ВА. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации. *Медицинский совет*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 [Sergeev AV, Parfenov VA. Medication overuse headache: Practical guidelines. *Meditinskiy sovet* = *Medical Council*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 (In Russ.)].
58. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(4):371-86. doi: 10.1177/0333102415593088. Epub 2015 Jun 29.
59. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1097-105. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x
60. Toom K, Braschinsky M, Obermann M, Katsarava Z. Secondary headache attributed to exposure to or overuse of a substance. *Cephalalgia*. 2021 Apr;41(4):443-52. doi: 10.1177/0333102420942238

61. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007 Feb;47(2):170-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x
62. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA. 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015;17:1. doi: 10.1186/s10194-016-0591-3. Epub 2016 Jan 21.
63. Pazdera L, Ning X, Campos VR, et al. Efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 3 or 4 migraine preventive medication classes and medication overuse in the international, multicenter, randomized placebo-controlled FOCUS study. Poster, 14th European Headache Federation Congress, 2020. doi: 10.1186/s10194-021-01232-8
64. Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M, et al. Predictors of 12-Months Relapse After Withdrawal Treatment in Hospitalized Patients With Chronic Migraine Associated With Medication Overuse: A Longitudinal Observational Study. *Headache*. 2017 Jan;57(1):60-70. doi: 10.1111/head.12979
65. Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2018 Feb;38(2):265-73. doi: 10.1177/0333102416683918

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.10.2021/01.12.2021/14.12.2021

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.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>
Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>
Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
Воробьева Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9250-8220>
Екушева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>
Корешкина М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>
Лебедева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>
Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
Наприенко М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>
Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>
Головачева В.А. <http://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Рачин А.П. <http://orcid.org/0000-0003-4266-0050>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/00-0002-1992-7960>

Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра

Остроумова О.Д.^{1,2}, Ших Е.В.², Ших Н.В.², Остроумова Т.М.², Исаакян Ю.А.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Среди лекарственных повреждений печени (ЛПП) холестатический тип по частоте встречаемости занимает второе место (от 20 до 40%), наиболее распространенным является гепатоцеллюлярный вариант (до 78%). В силу этой причины врачи разных специальностей, в том числе неврологи и психиатры, не мониторят показатели холестаза, и лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИППХ) остается нераспознанным. Актуальность данной проблемы высока, так как частота летальных исходов на фоне ЛИППХ лишь немногим уступает таковой при гепатоцеллюлярном типе; кроме того, ЛИППХ гораздо чаще принимает затяжное течение и при нем более высок риск развития хронических поражений печени.

Из лекарственных средств, применяемых в неврологии и психиатрии, «лидерами» по числу ЛИППХ являются антидепрессанты, как трициклические (амитриптилин, имипрамин), так и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: пароксетин, сертралин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам), антипсихотики (хлорпромазин, флуфеназин), противоэпилептические препараты (главным образом, карбамазепин).

В случае наличия у пациента в анамнезе ЛПП на какой-либо препарат следует выбрать другой препарат из этой группы с минимальным риском развития ЛПП. Если в анамнезе есть указание на ЛПП на прием антидепрессантов, рекомендуется выбрать СИОЗС. В процессе лечения необходимо контролировать не только активность трансаминаз и билирубина, но и показатели холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза).

Ключевые слова: лекарственные поражения печени; лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом; антидепрессанты; антипсихотики; противоэпилептические лекарственные средства.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Ших ЕВ, Ших НВ и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):14–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-14-21

Drug-induced liver injury with cholestasis in the neurologist and psychiatric practice

Ostroumova O.D.^{1,2}, Shikh E.V.², Shikh N.V.², Ostroumova T.M.², Isaakyan Y.A.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Among drug-induced liver injuries (DILI), the cholestatic type is second in frequency (from 20 to 40%), the most common is the hepatocellular variant (up to 78%). For this reason, practitioners of various specialties, including neurologists and psychiatrists, do not monitor cholestasis parameters, and drug-induced liver injury with cholestasis (DILIC) remains unrecognized. The urgency of this problem is great, because the frequency of deaths in DILIC is only slightly lower than in the hepatocellular type; in addition, it DILIC is much more likely to become persistent increasing the risk of chronic liver injury.

Among the drugs used in neurology and psychiatry, the “leaders” in terms of the number of DILIC are antidepressants, both tricyclic (amitriptyline, imipramine) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs: paroxetine, sertraline, fluoxetine, citalopram, escitalopram), antidepressants, antipsychotics (chlorpromazine, fluphenazine), anticonvulsants (mainly carbamazepine).

If the patient has a history of DILI caused by any of the forementioned medications, the agent should be switched to another drug from the same group with a minimal risk of DILI. If there is a history of DILI associated with antidepressants, it is recommended to choose SSRIs. It is necessary to monitor not only the activity of transaminases and bilirubin, but also the cholestasis parameters (alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase) during treatment.

Keywords: drug-induced liver disease; drug-induced liver damage with cholestasis; antidepressants; antipsychotics; anticonvulsants.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Shikh EV, Shikh NV, et al. Drug-induced liver injury with cholestasis in the neurologist and psychiatric practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):14–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-14-21

Одними из наиболее частых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) являются лекарственные повреждения печени (ЛПП), на их долю приходится почти 10% всех побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) [1, 2]. ЛПП принято разделять на следующие типы [3]: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Холестатический вариант характеризуется повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), превышающим верхнюю границу нормы (ВГН) в 2 раза и более, или соотношением аланиминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 [3]. Одно и то же ЛС может стать причиной различных типов ЛПП [4–6]. Холестатический вариант по частоте встречаемости занимает второе место (20–40% от всех ЛПП), наиболее распространен гепатоцеллюлярный вариант (40–78%) [7, 8]. Видимо, в силу этой причины врачи разных специальностей, в том числе неврологи и психиатры, в большей степени мониторят уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ), игнорируя показатели холестаза (ЩФ, гамма-глутамилтрансферазу – ГГТ), и лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИППХ) часто остается нераспознанным. На самом деле актуальность данной проблемы велика, так как частота летальных исходов на фоне ЛИППХ лишь немногим уступает таковой при гепатоцеллюлярном типе ЛПП; кроме того, при ЛИППХ более высок риск развития хронических поражений печени [3, 4].

Симптомы холестаза включают кожный зуд, желтушность (однако бывают и безжелтушные варианты), запоры, привкус горечи во рту, болезненность в правом подреберье, темный цвет мочи и обесцвечивание кала. Могут присутствовать симптомы гиперчувствительности (иммуноаллергические проявления): лихорадка, сыпь, эозинофилия. Диагностика холестаза заключается в определении повышения уровней билирубина, ЩФ, ГГТ, общего холестерина, желчных кислот в сыворотке крови [1–3].

В неврологической практике с развитием ЛИППХ ассоциирован прием многих классов ЛС, таких как антидепрессанты, антипсихотики, противосудорожные ЛС. Возможные механизмы развития ЛИППХ на фоне их приема, а также степень вероятности взаимосвязи «ЛС – ЛПП» суммированы в таблице [5–11].

Антидепрессанты

Среди **трициклических антидепрессантов (ТЦА)** с развитием ЛИППХ ассоциируются **амитриптилин** и **имипрамин** (см. таблицу) [10–13]. На фоне приема обоих препаратов в основном встречается бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов (до 20% случаев), однако в редких случаях данные ЛС вызывают острое повреждение печени с клиническими симптомами [6, 13]. Дебют симптомов на фоне лечения имипрамином обычно приходится на период с 1-й по 8-ю неделю после старта терапии, тогда как на фоне лечения амитриптилином этот период крайне вариабелен – от 1 до 14 мес после инициации лечения [6]. Симптомы гиперчувствительности встречаются часто, но обычно слабо выражены и преходящи. Острое повреждение печени, вызванное этими ТЦА, как правило, заканчивается выздоровлением, но сообщалось о прогрессирующих и даже фатальных случаях острого холестатического гепатита и длительнопротекающего ЛИППХ с желтухой, напоминающего так называемый синдром «исчезающих желчных

протоков» [13–15]. Повторный прием амитриптилина или имипрамина обычно быстро приводит к рецидиву острого повреждения печени, которое может закончиться летальным исходом, поэтому повторное назначение не рекомендуется. Кроме того, хотя и не во всех случаях, может быть перекрестная реактивность с другими ТЦА [6]. Поэтому в случае наличия в анамнезе ЛПП на какой-либо ТЦА в последующем лучше выбрать антидепрессант из другого класса, предпочтительнее – СИОЗС с минимальным риском развития ЛПП. Если же все-таки есть необходимость назначения ТЦА, то следует выбирать препарат с низким риском развития ЛПП, начинать терапию с минимальных доз и тщательно мониторить клинические симптомы и лабораторные показатели, отражающие функцию печени [2, 5, 9].

СИОЗС. Из антидепрессантов этой группы развитие ЛИППХ ассоциируется с приемом **пароксетина, сертралина, флуоксетина, циталопрама, эсциталопрама** [6, 7, 9]. Отклонения лабораторных показателей, характеризующих функцию печени, встречаются менее чем у 1% пациентов, получающих перечисленные ЛС из группы СИОЗС, повышение обычно незначительное и редко требует снижения дозы или прекращения приема препарата. Однако описаны отдельные редкие случаи острого повреждения печени с клинической симптоматикой (желтушный и безжелтушный варианты), обычно легкой или средней степени тяжести; на фоне лечения пароксетином и сертралином зарегистрированы и тяжелые случаи с развитием печеночной недостаточности [6, 16]. Симптомы гиперчувствительности встречаются редко. Дебют клинико-лабораторных проявлений ЛПП обычно происходит через 2–10 нед после старта терапии циталопрамом, через 2–12 нед – флуоксетином, 2–16 нед – пароксетином; наиболее вариабельно время начала симптомов ЛПП, ассоциированного с приемом сертралина: от 2 до 24 нед. У больных, получавших лечение пароксетином, описано развитие хронического ЛПП. В случае развития ЛИППХ с клиническими проявлениями необходима немедленная отмена препарата-индуктора, в таком случае клинические симптомы и лабораторные признаки обычно исчезают в течение нескольких дней. В случае повторного назначения антидепрессантов необходимо учитывать тот факт, что лица с непереносимостью одного препарата из группы СИОЗС могут иметь аналогичные реакции и на другие СИОЗС [2, 6, 16]. Тем не менее в случае развития ЛПП на фоне приема ЛС из группы СИОЗС наиболее оправданной считается тактика назначения другого препарата из данной группы с меньшим риском развития ЛПП с соблюдением определенных мер осторожности: начало терапии с минимальной дозы, медленная титрация и тщательный мониторинг клинико-лабораторных симптомов. Замена на антидепрессанты других классов не рекомендована в связи с тем, что риск развития ЛПП наименьший именно у класса СИОЗС.

Ингибиторы МАО. Среди антидепрессантов этой группы отдельные клинические случаи ЛИППХ описаны на фоне приема **фенелзина** и **транилципромина**, хотя обычно они вызывают гепатоцеллюлярный вариант ЛПП [6, 17]. Поскольку отмечены перекрестные нежелательные реакции (НР) с развитием ЛПП с другими ингибиторами МАО, в случае развития ЛИППХ на фоне какого-либо препарата из этой группы рекомендуется его замена на СИОЗС или ТЦА [6].

ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИППХ [5–11]
Drugs, associated with DILIC [5–11]

ЛС	Комментарии	Предполагаемый механизм гепатотоксичности	Уровень доказательности
Антидепрессанты			
<i>Трициклические антидепрессанты</i>			
Амитриптилин	Случаи ЛПП с клиническими проявлениями редки. Тип ЛПП различен. Имеются описания случаев острого холестатического гепатита с развитием синдрома «исчезающих желчных протоков»	Токсическое воздействие метаболитов	<i>B</i>
Имипрамин	Описаны отдельные клинические случаи. Тип ЛПП различен	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности к продуктам его метаболизма в печени	<i>B</i>
<i>Ингибиторы MAO</i>			
Фенелзин	Описаны отдельные клинические случаи ЛИППХ, типичный вариант ЛПП – гепатоцеллюлярный	Прямое токсическое воздействие или реакция гиперчувствительности	<i>C</i>
Транилципромин		Прямое токсическое воздействие метаболитов	<i>D</i>
<i>СИОЗС</i>			
Циталопрам, эсциталопрам	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП различен	Токсическое воздействие метаболитов	<i>C</i>
Флуоксетин			<i>C</i>
Пароксетин			<i>B</i>
Сертралин			<i>B</i>
<i>Другие антидепрессанты</i>			
Тразодон	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП – обычно гепатоцеллюлярный, но описаны случаи смешанного и холестатического ЛПП	То же	<i>B</i>
Бупропион	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП различен	« «	<i>C</i>
Антипсихотики (нейролептики)			
Галоперидол	Тип ЛПП – обычно холестатический или смешанный	« «	<i>B</i>
Хлорпромазин	Самое известное ЛС, ассоциированное с развитием ЛИППХ. Тип ЛПП – холестатический или смешанный. Описано развитие синдрома «исчезающих желчных протоков»	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	<i>A</i>
Прохлорперазин	Описание отдельных клинических случаев	Не известен, предполагают, что такой же, как и у других препаратов данного класса	Не классифицирован
Флуфеназин	Тип ЛПП – обычно холестатический или смешанный. Описаны случаи с затяжным течением и развитием синдрома «исчезающих желчных протоков»	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	<i>C</i>
Тиоридазин	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП – обычно холестатический, может быть смешанный и гепатоцеллюлярный	Токсическое воздействие метаболитов	Не классифицирован
Трифлуоперазин	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП – обычно холестатический или смешанный	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	Не классифицирован
Азенапин	Описание единственного клинического случая ЛИППХ	Не известен	<i>D</i>
Клозапин	Тип ЛПП – обычно гепатоцеллюлярный или смешанный, может быть холестатический	« «	<i>B</i>
Оланзапин	Тип ЛПП различен	Токсическое воздействие метаболитов	Не классифицирован
Рisperидон	Тип ЛПП – обычно холестатический, описаны и другие типы	Не известен	<i>C</i>

ЛС	Комментарии	Предполагаемый механизм гепатотоксичности	Уровень доказательности
Противоэпилептические средства			
Карbamазепин	Тип ЛПП — обычно смешанный или холестатический. Описаны случаи с летальным исходом	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности и/или иммунологическая реакция на генерируемый в процессе метаболизма комплекс «ЛС — белок» (метаболиты выступают в роли гаптена)	A
Окскарбазепин	Преимущественно смешанный тип, встречаются гепатоцеллюлярный и холестатический типы		D
Фенобарбитал			A
Габапентин	Описание отдельных клинических случаев; очень редко встречается повышение уровней печеночных ферментов по холестатическому типу	Не известен	C
Фенитоин	Описано более 100 клинических случаев; частота от 1 на 1000 до 1 на 10 000, зависит от расы и этнической принадлежности. Наиболее часто — смешанный тип ЛПП, холестатический тип — в редких случаях	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	A
Прегабалин	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП различен, в том числе холестатический	Идиосинкразический: иммуноопосредованные реакции с участием различных ферментных систем	C
Зонисамид	Описаны несколько клинических случаев, в том числе один случай развития синдрома «исчезающих желчных протоков»	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	D
Бензодиазепины			
Хлордиазепоксид Клоназепам Диазепам Флуразепам Триазолам Клоразепам Алпрозолам	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП — холестатический или смешанный, может быть гепатоцеллюлярный	Вероятно, реакция на промежуточные продукты метаболизма ЛС данной группы	D

Примечания. MAO — моноаминоксидаза; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Уровни доказательности [6]: A — хорошо установленная (доказанная и документированная) причина повреждения печени с клиническими проявлениями; B — весьма вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; C — вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; D — возможная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E — маловероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E* — недоказанная, но подозреваемая причина повреждения печени с клиническими проявлениями.

Среди других антидепрессантов следует упомянуть **тразодон** и **бупропион** [16, 18]. По крайней мере более 10 случаев острых клинически очевидных эпизодов повреждения печени с выраженным повышением уровней печеночных ферментов с желтухой или без желтухи были зарегистрированы у пациентов, получавших тразодон; в случае бупропиона подобные описания единичны [6]. В случае ЛПП на фоне приема тразодона время появления клинической симптоматики сильно варьирует — от нескольких дней до 6 мес, на фоне терапии бупропионом оно составляет от 1 до 3 мес. В нескольких случаях имели место иммуноаллергические проявления, выраженные в минимальной степени. Имеются сообщения о единичных случаях развития острой печеночной недостаточности с летальным исходом и хронического гепатита на фоне лечения обоими препаратами [16, 19].

Антипсихотики

Самый известный в неврологической практике препарат, вызывающий ЛИППХ, — это **хлорпромазин**. Обыч-

но желтуха развивается через 1–5 нед после старта терапии хлорпромазином, которая может быть весьма продолжительной (до 7% случаев холестаза), и в таком случае она ассоциирована с синдромом «исчезающих желчных протоков» [6, 20]. В единичных случаях развиваются такие аллергические проявления, как лихорадка, которые характеризуются легким течением и проходят самостоятельно [6]. В случае бессимптомного повышения уровней печеночных ферментов на фоне приема хлорпромазина обычно не требуется коррекции дозы препарата или его отмены. Острый холестатический гепатит, вызванный приемом хлорпромазина, является доброкачественным и, как правило, проходит самостоятельно, однако в таком случае прием препарата необходимо прекратить. Многие пациенты с хроническим холестазом в конечном итоге также выздоравливают, однако у них часто наблюдается стойкое повышение уровней печеночных ферментов и может развиваться билиарный цирроз печени. Описаны смертельные случаи хлорпромазин-индуцированного ЛПП [20]. Возобновление приема этого

препарата, как правило, быстро приводит к рецидиву острого повреждения печени, поэтому его следует избегать [6]. Пациенты с ЛПП, вызванным хлорпромазином, могут иметь перекрестную чувствительность к другим фенотиазинам, однако они хорошо переносят прием других нейролептиков [6].

У 40% пациентов, длительное время находящихся на терапии **флуфеназином**, происходит повышение уровней печеночных ферментов, однако это повышение, как правило, бессимптомное, редко превосходит ВГН в 3 раза и более, и даже при продолжении терапии флуфеназином данные показатели самостоятельно возвращаются к нормальным значениям [6]. Известно о нескольких случаях возникновения острого поражения печени на фоне приема флуфеназина, дебют клинико-лабораторных проявлений ЛПП на фоне приема фенотиазида обычно возникает через 1–4 нед после старта терапии [6, 20]. Иммуноаллергические признаки встречаются редко и проходят самостоятельно. Наиболее значим тот факт, что желтуха, вызванная приемом фенотиазида, как правило, весьма продолжительна и напоминает синдром «исчезающих желчных протоков» [6].

На фоне приема **прохлорперазина**, **трифлуоперазина** и **тиоридазина** может происходить незначительное повышение лабораторных показателей, характеризующих функцию печени, которое не требует какой-либо коррекции дозы препарата либо его отмены. Желтуха развивается через 1–4 нед после старта терапии, однако известны случаи, когда желтуха возникала через несколько месяцев после начала приема тиоридазина [6]. Острое повреждение печени, вызванное этими препаратами, как правило, заканчивается выздоровлением, однако сообщалось о весьма длительной и прогрессирующей желтухе, напоминающей так называемый синдром «исчезающих желчных протоков», в таких ситуациях может потребоваться трансплантация печени [6].

На фоне приема **галоперидола**, как правило, встречается бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов, возникающее в 20% случаев, которое не требует отмены препарата и коррекции его дозы [6, 21]. Дебют симптомов обычно приходится на 2–6-ю неделю после старта терапии [6]. Признаки или симптомы гиперчувствительности встречаются редко, слабо выражены и носят преходящий характер [22, 23]. Сообщалось о единичных случаях острой печеночной недостаточности и по крайней мере об одном случае хронического холестаза, напоминающего синдром «исчезающих желчных протоков» [24, 25].

Из второй генерации антипсихотиков с развитием ЛИППХ ассоциируется прием **клозапина**. На фоне приема этого препарата через 6–12 нед примерно у 2/3 пациентов встречается бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов, которое не требует коррекции дозы или отмены препарата, хотя описаны случаи, когда повышение уровней ферментов сопровождалось слабостью, тошнотой и дискомфортом в эпигастральной области [6, 26]. В этом случае рекомендуется прекратить терапию клозапином либо начать последовательное снижение дозы препарата. Острое повреждение печени, сопровождающееся заметным повышением уровней печеночных ферментов и желтухой, встречается примерно в 1 из 2000 случаев и возникает, как

правило, в промежутке от нескольких дней до нескольких недель после начала терапии клозапином [26]. Симптомы гиперчувствительности могут развиваться, но обычно слабо выражены и протекают в легкой форме [6, 27]. Острое повреждение печени, вызванное приемом клозапина, как правило, заканчивается выздоровлением, однако имеются данные о прогрессирующих случаях острого холестатического гепатита, которое потребовало трансплантации печени [6, 28].

Нарушение лабораторных показателей функции печени, как правило, возникает у 30% пациентов в течение первых 8 нед после начала терапии **рисперидоном**, повышение уровня АЛТ обычно умеренное, преходящее и может исчезнуть даже при продолжении приема препарата. Сообщалось также о нескольких случаях острого повреждения печени с желтухой, возникающей через несколько месяцев и даже лет после начала приема рисперидона. Иммуноаллергические проявления редки, выражены слабо и преходящи [6]. Случаев острой печеночной недостаточности или синдрома «исчезающих желчных протоков» на фоне приема рисперидона не описано. Поскольку, хотя и не во всех случаях, может возникать перекрестная реактивность с кветиапином, в случае наличия в анамнезе ЛПП на какой-либо из этих препаратов в последующем лучше выбрать антипсихотик из другого класса.

Описаны единичные случаи повышения уровней печеночных ферментов на фоне терапии **азенапином** и **оланзапином** [6].

Противоэпилептические препараты

Среди противоэпилептических препаратов с развитием ЛИППХ главным образом ассоциируется **карбамазепин**. Многочисленные исследования показывают, что у значительной части пациентов, принимающих карбамазепин, наблюдается временное повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови (от 1 до 22%). Это повышение носит доброкачественный характер и обычно проходит даже при продолжении приема препарата в той же дозе. Кроме того, у большинства пациентов, принимающих карбамазепин, наблюдается повышение уровня ГГТ — от легкой до умеренной степени выраженности [6]. Клинически выраженная гепатотоксичность карбамазепина встречается относительно редко, тем не менее в литературе описано в общей сложности несколько сотен подобных случаев [6]. Гепатотоксичность карбамазепина чаще всего возникает на фоне развития синдрома гиперчувствительности к противосудорожным препаратам: через 1–8 нед после начала терапии появляется лихорадка, а следом за ней — сыпь, отек лица, лимфаденопатия, повышение уровня эозинофилов (так называемый DRESS-синдром, от англ. drug rush with eosinophilia and systemic symptoms). Наиболее частой формой системного поражения в рамках DRESS-синдрома является повреждение печени, тяжесть которого варьирует от легкой (временное повышение уровней печеночных ферментов в сыворотке крови) до тяжелой (острый гепатитоподобный синдром), описаны случаи с летальным исходом [29, 30]. При исследовании биоптатов печени обнаруживают холестатическое поражение с очаговым гепатоцеллюлярным некрозом, а в летальных случаях — субмассивный или массив-

ный некроз [6]. К другим системным проявлениям DRESS-синдрома, ассоциированного с приемом карбамазепина, относятся миозит, нефрит и пневмонит. В рамках гепатотоксичности карбамазепина описаны несколько случаев синдрома «исчезающих желчных протоков», в которых у пациентов развился тяжелый холестатический гепатит с другими иммуноаллергическими проявлениями, при этом холестаза с зудом, желтухой и заметным повышением уровня ЩФ сохранялся в течение длительного времени [6].

В подавляющем большинстве случаев явления гепатотоксичности карбамазепина при прекращении терапии данным препаратом обратимы, улучшение наступает быстро, в течение 5–7 дней [6]. Однако в случае тяжелого острого повреждения печени может произойти прогрессирование до острой печеночной недостаточности и летального исхода [6, 30]. Повторный прием карбамазепина приводит к быстрому и более тяжелому рецидиву заболевания, поэтому его следует избегать. Возможна перекрестная реакция с другими противосудорожными средствами (фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин и ламотриджин), поэтому пациентам с развитием на фоне лечения карбамазепином гепатотоксических НР не рекомендуется назначать перечисленные противосудорожные средства, стоит рассмотреть возможность инициировать терапию такими ЛС, как бензодиазепины, вальпроат, леветирацетам, габапентин или прегабалин [6].

Развитие ЛИППХ ассоциировано также с приемом *окскарбазепина* и *фенобарбитала*. Данные проспективных исследований показывают, что повышение уровней аминотрансфераз в плазме крови встречается менее чем у 1% пациентов, принимающих данные препараты [6]. Это повышение редко бывает клинически значимым и обычно не требует коррекции дозы или отмены препарата. Поражение печени обычно носит легкий характер, однако при приеме окскарбазепина возможно внезапное начало гепатитоподобного синдрома, который может быть тяжелым и закончиться летальным исходом [31]. Симптомы гиперчувствительности встречаются редко, имеют преходящий характер и легко переносятся [6]. Возможна перекрестная реакция с карбамазепином, фенитоином и ламотриджином, поэтому в данной клинической ситуации рекомендуется отдать предпочтение другим ЛС (бензодиазепины, вальпроат, леветирацетам, габапентин или прегабалин).

Было опубликовано более 100 описаний случаев повреждения печени, ассоциированных с приемом *фенитоина* [6]. Предполагаемая частота возникновения ЛИПП колеблется от 1 на 1000 до 1 на 10 000 и, по всей видимости, зависит от расы и этнической принадлежности пациентов [6]. Характерен дебют заболевания через 2–8 нед после старта терапии фенитоином с появления лихорадки, сыпи, отека лица и лимфаденопатии, за которыми через несколько дней следуют развитие желтухи и появление темной мочи. Клинические симптомы и признаки могут имитировать острый мононуклеоз или даже лимфому (синдром псевдолимфомы). Почти все случаи гепатотоксичности фенитоина возникают в контексте синдрома противосудорожной гиперчувствительности или DRESS-синдрома. Другими проявлениями могут быть синдром

Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, апластическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, нефрит и пневмонит [6]. Острый гепатит с желтухой, ассоциированный с приемом фенитоина, — серьезная НР, так как летальность превышает 10% [6]. В связи с этим в случае развития желтухи или других клинических симптомов у пациента, получающего лечение фенитоином, прием препарата следует немедленно прекратить. У пациентов с тяжелыми гепатотоксическими НР на фенитоине часто используется терапия глюкокортикоидами и, по имеющимся сообщениям, «ответ» на такую терапию быстрый, а ее эффективность высока. Хронические повреждения печени вследствие гепатотоксичности фенитоина встречаются редко, однако имеется несколько сообщений о случаях длительно существовавшей желтухи, напоминающих синдром «исчезающих желчных протоков» [6]. Повторный прием фенитоина вызывает быстрый и, как правило, более тяжелый рецидив ЛИПП, который может привести к летальному исходу, и его следует избегать. Может возникать и перекрестная чувствительность с другими противосудорожными средствами (фенобарбитал, карбамазепин, ламотриджин и этосуксимид), хотя и не в 100% случаев. Тем не менее представляется разумным избегать использования этих противосудорожных средств и переключиться на такие ЛС, как вальпроат, габапентин, леветирацетам, топирамат или бензодиазепины [6].

ЛИПП являются довольно редкой НР *габапентина*. Имеется несколько сообщений о поражении печени на фоне терапии габапентином, однако в них причинно-следственная связь не всегда была очевидной [6, 18, 32]. Весьма скромные данные имеются и о гепатотоксичности *прегабалина*. Большинство случаев ЛИПП были легкими и не сопровождалось возникновением желтухи. Симптомы поражения печени проявлялись в течение 3–14 дней после начала терапии прегабалином [6, 33]. Признаки гиперчувствительности отсутствовали. Известны единичные случаи развития выраженной желтухи на фоне приема прегабалина, но после отмены ЛС все симптомы полностью разрешились [6]. Также весьма ограничены и данные о гепатотоксичности *зонисамида*. В связи с тем, что этот препарат, как правило, используется в комбинации с другими противосудорожными средствами, его роль в возникновении ЛИПП оценить очень трудно. ЛИПП на фоне приема зонисамида возникает, как правило, через 3–8 нед после начала терапии [6]. Известно о единичном случае возникновения холестатического гепатита, ассоциированного с развитием синдрома «исчезающих желчных протоков», который в конечном итоге благополучно разрешился [34].

Бензодиазепины

Среди препаратов бензодиазепинового ряда ЛИПП — явление довольно редкое, степень тяжести обычно легкая или умеренная, имеет место незначительное повышение уровней печеночных ферментов, как правило, бессимптомное, что не требует снижения дозы препарата или его отмены [6]. Появление признаков или симптомов гиперчувствительности не описано. Перекрестной реакции с приемом других препаратов бензодиазепинового ряда не обнаружено [6].

Профилактика ЛИППХ

Хотя специфических мер профилактики ЛИППХ, вызванного приемом вышеописанных ЛС, нет, для достижения этой цели можно рекомендовать проведение следующих мероприятий:

- избегать назначения ЛС с высоким риском развития ЛИППХ, особенно при наличии подобной НР в анамнезе, а также назначения двух и более препаратов, прием которых ассоциирован с развитием ЛПП; по возможности, оптимизировать количество применяемых пациентом ЛС;
- особое внимание уделять возможным взаимодействиям между ЛС, повышающими риск развития ЛИППХ;

- контролировать уровень биохимических маркеров функции печени в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин).

Заключение

ЛИППХ, вызванное приемом антидепрессантов, антипсихотиков, противосудорожных ЛС, — нередкое в практике невролога осложнение фармакотерапии, которое может возникнуть на фоне приема любого препарата данных классов (особенно часто — амитриптилина, хлорпромазина, карбамазепина). Своевременное выявление данного типа ЛПП, отмена препарата-индуктора, а также соблюдение профилактических мер будут способствовать улучшению состояния пациента и повышению качества его жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85-115. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 [Ivashkin VT, Baranovsky AY, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85-115. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 (In Russ.)].
2. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018
3. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017 May;11(3):221-41. doi: 10.1007/s12072-017-9793-2. Epub 2017 Apr 12.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):950-66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131. Epub 2014 Jun 17.
5. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Хлынова ОВ. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29-54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV et al. Medicinal liver damage in adults. *Exsperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29-54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 (In Russ.)].
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
7. Colakoglu OP, Tankurt EN, Unsal BN, et al. Toxic hepatitis associated with paroxetine. *Int J Clin Pract*. 2005 Jul;59(7):861-2. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00572.x
8. Carvajal Garcia-Pando A, Garcia del Pozo J, Sanchez AS, et al. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002 Feb;63(2):135-7. doi: 10.4088/jcp.v63n0208
9. O'Donnell JM, Shelton RC. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. P. 267-79.
10. Anderson BN, Henrikson IR. Jaundice and eosinophilia associated with amitriptyline. *J Clin Psychiatry*. 1978 Sep;39(9):730-1.
11. Randeve HS, Bangar VN, Sailesh SD, Hillhouse EW. Fatal cholestatic jaundice associated with amitriptyline. *Int J Clin Pract*. Jul-Aug 2000;54(6):405-6.
12. Milkiewicz PH, Chilton AP, Hubscher SG, Elias E. Antidepressant induced cholestasis: hepatocellular redistribution of multidrug resistant protein (MRP2). *Gut*. 2003 Feb;52(2):300-3. doi: 10.1136/gut.52.2.300
13. Powell WJ, Koch-Weser JG, Williams RA. Lethal hepatic necrosis after therapy with imipramine and desipramine. *JAMA*. 1968 Oct 14;206(3):642-5.
14. Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Mar;37 Suppl 1:S39-45. doi: 10.1055/s-2004-815509
15. Larrey DJ, Ripault MP. Hepatotoxicity of psychotropic drugs and drugs of abuse. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Academic Press; 2013. P. 443-62. doi: 10.1016/B978-0-12-387817-5.00025-X
16. Ferrajolo C, Scavone C, Donati M, et al. Antidepressant-induced acute liver injury: a case-control study in an Italian inpatient population. *Drug Saf*. 2018 Jan;41(1):95-102. doi: 10.1007/s40264-017-0583-5
17. Friedrich ME, Akimova E, Huf W, et al. Drug-induced liver injury during antidepressant treatment: results of AMSP, a drug surveillance program. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Apr;19(4):pyv126. doi: 10.1093/ijnp/pyv126
18. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
19. Anandabaskaran S, Ho V. Rapid bupropion-induced hepatotoxicity: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018 Feb;12(1):46. doi: 10.1186/s13256-018-1563-9
20. Marwick KF, Taylor MN, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol*. Sep-Oct 2012;35(5):244-53. doi: 10.1097/WNF.0b013e31826818b6
21. Gründer G, Heinze M, Cordes J, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):717-29. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00085-7
22. Fuller CM, Yassinger S, Donlon P, et al. Haloperidol-induced liver disease. *West J Med*. 1977 Dec;127(6):515-8.
23. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, et al. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb;8(1):26-38. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.26
24. He K, Cai L, Shi Q, et al. Inhibition of MDR3 activity in human hepatocytes by drugs associated with liver injury. *Chem Res Toxicol*. 2015 Oct;28(10):1987-90. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00201

25. Dincsoy HP, Saelinger DA. Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. *Gastroenterology*. 1982 Sep;83(3):694-700.
26. Chang A, Krygier DS, Chatur N, Yoshida EM. Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: a case report. *Can J Gastroenterol*. 2009 May;23(5):376-8. doi: 10.1155/2009/503916
27. Wu Chou AI, Lu ML, Shen WW. Hepatotoxicity induced by clozapine: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Aug;10:1585-7. doi: 10.2147/NDT.S67654
28. Schmidt G, Börsch G, Müller KM, et al. Clozapine-induced cholestatic liver lesions. A case study. *Dtsch Med Wochenschr*. 1987 May 22;112(21):844-6. doi: 10.1055/s-2008-1068152
29. Uhara H, Saiki M, Kawachi S, et al. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids. *Pharmacology*. 2013 Jun;27(6):722-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04547.x
30. Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, et al. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract*. 2005 Aug;59(8):988-91. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00550.x
31. Planjar-Prvan M, Bielen A, Sruk A, et al. Acute oxcarbazepine-induced hepatotoxicity in a patient susceptible to developing drug-induced liver injury. *Coll Antropol*. 2013 Mar;37(1):281-4.
32. Fuzier R, Serres I, Guitton E, et al. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2013 Jan;36(1):55-62. doi: 10.1007/s40264-012-0006-6
33. Sendra JM, Junyent TT, Pellicer MJ. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2011 Jun;45(6):e32. doi: 10.1345/aph.1Q032
34. Vuppalanchi R, Chalasani N, Saxena R. Restoration of bile ducts in drug-induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide. *Am J Surg Pathol*. 2006 Dec;30(12):1619-23. doi: 10.1097/01.pas.0000213342.78475.48

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.09.2021/05.11.2021/07.11.2021

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.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Ших Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Ших Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

Исаакян Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-7614-2836>

Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях реальной клинической практики

Петров С.В.¹, Бойко О.В.^{1,2,3}, Бойко А.Н.^{1,2,3}

¹Московский центр рассеянного склероза, Москва; ²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 121069, Москва, Скарятинский пер., 7; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Цель исследования — изучить в общеклинической практике эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в качестве средства терапии иммунной реконституции высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС).

Пациенты и методы. Два полных курса терапии получили 34 пациента с ВАРС, которые наблюдались в Московском центре рассеянного склероза в 2018–2021 гг. Диагноз ВАРС устанавливался при наличии двух и более обострений за год без терапии или одного обострения на фоне патогенетической терапии при наличии сопутствующих проявлений активности патологического процесса на МРТ. До начала терапии кладрибином средняя частота обострений составила 2,3 случая в год, т. е. у 34 больных в год суммарно было 78 обострений.

Результаты и обсуждение. В течение двух лет терапии среди всех 34 больных было зарегистрировано только два клинических обострения (по одному в первый и во второй год), средняя частота обострений составила 0,05 в год; в трех случаях отмечалось субклиническое обострение — новые Gd⁺-очаги на T2-взвешенных изображениях на МРТ, всего событий — 0,15 в год. Существенных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение. Кладрибин в таблетках является высокоэффективным и безопасным методом лечения ВАРС.

Ключевые слова: кладрибин; высокоактивный рассеянный склероз; терапия иммунной реконституции.

Контакты: Сергей Владимирович Петров; mail@stopscclerosis.ru

Для ссылки: Петров СВ, Бойко ОВ, Бойко АН. Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях реальной клинической практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-22-25

Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in real clinical practice

Petrov S.V.¹, Boyko O.V.^{1,2,3}, Boyko A.N.^{1,2,3}

¹Moscow Multiple Sclerosis Center, Moscow; ²Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Institute of clinical neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

¹7, Skaryatinsky Lane, Moscow 121069, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

³1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of cladribine tablets as a treatment for immune reconstitution of highly active multiple sclerosis (HAMS) in general clinical practice.

Patients and methods. 34 patients with HAMS who were followed up at the Moscow Multiple Sclerosis Center in 2018–2021 received two full treatment courses. HAMS diagnosis was established in the presence of two or more exacerbations per year without treatment or one exacerbation in patients receiving pathogenetic treatment in the presence of concomitant manifestations of the activity of the pathological process on MRI. Before initiation of cladribine therapy, the median exacerbation rate was 2.3 per year, i.e., 34 patients per year had a total of 78 exacerbations.

Results and discussion. Only two clinical exacerbations were registered (one each in the first and second year) during two years of treatment among all 34 patients, the average frequency of exacerbations was 0.05 per year; in three cases, a subclinical exacerbation was noted - new Gd⁺ lesions on T2-weighted images on MRI, the total number of events was 0.15 per year. No significant adverse events were reported.

Conclusion. Cladribine tablets are a highly effective and safe treatment option for HAMS.

Keywords: cladribine; highly active multiple sclerosis; immune reconstitution treatment.

Contact: Сергей Владимирович Петров; mail@stopscclerosis.ru

For reference: Petrov SV, Boyko OV, Boyko AN. Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in real clinical practice. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-22-25

Рассеянный склероз (РС) — самое частое нетравматическое инвалидизирующее заболевание среди людей молодого возраста [1], распространенность которого в России достигает 50–70 случаев на 100 тыс. населения [2]. Течение РС принято рассматривать в контексте непрерывного процесса, состоящего из двух стадий — стадии воспаления, которая преобладает при ремиттирующем типе течения, и стадии нейродегенерации, преобладающей при прогрессирующем типе течения [3]. На сегодняшний день точкой приложения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), в большинстве случаев является именно воспаление, что накладывает некоторые ограничения на лечение пациентов с первичным или вторичным прогрессированием заболевания, но, с другой стороны, открывает больше возможностей для своевременного и эффективного лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС). В контексте своевременного и эффективного лечения особого внимания заслуживает группа пациентов с высокоактивной формой заболевания, так как именно эти пациенты подвержены более ранней инвалидизации, а также имеют более высокую частоту обострений [4]. Для лечения высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС) в России на данный момент используются препараты «второй линии»: натализумаб, финголимод, алетмузумаб, окрелизумаб и кладрибин в таблетках (Мавенклад®), зарегистрированный в России в 2020 г. [5, 6].

Кладрибин в таблетках в настоящее время является единственным пероральным препаратом, используемым в терапии иммунной реконституции, принцип которой заключается в коротком иммуносупрессивном воздействии на иммунную систему с последующим восстановлением. При этом восстановленная иммунная система потенциально имеет иной репертуар иммунных клеток, с возможной реиндукцией толерантности к собственному миелину, что обеспечивает длительную супрессию активности заболевания в отсутствие последующего приема препарата [7].

Кладрибин является пролекарством, он представляет собой аналог дезоксиаденозина, который активируется

фосфорилированием до активной трифосфатной формы. Эта форма препарата предпочтительно аккумулируется в Т- и В-лимфоцитах благодаря конститутивно высокому уровню содержания дезоксицитидинкиназы и относительно низкому уровню 5'-нуклеотидазы в этих клетках. Высокое соотношение дезоксицитидинкиназы и 5'-нуклеотидазы способствует аккумуляции фосфорилированного кладрибина, что делает лимфоциты особенно восприимчивыми к клеточной смерти [8, 9]. С другой стороны, остальные клетки, производимые костным мозгом, подвергаются меньшему воздействию, что и приводит к селективной деплеции делящихся и неделящихся Т- и В-клеток. Согласно разрешительным документам и инструкции к препарату, кладрибин в таблетках показан при ВАРС, который устанавливался при наличии двух и более обострений за год без терапии или одного обострения, развившегося на фоне патогенетической терапии, и при наличии соответствующих проявлений активности патологического процесса, определяемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования — изучить в общеклинической практике эффективность и безопасность кладрибина в таблетках для лечения ВАРС как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у пациентов с неоптимальным ответом на ранее проведенные курсы ПИТРС.

Пациенты и методы. В 2018–2021 гг. в Московском центре рассеянного склероза (МЦРС) наблюдались пациенты, которые приобретали препарат по индивидуальным закупкам. Первый прием препарата первым включенным в исследование пациентом был осуществлен 23.04.2018. Всего за прошедшие два года (к 2021 г.) полный двухгодичный курс лечения получили 34 пациента с ВАРС: 20 (59%) женщин и 14 (41%) мужчин. Средний возраст пациентов составлял 31,8 года, средняя длительность РС — 2,56 года. Диагноз ВАРС устанавливался при наличии двух и более обострений за год без терапии или одного обострения на фоне патогенетической терапии при наличии соответствующих проявлений активности патологического процесса на МРТ. У 29 (85,3%) пациентов наблюдался РРС, у остальных пяти — вторично-прогрессирующий РС с обострениями; 17 (50%) пациентов имели ВАРС с начала заболевания и не принимали ПИТРС ранее, остальные использовали интерферон-бета, финголимод и глатирамера ацетат (см. таблицу). Более трети (35,2%) пациентов с ВАРС до назначения кладрибина получали два препарата и более.

До начала терапии и каждые последующие 6 мес всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, проводилась оценка по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), клинический анализ крови, оценка субпопуляций лимфоцитов крови, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки. После проведения курса кладрибина в таблетках регулярно оценивался уровень лейкоцитов и лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов. Десяти пациентам проведена повторная люмбальная пункция (до начала терапии кладрибином и через год наблюдения) для анализа уровня олигоклональных IgG в цереброспинальной жидкости.

Результаты. Средняя частота обострений до начала терапии составляла 2,3 события в год, т. е. на 34 больных за год

Распределение пациентов (n=34), получавших кладрибин, в соответствии с предшествующей терапией (до назначения кладрибина в таблетках)

Distribution of patients (n=34) treated with cladribine according to prior therapy (before cladribine tablets administration)

Предшествующая терапия	Число пациентов, n (%)
Никаких ПИТРС	17 (50)
Последний препарат перед назначением кладрибина:	
интерферон-бета	8 (23,5)
глатирамера ацетат	4 (11,8)
финголимод	5 (14,7)
всего...	34 (100)
Два и более ПИТРС в анамнезе	12 (35,3)

суммарно приходилось 78 обострений. В течение двух лет терапии среди всех больных ($n=34$) было зарегистрировано только два клинических обострения (по одному в первый и во второй год; средняя частота обострений — 0,05 события в год), и в трех случаях наблюдалось субклиническое обострение: новые T2-очаги на МРТ (см. рисунок) — 0,09 в год. Таким образом, средняя частота всех обострений составляла 0,15 события в год.

До начала терапии средний результат оценки по EDSS составлял 2,3 балла, после первого курса — 2,11 балла, после второго курса — 2,0 балла. По данным МРТ, среднее количество Gd+-очагов на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) было 3,12 (всего 78 Gd+-очагов), после двух лет лечения — в среднем 0,2 в год (всего шесть Gd+-очагов, распределившихся следующим образом: три из них были выявлены у двух больных с клиническими обострениями, и у двух пациентов обнаружены соответственно один и два очага, которые клинически никак не проявлялись, т. е. имела место субклиническая активность). Через 6 мес после второго курса ни у одного пациента Gd+-очаги не выявлялись. Таким образом, отмечено снижение частоты обострений с 78 до двух событий в год (на 99%), отмечено значительное уменьшение числа Gd+-очагов (на 94%). После второго года терапии активности на МРТ не было выявлено ни у одного из 34 пациентов. У всех 10 (100%) повторно пунктированных пациентов сохранялись олигоклональные IgG, т. е. динамики этого показателя не отмечено.

Ни в одном случае у пациентов, получавших кладрибин в таблетках, не было серьезных нежелательных явлений. Не отмечено повышения частоты инфекционных заболеваний, за исключением двух случаев ОРВИ. У большинства пациентов (88%) после первого курса выявлялось снижение уровня лимфоцитов на треть от нижней границы референсных значений, у двух пациентов отмечалось снижение до $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$. К концу первого года уровень лимфоцитов нормализовался у всех пациентов. Сходная картина наблюдалась после второго курса. Более чем у 2/3 пациентов отмечалось снижение уровня CD19+: среднее значение через полгода после начала терапии составило $69,2 \cdot 10^6/\text{л}$ (при референсном значении от $100 \cdot 10^6/\text{л}$). Анти-В-клеточный эффект отмечался даже у пациентов, имевших нормальный уровень абсолютного значения лимфоцитов в клиническом анализе крови. Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в терапии пациентов с ВАРС.

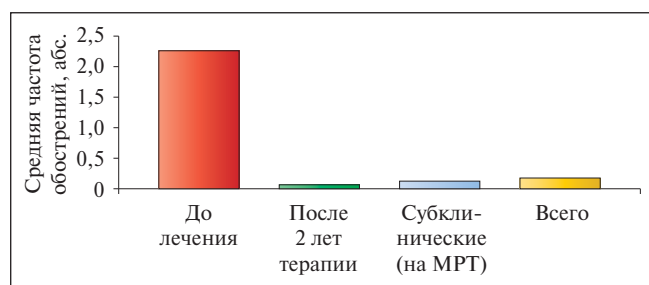
Обсуждение. После приема кладрибина в таблетках происходит умеренное (на 40–45%) уменьшение количества CD4+ Т-лимфоцитов. В меньшей степени (на 15–30%) снижается количество CD8+ Т-лимфоцитов и значительно (на 70–90%) снижается количество CD19+ В-лимфоцитов [10]. При этом не происходит какого-либо значительного изменения количества других клеток иммунной системы, включая моноциты и тромбоциты, что обеспечивает минимальный фармакологический эффект в отношении врожденного иммунитета [6].

Эффективность и безопасность препарата кладрибин в таблетках в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг были продемонстрированы в клинических исследованиях CLARITY и CLARITY Extension [11, 12]. В двухлетнее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследова-

ние CLARITY были включены 1326 пациентов с РРС. К концу 96-й недели терапии ежегодная частота обострений составляла 0,14 у пациентов, получавших кладрибин в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг, и 0,33 в группе плацебо (снижение относительно плацебо на 57,6%; $p<0,001$). Доли пациентов без обострений в группе кладрибина и плацебо составляли 79,7 и 60,9% соответственно ($p<0,001$). Пациенты, получавшие кладрибин в дозе 3,5 мг/кг, продемонстрировали статистически значимое улучшение по показателям МРТ-активности по сравнению с плацебо. У пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалось снижение количества Gd+-очагов на T1-ВИ на 86% по сравнению с плацебо. На 73% снизилось количество активных очагов на T2-ВИ и на 74% снизилось среднее количество общих новых очагов по сравнению с плацебо ($p<0,001$ для всех результатов по данным МРТ).

Исследование CLARITY Extension ($n=806$) представляло собой двухлетнее продолжение исследования CLARITY, имеющее целью оценку безопасности кладрибина в таблетках. Случаи лимфопении 3-й степени и выше были зарегистрированы во всех группах лечения, в том числе приблизительно у 6% пациентов, получавших плацебо. В группах лечения кладрибин → плацебо (КП) с дозой кладрибина 3,5 или 5,25 мг/кг ни один из пациентов не имел лимфопению 4-й степени. В группе лечения КП 3,5 мг/кг пять пациентов перенесли лимфопению 3-й степени и выше; у всех этих пациентов в продленном периоде количество лимфоцитов восстановилось до значений, соответствующих 0–1-й степени; среднее время до восстановления составило $41,0 \pm 33,5$ дня (от 14 до 85 дней). Явная корреляция между частотой инфекционных и паразитарных заболеваний и полученной полной дозой отсутствовала, за исключением частоты инфицирования вирусом *Herpes zoster*, которая в группе лечения КК (кладрибин → кладрибин) 8,75 мг/кг (4,8%) была выше, чем в других группах (КК 7 мг/кг — 1,1%, КП 3,5 мг/кг — 2,0%, КП 5,25 мг/кг — 1,1% и в группе плацебо → кладрибин 3,5 мг/кг — 2,0%). Ежегодная частота обострений составляла 0,15 (95% ДИ 0,09–0,21) в группе пациентов ($n=98$), получивших кумулятивную дозу 3,5 мг/кг в исследовании CLARITY, и у получавших плацебо в исследовании CLARITY Extension; 75,6% пациентов не имели обострений к четвертому году терапии.

Ретроспективный анализ данных исследования CLARITY [13], основанный на анализе исходов терапии



Динамика средней частоты обострений до и на фоне двухлетней терапии кладрибином в таблетках
Mean frequency of exacerbations before and after two years of therapy with cladribine tablets

у пациентов, соответствующих определению ВАРС и рандомизированных в группу кладрибина или плацебо, продемонстрировал, что кладрибин снижал риск подтвержденного через 6 мес устойчивого прогрессирования инвалидизации у пациентов с высокой активностью заболевания на 82%, при этом снижение данного параметра в общей популяции пациентов с РРС, получавших кладрибин 3,5 мг/кг, составляло 47%. Относительный риск обострений снижался на 68% в группе высокой активности заболевания по сравнению с 58% в общей группе пациентов. Таким образом, эффективность кладрибина в таблетках в кумулятивной до-

зе 3,5 мг/кг у группы пациентов с высокой активностью заболевания была выше, чем в общей популяции пациентов с РРС.

Заключение. В нашем исследовании в общеклинической практике показаны высокие эффективность и безопасность кладрибина в таблетках для лечения ВАРС как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у больных с неоптимальным ответом на ранее использованные курсы ПИТРС. Кладрибин в таблетках является препаратом выбора при ВАРС у пациентов с РРС и с вторично-прогрессирующем РС с обострениями [14, 15].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27–40. doi: 10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18.
2. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство в двух томах. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2021. Т. 2. С. 97–113. [Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyi skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo v dvukh tomakh* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide in two volumes]. Moscow: ROOI «Zdorov'ye cheloveka»; 2021. Vol. 2. P. 97–113 (In Russ.)].
3. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1900–13. doi: 10.1093/brain/awq076. Epub 2010 Apr 27.
4. Diaz C, Zarco L, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215–24. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.039. Epub 2019 Jan 24.
5. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство в двух томах. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2021. Т. 2. С. 224–36. [Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyi skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo v dvukh tomakh* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide in two volumes]. Moscow: ROOI «Zdorov'ye cheloveka»; 2021. Vol. 2. P. 224–36 (In Russ.)].
6. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, et al. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Dec;89(12):1266–71. doi: 10.1136/jnnp-2017-317411
7. Karussis D, Petrou P. Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale. *Immunol Res*. 2018 Dec;66(6):642–8. doi: 10.1007/s12026-018-9032-5
8. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992 Oct 17;340(8825):952–6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92826-2
9. Leist TP, Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation. *Curr Med Res Opin*. 2007 Nov;23(11):2667–76. doi: 10.1185/030079907x233142
10. Yildiz O, Mao Z, Adams A, et al. Disease activity in progressive multiple sclerosis can be effectively reduced by cladribine. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug;24:20–7. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.010. Epub 2018 Jun 1.
11. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416–26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.
12. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs*. 2018 Aug;32(8):785–96. doi: 10.1007/s40263-018-0562-0
13. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594–604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
14. Warnke C, Leussink VI, Goebels N, et al. Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2012 Jan;142(1):68–75. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.009. Epub 2011 Jun 1.
15. Boyko AN, Boyko OV. Cladribine tablets' potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018 May 3;8:35–44. doi: 10.2147/DNND.S161450

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2021/26.01.2022/28.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merck. 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 Merck. 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.

Петров С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3114-749X>

Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-715305617>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Лечение спастичности у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы

Коваленко А.П.¹, Вознюк И.А.^{1,2}, Наумов К.М.¹, Лобзин В.Ю.¹, Киртаев С.Ю.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России,

Санкт-Петербург; ²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский

институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

До 16–20% пациентов из числа всех перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), независимо от степени ее тяжести, страдают от выраженной спастичности, когнитивных, вестибуломоторных и других двигательных нарушений. При этом данных, свидетельствующих об эффективности ботулинического нейротоксина (БонТ) при лечении посттравматической спастичности, явно недостаточно. **Цель** исследования — оценить терапевтическую эффективность миорелаксантов периферического действия (ботулинический нейротоксин типа А) при лечении посттравматической спастичности.

Пациенты и методы. Обследован 21 пациент мужского пола в возрасте от 25 до 48 лет с посттравматическим спастическим гемипарезом (не менее 6 мес после травмы). В спастичные мышцы верхней и нижней конечностей вводили БонТ (инкоботулотоксин) в дозе от 450 до 850 ЕД (в среднем 650 ЕД). Регистрация динамики показателей спастичности и пареза проводилась через 24±3 сут после инъекции БонТ. Исследовались паттерны спастичности: приведение плеча, сгибание локтевого сустава, пронация предплечья, сгибание кисти и пальцев, приведение бедра, сгибание голени, сгибание стопы, сгибание пальцев стопы. Использовались оригинальные методики мануального тестирования (ММТ) спастичности, Шкала Тардье (TS), Модифицированная шкала Эшворта (MAS), Шкала оценки пареза (MRCS).

Результаты и обсуждение. Через 24±3 сут после введения инкоботулотоксина угол спастичности (xS) значительно уменьшился в 1,5–2 раза, а угол неврално-мышечной реактивности (xV3) значительно уменьшился на 15–30° во всех исследуемых паттернах. Изменения xV1 (растяжимость мышцы) и xA (сила мышцы) не были значимы. Нежелательных явлений отмечено не было. Применение ММТ и TS показало свою эффективность и специфичность в диагностике спастичности и оценки эффективности БонТ и динамике состояния мышц.

Заключение. Исследование показало целесообразность применения ММТ и TS в диагностике и оценке спастичности, а также эффективность и безопасность применения инкоботулотоксина (Ксеомин) в общих дозах от 450 до 850 ЕД в терапии спастичности верхней и нижней конечностей у пациентов с последствиями ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; посттравматическая спастичность; ботулинический нейротоксин; инкоботулотоксин (Ксеомин); реабилитация пациентов с последствиями травмы мозга.

Контакты: Александр Павлович Коваленко; kvlnko73@gmail.com

Для ссылки: Коваленко АП, Вознюк ИА, Наумов КМ и др. Лечение спастичности у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):26–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-26-31

Treatment of spasticity in patients with the consequences of traumatic brain injury

Kovalenko A.P.¹, Vozniuk I.A.^{1,2}, Naumov K.M.¹, Lobzin V.Yu.¹, Kirtaev S.Yu.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia, Saint Petersburg;

²I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²3, Budapestskaya St., lit. A, Saint Petersburg 192242, Russia

Up to 16–20% of patients with a history of traumatic brain injury (TBI), regardless of its severity, suffer from pronounced spasticity, cognitive, vestibular and motor disorders. At the same time, data on the effectiveness of botulinum neurotoxin (BoNT) in the treatment of post-traumatic spasticity is lacking.

Objective: to assess the effectiveness of peripheral myorelaxants (botulinum neurotoxin type A) in the treatment of post-traumatic spasticity.

Patients and methods. 21 male patients aged 25 to 48 years with post-traumatic spastic hemiparesis (at least 6 months after the injury) were examined. 450 to 850 U (mean — 650 U) of BoNT (incobotulinumtoxin) was injected into the spastic muscles of the upper and lower extremities. The follow-up assessment of spasticity and paresis was performed 24±3 days after BoNT injection. Patterns of spasticity were studied: shoulder adduction, elbow joint flexion, forearm pronation, hand and finger flexion, hip adduction, shin flexion, foot flexion, toe flexion. The following methods were used: original methods of manual testing (MMT) of spasticity, Tardieu scale (TS), modified Ashworth scale (MAS), Medical Research Council Scale (MRCS) to assess paresis.

Results and discussion. 24±3 days after incobotulinumtoxin administration, we observed a significant 1.5–2-fold decrease in spasticity angle (xS) and a reduction in the angle of neuromuscular reactivity (xV3) by 15–30° in all the studied patterns. Changes of xV1 (muscle extensibility) and xA (muscle strength) were not significant. No adverse reactions were observed. The use of MMT and TS has shown its effectiveness and specificity in the evaluation of spasticity and effectiveness of BoNT, and in the dynamics of muscle condition.

Conclusion. The study showed the feasibility of using MMT and TS in the evaluation and assessment of spasticity, as well as the effectiveness and safety of incobotulinumtoxin (Xeomin) in dosages from 450 to 850 U in the treatment of spasticity of the upper and lower extremities in patients with the consequences of TBI.

Keywords: traumatic brain injury; post-traumatic spasticity; botulinum neurotoxin; incobotulinumtoxin (Xeomin); rehabilitation of patients with the consequences of traumatic brain injury.

Contact: Aleksandr Pavlovich Kovalenko; kvlnko73@gmail.com

For reference: Kovalenko AP, Vozniuk IA, Naumov KM, et al. Treatment of spasticity in patients with the consequences of traumatic brain injury. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):26–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-26-31

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) входит в число ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Данные о частоте ЧМТ крайне противоречивы, что связано как с обращаемостью за медицинской помощью, так и с регистрацией случаев и особенностями их учета (в частности, учета сочетанного и комбинированного повреждений). Принято считать, что частота ЧМТ составляет 3–6 случаев на 1000 населения, из которых 16–20% пациентов от общего количества перенесших ЧМТ (независимо от степени ее тяжести) страдают от выраженной спастичности в дополнение к когнитивным, вестибулооторным и другим двигательным нарушениям [1]. В России это составляет около 400–600 тыс. случаев в год, в том числе 50 тыс. — с летальным исходом, а 50 тыс. травмированных становятся инвалидами, в настоящее время их число достигает 2 млн человек [2].

Спастичность — один из наиболее частых симптомов поражения верхнего двигательного нейрона, имеющий значительную (свыше 12 млн человек) мировую популяционную распространенность [3]. Это вторичное неврологическое состояние, вызванное неврологической гиперрефлексией, связанной с травмой головного и спинного мозга, инсультом, рассеянным склерозом, церебральным параличом, боковым амиотрофическим склерозом и некоторыми другими расстройствами (например, гипоксическое повреждение головного мозга, некоторые метаболические нарушения, такие как адренолейкодистрофия, фенилкетонурия) [4]. После ЧМТ развитие спастичности и последующих ортопедических осложнений происходит быстро, иногда уже через 1–2 нед [1, 4]. При этом данных о нейробиологических основах спастичности, вызванной ЧМТ, еще недостаточно [1, 5–7]. В целом спастичность рассматривается как продукт неселективных, неадаптивных изменений в двигательной и сенсорной проекционных системах и как часть неуправляемой попытки восстановления функций [8, 9]. Особенности саногенеза повреждений центральной нервной системы, связанные с процессами нейропластичности, приводят к формированию в раннем восстановительном периоде компенсаторных функциональных систем, которые в дальнейшем затрудняют восстановление движения, значительно усложняют повседневную жизнь людей с этими расстройствами и часто представляют собой наиболее серьезные препятствия для реабилитации и практического возвращения пациентов в общество [10, 11].

Лежащий в основе современной реабилитации проблемно-ориентированный (реабилитационный) подход рассматривает решения проблем пациентов синдромаль-

но, вне зависимости от этиологии повреждения [11]. Это отражается и на лечении спастичности различной этиологии, когда заметные внешние различия в ее паттернах, приводя к выбору иных спастичных мышц, не изменяют сути методического подхода — внутримышечного таргетного введения ботулинического нейротоксина (БонТ) [1, 5–8, 12, 13].

Цель исследования — оценить терапевтическую эффективность миорелаксантов периферического действия (БонТ типа А) при лечении посттравматической спастичности.

Пациенты и методы. В исследование были включены пациенты мужского пола ($n=21$) в возрасте от 25 до 48 лет, перенесшие ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести не менее 6 мес назад (протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии, обследованные были проинформированы о целях исследования и подписали информированное согласие). Представленные в публикации данные являются частью результатов, полученных в ходе научно-исследовательских работ 2-й категории (шифры «Спастичность» и «Экзоскелет»).

Исследование проводилось по двум контрольным точкам: фон и регистрация полученных результатов (через 24 ± 3 дня после инъекции БонТ). В процессе работы в качестве лечебного средства использовался препарат БонТ — инкоботулотоксин (Ксеомин). Выбор препарата был обусловлен доказанной возможностью безопасного использования в дозах до 850 ЕД, что необходимо для лечения гемисиндрома спастичности [14, 15].

Основанием для включения в исследование являлось наличие последствий ЧМТ с развитием спастического гемипареза, повышение тонуса мышц ≥ 2 баллов по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth scale, MAS). К критериям исключения относились: наличие суставных контрактур; <24 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса; парез в конечностях <2 баллов по 5-балльной Шкале оценки мышечной силы и объема произвольных движений (Medical Research Council's scale of muscle power, MRCS).

Оценивались паттерны спастичности, сила, тонус и мышечная реактивность [7, 16–18]. Фоновая оценка проводилась с помощью MAS, MRCS, оценки силы по Шкале Тардьё (Tardieu scale, TS). Для расчета и статистической обработки результатов MAS значение «+1 балл» было обозначено как «1,5 балла». Оценка силы проводилась по TS, поскольку по MRCS сложно достоверно оценить силу в дистальных отделах конечности в диапазоне 1–3 балла. Оцени-

валась сила мышц разгибателей суставов, т. е. антагонистов спастичности (табл. 1). Для оценки динамики состояния, спастичности и влияния на нее БоНТ была проведена количественная оценка по TS [7, 19]. Оценивались следующие показатели TS: xV1 — характеризующий растяжимость мышцы (мышечно-сухожильную контрактуру); xV3 — характеризующий невральную и мышечную реактивность (реакцию на провокацию стретч-рефлекса); xS — угол спастичности; xA — угол силы мышцы (амплитуда активного движения в суставе).

Верификация спастичных мышц для инъекций БоНТ проводилась с использованием мануального мышечного тестирования (ММТ) спастичности [7, 20–22].

Распределение по паттернам спастичности в руке (по Hefter) среди 21 пациента было следующим: I — 7 (33,3%), III — 9 (42,9%) и IV — 5 (23,8%); II и V типов в группе не было [16]. Спастичность, влияющая на нарушения ходьбы, была оценена по динамическому (ДП) и статическому (СП) паттернам [17]. СП наблюдался у всех пациентов, включенных в обследование, и у 15 (71,4%) он сочетался с ДП. Паттерн «сгибание бедра» был выявлен у одного пациента (4,76%) и не вошел в анализ. В паттерне «приведение бедра» (n=9), в отличие от такового у пациентов с инсультом, кроме *m. gracilis* участвовали *mm. adductores longus et brevis* [20]. Регистрация паттерна «сгибание пальцев стопы» происходила без оценки причины сгибания. Дифференцировка и оценка спастичных мышц выполнялись только для выбора мышц-мишеней для инъекции БоНТ. В норме показатели движения в суставах при отсутствии спастичности и нормальной силе мышц при оценке по Тардье составляют: плечевой сустав — 180°, локтевой (разгибание) — 180°, проксимальный и дистальный лучелоктевые (супинация) — 170–180°, лучезапястный (разгибание) — 170–180°, разгибание коленного и сгибание тазобедренного суставов (при оценке хамстрингов) — 270°, голеностопный сустав (разгибание) — 110–115° [7, 20].

В выявленные с помощью ММТ и TS спастичные мышцы нижней и верхней конечностей был введен инкобботулотоксин в дозах, рекомендованных в методической литературе [7]. Средняя используемая общая доза составляла 650 ЕД инкобботулотоксина, максимальная используемая доза — 850 ЕД [14, 15].

Данные заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента. Формирование электронной базы данных, статистический анализ и построение диаграмм проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Office 2010 и Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США). Использовались: определение числовых характеристик переменных и показателей динамики изменений значений переменных, точный метод Фишера, оценка нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка, Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test), U-критерий Манна–Уитни (Mann-Whitney U-Test).

Результаты. В результате диагностики спастичности с использованием ММТ и TS были составлены индивидуальные списки спастичных мышц для ботулинотерапии. В общий список мышц, вовлеченных в спастичность, вошло 23 мышцы: *mm. pectoralis major, subscapularis, brachialis, biceps brachii, brachioradialis, flexor carpi radialis, pronator teres, flexor digitorum superficialis et profundus, flexor pollicis longus, adductor longus et brevis, iliacus, semitendinosus, semimembranosus, gracilis, gastrocnemius, soleus, tibialis posterior, flexor digitorum longus et brevis, flexor hallucis longus et brevis*. Следует отметить, что сочетание конкретных мышц у каждого пациента было индивидуальным и никогда не включало представленный полный список мышц.

Анализ по средним продемонстрировал значимое снижение показателей спастичности во всех исследуемых паттернах спастичности верхней и нижней конечностей (табл. 2). Значимость, согласно методу Фишера, составила 0,2. При контрольной оценке (24±3 дня) результаты xV1, xV3 и xS находятся в одной зоне распределения (при оценке диапазона экстремумов) и не различаются по плотности разброса (коэффициент вариации 0,095) во всех наблюдениях (n=21). Оценка по Т-критерию Вилкоксона и U-критерию Манна–Уитни не показала значимых различий в паттерне «сгибание пальцев и кисти», что, очевидно, связано с малой девиацией показателей и недостаточным количеством наблюдений. Изменения по параметру xV1 также не были существенны и значимы, что вполне объяснимо, поскольку данный показатель связан с низкой растяжимостью мышцы, сформировавшейся в процессе тонического сокращения, — этот процесс в меньшей степени поддается прямому действию БоНТ, тем более в срок 3–4 нед.

Наиболее показательны изменения xV3 и xS. Т-критерий Вилкоксона равен 0,00 во всех попарных измерениях этих показателей (p<0,05). Изменения xV3 и xS напрямую характеризуют влияние БоНТ на спастичность. Так, угол спастичности (xS) уменьшился в 1,5–2 раза, а угол неврално-мышечной реактивности (xV3) стал меньше на 15–30° во всех исследуемых паттернах.

Таблица 1.

Исходные показатели состояния мышечного контроля у пациентов с парезом после ЧМТ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1.

Baseline characteristics of the state of muscle control in patients with paresis after TBI, Me [25th; 75th percentile]

Суставы, имеющие ограничения движения вследствие спастичности	Показатели оценки тонуса и силы мышц		
	MAS, баллы	MRCS, баллы	TS, xA разгибателей сустава, градусы
Плечевой	2,4 [2,0; 3,0]	2,9 [2,4; 4,1]	50 [40; 65]
Локтевой	2,9 [2,0; 3,3]	2,6 [2,0; 3,6]	90 [60; 120]
Лучелоктевой (пронация)	2,6 [2,1; 2,9]	—	60 [40; 90]
Лучезапястный	3,3 [2,3; 3,5]	—	70 [40; 65]
Коленный	2,5 [2,2; 2,8]	3,1 [2,8; 3,7]	100 [50; 115]
Голеностопный	2,9 [2,5; 3,3]	—	90 [60; 95]

Таблица 2. Показатели спастичности по TS у пациентов с ЧМТ до и через 3 нед после инъекции БоНТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Tardieu scale spasticity indicators in patients with TBI before and after 3 weeks of BoNT injection, Me [25th; 75th percentile]

Форма паттерна	Фоновые показатели TS			Контрольные (24±3 дня) показатели TS		
	xV1	xV3	xS	xV1	xV3	xS
Приведение плеча, TS, градусы (n=21)	70 [60; 75]	50 [45; 60]	15 [15; 20]	80 [75; 100]	75 [60; 80]	5 [5; 10]
Сгибание локтевого сустава, TS, градусы (n=21)	150 [140; 170]	90 [70; 120]	60 [55; 60]	160 [145; 170]	120 [100; 140]	40 [35; 45]
Пронация предплечья, TS, градусы (n=18)	130 [70; 140]	80 [45; 90]	40 [30; 50]	130 [80; 140]	95 [60; 95]	40 [20; 40]
Сгибание кисти и пальцев, TS, градусы (n=18)*	80 [60; 80]	—	—	80 [65; 85]	—	—
Приведение бедра, TS, градусы (n=9)	55 [45; 60]	35 [35; 40]	20 [10; 15]	60 [55; 65]	45 [40; 45]	10 [5; 10]
Сгибание голени, TS, градусы (n=15)	240 [235; 255]	220 [220; 225]	20 [20; 25]	245 [235; 255]	240 [235; 250]	15 [10; 15]
Сгибание стопы, TS, градусы (n=21)	95 [60; 95]	70 [60; 85]	20 [10; 20]	95 [65; 95]	85 [80; 90]	10 [10; 10]
Сгибание пальцев стопы при сгибании стопы, TS, градусы (n=15)**	90 [60; 95]	—	—	95 [65; 95]	—	—

Примечание. * — сгибание кисти и пальцев дано по анализу разгибания кисти до точки начала сгибания пальцев (учитывая сложность анализа движения пальцев, измерения проводились только по параметру xV1); ** — сгибание пальцев стопы оценивалось при начале сгибания пальцев в зависимости от разгибания стопы.

Показатели силы мышц по Тардье (xA) не изменились или изменились в незначительной мере относительно фоновых показателей (см. табл. 1), что свидетельствовало не столько об увеличении силы, сколько об уменьшении сопротивления и ко-контракции спастичных мышц. Это закономерно, поскольку БоНТ не может повлиять на восстановление силы мышц.

Обсуждение. До последнего времени в медицинской практике отсутствовали инструменты для достоверной диагностики спастичных мышц и количественной оценки спастичности. Полноценная система оценки спастичности сформировалась только в 2019–2020 гг. в виде методических разработок ММТ спастичности и TS [7, 20–23]. Видимо, поэтому пока еще не проведены исследования и не получены данные о характеристиках посттравматической спастичности и количественной оценке эффективности БоНТ. Применение разработанного диагностического алгоритма диагностики спастичности, включающего в себя ММТ и TS, позволило провести качественную дифференциальную диагностику мышц, вовлеченных в посттравматическую спастичность, и оценить эффективность ботулинотерапии.

Результаты, представленные в данной работе, являются первыми в этом направлении, основаны на малой выборке и не претендуют на полноту оценки многообразия последствий ЧМТ. Тем не менее при анализе паттернов спастичности и мышц, формирующих паттерн, обращает на себя внимание участие в спастических синдромах у пациентов с посттравматической спастичностью *mm. adductor longus et brevis* и *iliacus*, что отличает их от пациентов с постинсультной спастичностью [20, 22, 23]. Также на уровне экспертной оценки индивидуальных случаев можно отметить более отчетливую выраженность эффективности ботулинотерапии в лечении посттравматической спастичности в сравнении с пациентами с последствиями ин-

сульта. Особенно это заметно у пациентов с давностью травмы <1,5 года и кратким (≤1 мес) пребыванием в условиях реанимации. Это соотносится с данными литературы, которые свидетельствуют, что отсрочка в лечении спастичности на 1 мес после ее возникновения увеличивает вероятность развития ортопедических осложнений на 75%, а усиление спастичности на 1 балл по MAS увеличивает расход БоНТ на 100–200 ЕД, что заметно повышает стоимость лечения [1, 2, 4–6, 18].

В работах, посвященных посттравматической спастичности, как правило, подчеркивается отсутствие достаточных данных о нейробиологии спастичности, вызванной ЧМТ [1, 4, 9]. Аналогичная ситуация наблюдается и с информацией об использовании БоНТ в отношении посттравматической спастичности. Хотя эффективность БоНТ при ЧМТ не подвергается сомнению, полномасштабных исследований и значимых статистических данных в мировой публицистике не представлено [1, 24].

Результаты исследования TOWER и научно-исследовательских работ «Спастичность» и «Экзоскелет» позволяют уверенно применять препарат инкоботулотоксин (Ксео-мин) в диапазоне доз от 400 до 850 ЕД при лечении гемисиндромов спастичности, в том числе и посттравматического генеза [12, 14, 15, 20]. Анализ использования инкоботулотоксина при травме показал результаты, сходные с расходом препарата при последствиях инсульта: в мышцах верхней конечности при травме — до 450 ЕД (в среднем 340 ЕД), при инсульте — до 450 ЕД (в среднем 414 ЕД); в мышцах нижней конечности — соответственно до 400 ЕД (в среднем 320 ЕД) и до 450 ЕД (в среднем 208 ЕД); в целом на лечение гемисиндрома спастичности при травме расходуется от 450 до 850 ЕД (в среднем 650 ЕД), а при последствиях инсульта — от 350 до 800 ЕД (в среднем 622 ЕД) [20, 22].

Несмотря на широкое использование БоНТ в лечении спастичности, в том числе и травматического генеза,

данных о безопасности, целесообразности и эффективности терапии раннего терапевтического вмешательства явно недостаточно [8, 23, 24–26]. Также нет полноценной информации о применении БоНТ в различные периоды травматической болезни мозга и информации об изменении реабилитационной динамики и коррекции реабилитационных стратегий на фоне применения БоНТ [1, 2, 13, 19, 24]. Все это свидетельствует о назревшей необходимости и перспективе серьезных исследований посттравматической спастичности и других последствий травм центральной нервной системы [1, 27].

Заключение. Исследование показало эффективность и безопасность применения БоНТ в лечении посттравматической спастичности. Использование инкоботулотоксина (Ксеомин) позволяет проводить ботулинотерапию при лечении гемисиндрома спастичности в одну инъекционную сессию в общих дозах от 450 до 850 ЕД в мышцы верхней и нижней конечностей. Исследование проблемы посттравматической спастичности является актуальным и перспективным. Полученные нами результаты можно использовать как основу для дальнейшего изучения вопроса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spasticity in adults: management using botulinum toxin National guidelines. Royal College of Physicians; 2018. 108 p. ISBN 978-1-86016-715-7; ISBN 978-1-86016-716-4
- Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 880 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, editors. *Nevrologiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Neurology. National guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 880 p. (In Russ.)].
- Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010 Jul;257(7):1067–72. doi: 10.1007/s00415-010-5463-1. Epub 2010 Feb 6.
- Sköld C, Levi R, Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Dec;80(12):1548–57. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90329-5
- Mayer NH. Clinicophysiology concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S1–13.
- Delgado MR, Tilton A, Russman B, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152830. doi: 10.1542/peds.2015-2830. Epub 2016 Jan 26.
- Brashear A, Elovic E, editors. Spasticity: diagnosis and management. 2nd ed. Demos Medical Publishing; 2016. 139 p. ISBN 978-1-62070-072-3; ISBN 978-1-61705-242-2 (e-book).
- Коваленко АП, Мисиков ВК. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Спастичность. Диагностика и лечение: Методическое руководство. Москва – Санкт-Петербург; 2020. 264 с. ISBN 978-5-9909968-0-9 [Kovalenko AP, Misikov VK. *Atlas ultrazvukovoy vizualizatsii myshits 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.)].
- Enslin JMN, Rohlwick UK, Figaji A. Management of Spasticity after Traumatic Brain Injury in Children. *Front Neurol*. 2020 Feb 21;11:126. doi: 10.3389/fneur.2020.00126. eCollection 2020.
- Bose P, Hou J, Thompson FJ. Traumatic Brain Injury (TBI)-Induced Spasticity: Neurobiology, Treatment, and Rehabilitation. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 14.
- Коваленко АП, Родионов АС, Кремлёв ДИ и др. Восстановление ходьбы у пациентов со спастическим гемипарезом: новые возможности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):56–64. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-56-64 [Kovalenko AP, Rodionov AC, Kremlev DI, et al. Gait rehabilitation in patients with spastic hemiparesis: new opportunities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):56–64. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-56-64 (In Russ.)].
- International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva: World Health Organization; 2001. 311 p.
- Fock J, Galea MP, Stillman BC, et al. Functional outcome following botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2004 Jan;18(1):57–63. doi: 10.1080/0269905031000149498
- Yan Dong, Tao Wu, Xiaohua Hu, Tong Wang. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 Apr;53(2):256–67. doi: 10.23736/S1973-9087.16.04329-X. Epub 2016 Nov 11.
- Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, et al. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology*. 2017 Apr 4;88(14):1321–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000003789
- Искра ДА, Коваленко АП, Кошкарев МА, Фрунза ДН. Комбинация миорелаксантов центрального и периферического действия в лечении постинсультной спастичности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12-2):51–7. doi: 10.17116/jnevro201911911251 [Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Frunza DN. Combination of central and peripheral muscle relaxants in the treatment of post-stroke spasticity. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12-2):51–7. doi: 10.17116/jnevro201911911251 (In Russ.)].
- Hefter H, Jost WH, Reissig A, et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment. *Int J Rehabil Res*. 2012 Sep;35(3):227–33. doi: 10.1097/MRR.0b013e328353e3d4
- Коваленко АП, Мисиков ВК. Ботулинический токсин в лечении спастичности нижней конечности при повреждениях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):28–34. doi: 10.17116/jnevro201811809128 [Kovalenko AP, Misikov VK. Botulinum toxin in treatment of lower limb spasticity in patients with brain damage. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):28–34. doi: 10.17116/jnevro201811809128 (In Russ.)].
- Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):992–1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.
- Коваленко АП, Вознюк ИА, Мисиков ВК. Синдром спастичности при церебральной патологии: диагностика и клинические модели. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-68-75 [Kovalenko AP, Voznyuk IA, Misikov VK. Spasticity syndrome in cerebral pathology: evaluation and clinical models. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-68-75 (In Russ.)].

21. Mehrholz J, Wagner K, Meilner D, et al. Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clin Rehabil.* 2005 Oct;19(7):751-9. doi: 10.1191/0269215505cr889oa
22. Kovalenko A, Misikov V. Development and probation manual testing of spastic muscles for botulinum therapy. *Toxicon. Pub. by Elsevier Ltd*; 2021. Vol. 190, Suppl 1. P. S42-S43. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.11.429
23. Kovalenko A, Misikov V, Sinelnikov K, et al. Spasticity. Diagnosis and treatment. *Neurostimulation and Neuromodulation in Contemporary Therapeutic Practice.* Chapter title: Spasticity. Diagnosis and treatment. London: Open Intech Book; 2020. P. 49-82. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91046>
24. Коваленко АП, Мисиков ВК, Искра ДА и др. Шкала Тардье в диагностике пациентов со спастичностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(9):83-90. doi: 10.17116/jnevro201911909183 [Kovalenko AP, Misikov VK, Iskra DA, et al. Tardue scales in the diagnostic of spasticity. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(9):83-90. doi: 10.17116/jnevro201911909183 (In Russ.)].
25. Ylvisaker M, Adelson PD, Braga LW, et al. Rehabilitation and ongoing support after pediatric TBI: twenty years of progress. *J Head Trauma Rehabil.* Jan-Feb 2005;20(1):95-109. doi: 10.1097/00001199-200501000-00009
26. Mayer NH. Choosing upper limb muscles for focal intervention after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* Mar-Apr 2004;19(2):119-42. doi: 10.1097/00001199-200403000-00005
27. Pattuwage L, Olver J, Martin C, et al. Management of spasticity in moderate and severe traumatic brain injury: evaluation of clinical practice guidelines. *J Head Trauma Rehabil.* Mar/Apr 2017;32(2):E1-E12. doi: 10.1097/HTR.0000000000000234.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.10.2021/19.11.2021/25.11.2021

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.

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

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

Наумов К.М. <https://orcid.org/0000-0001-7039-24-23>

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

Киртаев С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1421-8508>

Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование

Воробьева О.В., Пилипович А.А., Фатеева В.В.

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО

«Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Эпидемиологические исследования демонстрируют сильную связь между депрессией и церебральной микроангиопатией (ЦМА), ассоциированной с артериальной гипертензией (АГ) и церебральным атеросклерозом, однако патогенетические механизмы, обуславливающие эту связь, исследованы не в полной мере.

Цель исследования — оценка взаимосвязи между уровнем периферических маркеров эндотелиального воспаления и уровнем депрессии у пациентов с ЦМА.

Пациенты и методы. У 262 пациентов с ЦМА проводили оценку уровня периферических маркеров эндотелиального воспаления методом иммуноферментного анализа, оценку выраженности депрессии — по шкале HADS. У всех пациентов осуществлялась коррекция антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии. Наблюдение за пациентами продолжалось 3 мес с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей.

Результаты и обсуждение. При проведении сравнительного анализа в группе пациентов с клинически значимой депрессией ($n=146$) уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 6,11 мг/л, моноцитарного хемоаттактического фактора-1 (MCP-1) — 2,02 нг/мл, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с субклинически значимой депрессией ($n=116$): СРБ — 2,03 мг/л, MCP-1 — 0,66 нг/мл ($p<0,05$). При проведении корреляционного анализа показано наличие прямой сильной статистически значимой линейной связи между выраженностью депрессии и уровнем СРБ (коэффициент корреляции $r=0,85$; $p<0,05$). Аналогичный статистически значимый показатель коэффициента корреляции выявлен между выраженностью депрессии и уровнем MCP-1 — обнаружена прямая сильная линейная зависимость ($r=0,8$; $p<0,05$). При оценке отношения шансов выявлено, что повышенные значения периферических маркеров эндотелиального воспаления связаны с клинически значимой депрессией. Применение препаратов, направленных на коррекцию основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, способствовало значимой нормализации уровней периферических маркеров воспаления ($p<0,05$), что сопровождалось редукцией депрессивной симптоматики у пациентов с ЦМА без использования специфической антидепрессивной терапии.

Заключение. Проведенное исследование выявило связь между измененными уровнями периферических маркеров воспаления и выраженностью депрессии у пациентов с ЦМА, ассоциированной с АГ и церебральным атеросклерозом. Нормализация значений периферических маркеров эндотелиального воспаления способствовала восстановлению эмоционального фона.

Ключевые слова: эндотелиальное воспаление; маркеры воспаления; депрессия; церебральная микроангиопатия.

Контакты: Виктория Вячеславовна Фатеева; v.v.fateeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Пилипович АА, Фатеева ВВ. Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):32–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-37

Impact of endothelial inflammation on depression in patients with cerebral microangiopathy: a prospective study

Vorobyeva O.V., Pilipovich A.A., Fateeva V.V.

Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov

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

8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Epidemiological studies demonstrate a strong relationship between depression and cerebral microangiopathy (CM) associated with arterial hypertension (AH) and cerebral atherosclerosis, but the pathogenetic mechanisms underlying this relationship are not fully understood.

Objective: to evaluate the relationship between the level of peripheral markers of endothelial inflammation and depression severity in patients with CM.

Patients and methods. The level of peripheral markers of endothelial inflammation was assessed by enzyme immunoassay, and the severity of depression was assessed using the HADS scale in 262 patients with CM. All patients had correction of hypotensive, antiplatelet, anticoagulant, lipid-lowering, hypoglycemic therapy. Observation of the patients lasted 3 months with an assessment of the follow-up clinical and laboratory parameters.

Results and discussion. Comparative analysis shown that in the group of patients with clinically significant depression ($n=146$) C-reactive protein (CRP) level was 6.11 mg/l, monocyte chemoattractant factor-1 (MCP-1) — 2.02 ng/ml, which differed significantly from the group

of patients with subclinical depression ($n=116$): CRP — 2.03 mg/l, MCP-1 — 0.66 ng/ml ($p<0.05$). Correlation analysis showed a direct strong significant linear relationship between the depression severity and the level of CRP (correlation coefficient $r=0.85$, $p<0.05$). A similar significant correlation was found between the depression severity and the MCP-1 level — a direct strong linear relationship ($r=0.8$, $p<0.05$). The odds ratio assessment revealed that increased peripheral markers of endothelial inflammation are associated with clinically significant depression. The use of drugs aimed at correcting the main cardiovascular risk factors contributed to a significant normalization of the levels of peripheral markers of inflammation ($p<0.05$), accompanied by a reduction in depressive symptoms in patients with CM without the use of specific antidepressant therapy.

Conclusion. The study revealed a relationship between altered levels of peripheral markers of inflammation and the severity of depression in patients with CM associated with hypertension and cerebral atherosclerosis. The normalization of the peripheral markers of endothelial inflammation contributed to the restoration of the emotional background.

Keywords: endothelial inflammation; inflammatory markers; depression; cerebral microangiopathy.

Contact: Victoria Vyacheslavovna Fateeva; v.v.fateeva@mail.ru

For reference: Vorobyeva OV, Pilipovich AA, Fateeva VV. Impact of endothelial inflammation on depression in patients with cerebral microangiopathy: a prospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):32–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-37

Депрессия и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются ведущими проблемами современного здравоохранения [1]. В мире депрессивными расстройствами страдает от 4,4 до 20% населения. Это около 350 млн человек, страдающих депрессией, в основном женщины и пожилые люди [2, 3].

Всемирная организация здравоохранения рассматривает депрессию и церебральный атеросклероз в качестве основных причин инвалидности и прогнозирует, что к 2030 г. депрессия выйдет на первое место [4, 5].

Рассмотрение основных патогенетических механизмов, связывающих расстройства настроения с ЦВЗ, свидетельствует о том, что внутренние связи между указанными заболеваниями освещены не в полной мере. Большинство исследований носят эпидемиологический характер и сводятся к изучению их процентной представленности, обсуждению тактики лечения и в меньшей степени затрагивают общие патогенетические механизмы и взаимное влияние болезней друг на друга.

Ассоциация сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, возраст, с эмоциональными нарушениями доказана [6, 7], однако исследований, подтверждающих связь между провоспалительной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и депрессией, не достаточно.

Цель исследования — оценка взаимосвязи между уровнем периферических маркеров эндотелиального воспаления и уровнем депрессии у пациентов с церебральной микроангиопатией (ЦМА), ассоциированной с АГ и церебральным атеросклерозом.

Пациенты и методы. В исследование было включено 262 пациента в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст — $54,2 \pm 7,0$ года) с ЦМА и депрессией. Среди пациентов было 110 (42,1%) мужчин (средний возраст — $50,8 \pm 6,3$ года) и 152 (57,9%) женщины (средний возраст — $57,4 \pm 8,1$ года); 198 (75,6%) пациентов страдали АГ I степени, 64 (24,4%) — АГ II степени; у 152 (58%) был выявлен СД 2-го типа, у 169 (64,5%) — повышенный индекс массы тела (ИМТ; >30 кг/м² — ожирение).

Выраженность депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) составила $12,84 \pm 5,67$ балла.

Общая социодемографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Исходная выборка пациентов ($n=262$) была разделена на две группы: группу с клинически значимой депрессией (≥ 11 баллов по HADS; $n=146$) и группу с субклинической депрессией (8–10 баллов по HADS; $n=116$).

На момент включения в исследование статистически значимых различий между группами по социодемографическим характеристикам выявлено не было.

Критерии включения: средний возраст (от 45 до 59 лет), наличие диагноза ЦМА, наличие клинически и субклинически выраженной депрессии. Диагноз ЦМА устанавливался на основании:

1) клинических признаков поражения головного мозга разной степени выраженности:

— легкие/умеренные когнитивные нарушения (≥ 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса и < 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций — МоСА),

Таблица 1. Общая социодемографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов ($n=262$)

Table 1. General socio-demographic and clinical characteristics of the examined patients ($n=262$)

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	$54,2 \pm 7$
Пол, %:	
мужчины	42,1
женщины	57,9
ИМТ, %:	
>30 кг/м ²	64,5
≤ 30 кг/м ²	35,5
Сопутствующая патология, %:	
АГ I/II степени	75,6/24,4
СД 2-го типа	58,0
Средний балл депрессии по HADS	$12,84 \pm 5,67$

- неврологические проявления и симптомы (легкие нарушения походки, постуральная неустойчивость, псевдобульбарные симптомы, сфинктерная дисфункция);

2) МРТ-признаков морфологических изменений головного мозга, связанных с патологией мелких церебральных артерий (в соответствии с критериями STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE) [8]:

- гиперинтенсивность белого вещества,
- лакунарные инфаркты,
- церебральные микрокровоизлияния,
- расширенные периваскулярные пространства,
- вторичная церебральная атрофия;

3) наличия сосудистого заболевания (АГ, атеросклероз церебральных сосудов), подтвержденного данными ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы.

Критерии не включения: наличие острых или хронических воспалительных заболеваний на момент включения пациента в исследование; тяжелая сопутствующая патология, которая может препятствовать участию пациента в исследовании; наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма или потребления наркотиков; наличие заболеваний, приводящих к деменции; наличие ЦМА вследствие других самостоятельных причин (генетических, воспалительных, системных, токсических), применение специфической антидепрессивной терапии.

Методом иммуноферментного анализа были определены уровни периферических маркеров эндотелиального воспаления: С-реактивный белок (СРБ) и моноцитарный хемоаттактический фактор-1 (МСР-1). Референсные значения биомаркеров воспаления, представленные в наборах реагентов, были следующие: СРБ — до 1 мг/л; МСР-1 — 0,228–0,475 нг/мл.

Всем пациентам при необходимости проводилась индивидуальная коррекция антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии.

Наблюдение за пациентами проводилось исходно и через 3 мес с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей.

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете (выписка из протокола заседания от 13.05.2017 №87).

Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2002, Statistica 10.0.

Результаты. При проведении сравнительного анализа выявлено, что в группе пациентов с клинически значимой депрессией ($n=146$) уровень СРБ составил 6,11 мг/л, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с субклинической депрессией ($n=116$) — 2,03 мг/л ($p<0,05$).

Уровень МСР-1 в группе пациентов с клинически значимой депрес-

сией ($n=146$) равнялся 2,02 нг/мл, тогда как в группе пациентов с субклинической депрессией ($n=116$) — 0,66 нг/мл ($p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа показано наличие прямой сильной статистически значимой линейной связи между выраженностью депрессии и уровнем СРБ (коэффициент корреляции $r=0,85$; $p<0,05$). Аналогичный статистически значимый показатель коэффициента корреляции выявлен между выраженностью депрессии и уровнем МСР-1 — обнаружена прямая сильная линейная зависимость ($r=0,8$; $p<0,05$).

При оценке отношения шансов (ОШ) выявлено, что повышенные значения периферических маркеров эндотелиального воспаления связаны с клинически значимой депрессией. Данные представлены в табл. 2. Определена ассоциация между воспалением и депрессией ($p<0,001$), которая сохранила значимость после корректировки на факторы риска развития ЦВЗ.

После индивидуальной коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии мы наблюдали статистически значимое изменение значений периферических маркеров воспаления до величин, близких к референсным: до коррекции среднее значение СРБ равнялось $9,25\pm 3,5$ мг/л, после коррекции оно составило $7,73\pm 3,12$ мг/л ($p<0,01$); до коррекции среднее значение МСР-1 было $2,81\pm 1,3$ нг/мл, после — стало $1,9\pm 1,2$ нг/мл ($p<0,01$).

В зависимости от индивидуальной динамики значений периферических маркеров воспаления все пациенты ($n=262$) были разделены на две группы: группу пациентов с индивидуальной позитивной динамикой значений маркеров эндотелиального воспаления (группа 1; $n=176$) и группу пациентов с индивидуальной негативной динамикой значений маркеров эндотелиального воспаления (группа 2; $n=45$). Критерием разделения выступил нормальный уровень маркеров. Значения периферических маркеров эндотелиального воспаления в группах до и после коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии представлены в табл. 3.

Нормализация значений периферических маркеров эндотелиального воспаления способствовала восстановлению психоэмоционального фона у пациентов (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что редукция воспаления сопровождалась уменьшением выра-

Таблица 2.

Ассоциация между периферическими маркерами эндотелиального воспаления и депрессией (скорректировано по возрасту, СД 2-го типа, ожирению)

Table 2.

Association between peripheral markers of endothelial inflammation and depression (adjusted for age, diabetes mellitus, obesity)

Маркер	ОШ ₁	95% ДИ	p	ОШ ₂	95% ДИ	p
СРБ	4,17	1,18–14,7	<0,001	1,5	1,3–1,8	<0,001
МСР-1	4,67	1,99–10,97	<0,001	1,67	0,63–2,86	<0,001

Примечание. ОШ₁ — без учета корректировки по возрасту, СД 2-го типа, ожирению; ОШ₂ — скорректировано по возрасту, СД 2-го типа, ожирению; ДИ — доверительный интервал.

женности депрессивных симптомов без использования специфической антидепрессивной терапии, что, в свою очередь, подтверждает связь между воспалением и депрессией.

Обсуждение. Основной гипотезой при планировании настоящего исследования было предположение, что у пациентов среднего возраста с ЦМА наличие депрессии связано с измененными уровнями периферических маркеров воспаления. Действительно, пациенты с клинически значимой депрессией значимо чаще имели повышенные значения периферических маркеров, ассоциированных с эндотелиальным воспалением, и измененные уровни маркеров ЭД по сравнению с пациентами с субклинически значимой депрессией ($p < 0,05$).

При изучении корреляционных связей между выраженностью депрессии и повышенными значениями периферических маркеров воспаления, а также измененными уровнями маркеров ЭД обнаружена высокая степень корреляционной зависимости, которая не связана с возрастом, наличием ожирения, СД 2-го типа ($p < 0,001$).

Применение препаратов, действие которых направлено на коррекцию основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствовало значимой нормализации уровней периферических маркеров воспаления ($p < 0,05$), что сопровождалось редукцией депрессивной симптоматики у пациентов с ЦМА. Следует отметить, что уровень депрессии снизился без применения специфической антидепрессивной терапии.

Проведенное исследование выявило связь между измененными уровнями периферических маркеров воспаления и выраженностью депрессии среди пациентов с ЦМА

на фоне АГ и церебрального атеросклероза. Медикаментозная терапия ЭД способствовала нормализации эмоционального фона у данной категории пациентов без использования специфической антидепрессивной терапии.

Воспаление может рассматриваться в качестве причинного фактора для развития депрессии, что связано с повреждением сосудистой сети головного мозга. Повреждение эндотелия стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, которые играют ведущую роль в отложении липидов в артериальной стенке, пролиферации и миграции гладких миоцитов в интиму сосудов, вызывают тромбообразование с последующей окклюзией сосудов [9, 10].

В качестве возможного механизма для ассоциации периферических маркеров воспаления с депрессией рассматривают вовлечение микроглии, которая способна использовать провоспалительные цитокины как катализаторы для деградации триптофана. Разрушение триптофана способно вызвать депрессивную симптоматику за счет уменьшения прекурсора для синтеза серотонина [11].

СРБ – белок острой фазы воспаления, который активируется провоспалительными цитокинами [12]. СРБ обычно изучается в контексте сосудистой медицины, однако его повышенные уровни являются фактором риска развития атеросклероза и ССЗ. Поэтому связь между СРБ и ССЗ выходит за рамки области кардиологии. В последние десятилетия СРБ оказался в центре психиатрических исследований, особенно в области депрессии. Было показано, что пациенты с депрессией демонстрируют значительно более высокие уровни СРБ по сравнению с пациентами контрольной группы [13].

М.К. Wium-Andersen и соавт. [14] продемонстрировали связь между уровнем СРБ и психологическим стрессом у 73 131 жителя Копенгагена. После корректировки на возраст, пол, курение, физическую активность и хронические соматические болезни отмечено, что повышенные уровни СРБ коррелировали с депрессией. Наличие связи между СРБ и депрессией обуславливает появление вопросов о потенциальных сердечно-сосудистых рисках для пациентов с депрессивными симптомами и о фармакологических вмешательствах, направленных на восстановление нейрогормональных систем как части комплексной стратегии лечения депрессии.

В метаанализе, выполненном М.В. Howren и соавт. [15], обобщены данные исследований воспалительных маркеров в сочетании с депрессией с учетом ИМТ пациентов. Исследователи сделали заключение о том, что существуют ассоциации между высокими значениями СРБ и депрессией после корректировки на ИМТ. Это предполагает, что связь между СРБ и депрессивным расстройством не зависит от ИМТ. В нашем

Таблица 3. Динамика индивидуальных уровней периферических маркеров эндотелиального воспаления (СРБ, МСР-1) до и после коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии

Table 3. Changes in individual levels of peripheral markers of endothelial inflammation (CRP, MCP-1) before and after correction of hypotensive, antiplatelet, anticoagulant, hypolipidemic and hypoglycemic therapy

Маркеры	До коррекции		После коррекции	
	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)
СРБ	4,2	4,1	3,4*	4,3*
МСР-1	1,3	1,5	0,3*	1,6*

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0,05$ между группами до и после лечения.

Таблица 4. Динамика выраженности депрессии до и после коррекции антигипертензивной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии

Table 4. Changes in depression severity before and after correction of hypotensive, antiplatelet, anticoagulant, lipid-lowering and hypoglycemic therapy

Показатель	До коррекции		После коррекции	
	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)	группа 1 (n=176)	группа 2 (n=45)
Уровень депрессии	13,7±6,8	12,85±6,3	8,12±4,1*	11,6±5,7

исследовании были получены сходные результаты: выявлена ассоциация между уровнем СРБ и депрессией — ОШ 4,17 (95% ДИ 1,18–14,7; $p < 0,001$), которая сохранялась с учетом корректировки на ожирение, а также возраст, СД 2-го типа — ОШ 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8; $p < 0,001$). Эти факты демонстрируют независимый характер взаимовлияний между активностью воспалительных процессов и уровнем депрессии.

Несмотря на это, предложено много гипотез относительно связи повышенных значений СРБ и депрессии, с различными ковариатами, способными повлиять на данные отношения: от ИМТ и общего физического здоровья до типа депрессии, что делает вероятным предположение о многофакторной и двунаправленной зависимости между депрессией и воспалением [3].

N. Frasure-Smith и соавт. [12] продемонстрировали результаты исследования ассоциации уровня СРБ и депрессии, которые имеют значение в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Научная литература изобилует данными о значительных и устойчивых подъемах уровня СРБ у пациентов с депрессией, которые способны или не способны нормализоваться после ремиссии симптомов, что указывает на сохраняющуюся возможность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий даже после выздоровления от депрессии [16].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования, на основании которых E. Setiawan и соавт. [17] сделали заключение, что депрессия вызывает воспаление. Исследователями были получены первые неэкспериментальные доказательства того, что при депрессивных расстройствах в нарушении функционирования клеток головного мозга, помимо нейронов, важную роль играют глиальные клетки, а именно — микроглия. Однако, несмотря на сделанные E. Setiawan и соавт. выводы, однозначно заключить, что депрессивные расстройства являются триггером воспаления, сложно. Возможно, стресс и другие факторы риска приводят к депрессивным расстройствам, которые влияют на активацию микроглии, а изменение ее структуры, в свою оче-

редь, повышает уровень депрессии, т. е., возможно, речь идет о континууме. Полученные в настоящем исследовании данные о редукции уровня депрессии ($p < 0,05$) на фоне снижения воспалительной активности эндотелия с помощью терапии, не обладающей антидепрессивным эффектом, также позволяют предполагать двусторонние связи между воспалением и депрессией.

ЭД — сосудистый фенотип, предрасполагающий к атероматозу, атеросклерозу; таким образом, она может служить предиктором сердечно-сосудистых событий [18].

ЭД может приводить к иммунологическим изменениям, включая активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов в области сосудистого повреждения. Присоединение моноцитов и лимфоцитов к эндотелиальным клеткам связано с активацией молекул клеточной адгезии (например, МСР-1) [19]. Хроническое воспаление слабой степени признано предиктором инфаркта миокарда и ишемического инсульта. ЭД является «критическим промежуточным фенотипом» в отношениях между слабым воспалением и ССЗ. Ее можно рассматривать как «промежуточный фенотип» при депрессии на основании наличия хронического воспаления слабой степени у многих пациентов с депрессивной симптоматикой [20]. Депрессия может действовать как хронический стрессор, который способствует развитию ЭД благодаря нарушению клеточной адгезии, гиперкоагуляции тромбоцитов. Депрессия связана с более высокими уровнями МСР-1, Р-селектина и др. Некоторые исследователи рассматривают ЭД в качестве биомаркера артериального атероматоза, который может оказаться признаком депрессии [21].

Заключение. Проведенное исследование выявило связь между измененными уровнями периферических маркеров воспаления и выраженностью депрессии у пациентов с ЦМА, ассоциированной с АГ и церебральным атеросклерозом. Нормализация значений периферических маркеров эндотелиального воспаления способствовала восстановлению эмоционального фона. ЭД является решающим фактором в двусторонней связи между депрессией, хроническим воспалением и ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization, Depression, Fact Sheet, 2017 (updated May 2019). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- Sassarini DJ. Depression in midlife women. *Maturitas*. 2016 Dec;94:149-54. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.09.004. Epub 2016 Sep 16.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033. Epub 2009 Dec 16.
- Yu RH, Ho SC, Lam CW, et al. Psychological factors and subclinical atherosclerosis in postmenopausal Chinese women in Hong Kong. *Maturitas*. 2010 Oct;67(2):186-91. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.06.014. Epub 2010 Jul 17.
- Chrysoshoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*. 2018 Mar;109:1-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.001. Epub 2017 Dec 6.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146,538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2763-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehl338. Epub 2006 Nov 2.
- Kyrou I, Kollia N, Panagiotakos D, et al; ATTICA Study Investigators, Association of depression and anxiety status with 10-year cardiovascular disease incidence among apparently healthy Greek adults: the ATTICA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jan;24(2):145-52. doi: 10.1177/2047487316670918. Epub 2016 Sep 27.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Apr;22(4):370-9. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00134-7
- Maes M. Cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 1994 Oct 1;36(7):498-9. doi: 10.1016/0006-3223(94)90652-1

11. Jokela M, Virtanen M, Batty GD, Kivimäki M. Inflammation and specific symptoms of depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jan;73(1):87-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1977
12. Frasure-Smith N, Lesperance F, Irwin MR. Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;62(4):302-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.029. Epub 2007 Jan 8.
13. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C. Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis. *Biol Psychiatry*. 2012 Jan 1;71(1):15-21. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.023. Epub 2011 Nov 1.
14. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 Individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013 Feb;70(2):176-84. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.102
15. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-6, and IL-1: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. Epub 2009 Feb 2.
16. Hamer M, Batty GD, Marmot MG. Anti-depressant medication use and C-reactive protein: results from two population-based studies. *Brain Behav Immun*. 2011 Jan;25(1):168-73. doi: 10.1016/j.bbi.2010.09.013. Epub 2010 Sep 21.
17. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar;72(3):268-75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427
18. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
19. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2054-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED
20. Rybakowski JK, Wykretowicz A, Heymann-Szlachcinska A, Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2006 Oct 15;60(8):889-91. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.025. Epub 2006 May 30.
21. Broadley AJ, Korszun A, Jones CJ, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*. 2002 Nov;88(5):521-3. doi: 10.1136/heart.88.5.521

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.10.2021/23.11.2021/29.11.2021

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.

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Пилипович А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7416-9050>

Фатеева В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9935-3962>

Влияние витамина D и других показателей фосфорно-кальциевого обмена на когнитивные функции и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона

Новотный Д.А.¹, Жукова Н.Г.², Шперлинг Л.П.¹, Столярова В.А.²,

Жукова И.А.², Агашева А.Е.², Штаймец С.В.², Дружинина О.А.¹, Широких И.В.³

¹Областной центр экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии, Новосибирск;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

³ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск

¹Россия, 630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ²Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ³Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Болезнь Паркинсона (БП) является многофакторным нейродегенеративным заболеванием. В последние десятилетия растет интерес к выявлению ранних доклинических симптомов болезни и поиску их лабораторных маркеров.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между уровнем витамина D, показателями фосфорно-кальциевого обмена и клиническими проявлениями БП.

Пациенты и методы. У 138 пациентов с БП были оценены сывороточные уровни суммарного витамина D (VD), а также общего кальция, ионизированного кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ), неорганического фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ). Тяжесть заболевания верифицирована согласно критериям Хен-Яра, клинические симптомы болезни верифицированы с помощью Унифицированной шкалы оценки БП (UPDRS), а также по Шкале качества жизни (КЖ) пациентов с БП (PDQ-39), Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и Шкале депрессии Бека, оценки когнитивных функций (КФ) по MoCA. Затем был проведен анализ влияния уровня витамина D и других показателей фосфорно-кальциевого обмена на выраженность клинических симптомов БП.

Результаты и обсуждение. У пациентов с БП выявлено статистически значимое влияние показателей фосфорно-кальциевого обмена на КФ, оцениваемые по шкале MoCA и подшкале PDQ-39 «Когнитивные функции». Выявлено совместное прямое влияние уровней витамина D ($\beta=0,111$; $p=0,002$), ПТГ ($\beta=0,02$; $p=0,037$) и обратное влияние ЩФ ($\beta=-0,028$; $p=0,027$) на КФ. Выявлено прямое влияние уровня неорганического фосфора ($\beta=5,932$; $p=0,001$) и ЩФ ($\beta=0,055$; $p=0,025$) на КЖ пациентов с БП.

Заключение. Когнитивное снижение у пациентов с БП напрямую связано с уровнем витамина D и ПТГ. В то же время чем ниже КЖ пациентов с БП, тем ниже уровень витамина D в сыворотке крови, что может служить ранним предиктором когнитивного снижения у пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; витамин D; когнитивные функции; паратиреоидный гормон.

Контакты: Денис Александрович Новотный; hellpost@yandex.ru

Для ссылки: Новотный ДА, Жукова НГ, Шперлинг ЛП и др. Влияние витамина D и других показателей фосфорно-кальциевого обмена на когнитивные функции и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-38-44

Effect of vitamin D and other indicators of phosphorus-calcium metabolism on cognitive functions and quality of life in patients with Parkinson's disease

Novotny D.A.¹, Zhukova N.G.², Shperling L.P.¹, Stolyarova V.A.²,

Zhukova I.A.², Agasheva A.E.², Shtaimets S.V.², Druzhinina O.A.¹, Shirokikh I.V.³

¹Regional Center for Extraparasympathetic Diseases with Botulinum Toxin Therapy Room, Novosibirsk;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ³Ya. L. Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

¹42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099, Russia; ²2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; ³17, Frunze St., Novosibirsk 630091, Russia

Parkinson's disease (PD) is a multifactorial neurodegenerative disease. Consequently, there has been growing interest in identifying early pre-clinical disease symptoms and searching for their laboratory markers in recent decades.

Objective: to study the relationship between vitamin D levels, phosphorus-calcium metabolism and clinical manifestations of PD.

Patients and methods. Serum levels of total vitamin D (VD), as well as total calcium, ionized calcium, alkaline phosphatase (AP), inorganic phosphorus, and parathyroid hormone (PTH) were assessed in 138 patients with PD. The severity of the disease was verified according to the

Hoehn-Yar criteria, the clinical symptoms of the disease were verified using the Unified PD Rating Scale (UPDRS), the evaluation also included the quality of life (QoL) scales for patients with PD (PDQ-39), anxiety and depression (HADS), and Beck depression inventory, assessment of cognitive functions (CF) according to MoCA. Then, we analyzed the effect of vitamin D levels and other indicators of phosphorus-calcium metabolism on the severity of PD clinical symptoms.

Results and discussion. Patients with PD had a significant impact of phosphorus-calcium metabolism on CF, assessed by MoCA scale and the PDQ-39 subscale "Cognitive functions". A joint direct impact of vitamin D levels ($\beta=0.111$; $p=0.002$), PTH ($\beta=0.02$; $p=0.037$) and the indirect effect of AP ($\beta=-0.028$; $p=0.027$) on CF was revealed. A direct effect of the level of inorganic phosphorus ($\beta=5.932$; $p=0.001$) and AP ($\beta=0.055$; $p=0.025$) on the QoL of patients with PD was observed.

Conclusion. Cognitive decline in PD patients is directly related to vitamin D and PTH levels. At the same time, the lower the QoL of patients with PD, the lower the serum vitamin D level was, serving as an early predictor of cognitive decline in patients with PD.

Keywords: Parkinson's disease; vitamin D; cognitive functions; parathyroid hormone.

Contact: Denis Aleksandrovich Novotnyy; hellpost@yandex.ru

For reference: Novotnyi DA, Zhukova NG, Shperling LP, et al. Effect of vitamin D and other indicators of phosphorus-calcium metabolism on cognitive functions and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-38-44

Болезнь Паркинсона (БП) является многофакторным нейродегенеративным заболеванием [1]. В последние десятилетия наблюдается растущий интерес к выявлению таких факторов риска развития заболевания, как сопутствующая патология, привычки, влияние окружающей среды, генетические факторы. В ряде исследований показано влияние витамина D на тяжесть течения БП [2, 3]. Низкие уровни витамина D в сыворотке крови и полиморфизм его рецепторов отмечены качестве предикторов развития БП [4]. Кроме того, в исследовании M. Barichella и соавт. [5] у пациентов с БП уровень витамина D значимо ниже, чем в контрольной группе, что также свидетельствует об изменениях в его метаболизме. Витамин D оказывает на организм человека ряд плеiotропных эффектов, которые не ограничиваются его влиянием только на кальциевый гомеостаз [6, 7]. Рецепторы витамина D и фермент, активирующий витамин D (1 α -гидроксилаза), экспрессируются в нейронах и глии и расположены в различных областях мозга, включая черное вещество [8]. Имеются также доказательства влияния снижения концентрации витамина D в нервной ткани не только на риск развития БП, но и на тяжесть течения и темпы прогрессирования [9]. Однако связь между витамином D и клиническими проявлениями БП была исследована в ограниченном числе исследований, и имеющиеся результаты по-прежнему противоречивы. Некоторые исследователи сообщают о негативном влиянии дефицита витамина D на прогрессирование БП и когнитивные функции [10], другие не находят корреляции между тяжестью симптомов и общей когнитивной функцией [11].

В то же время все больше внимания уделяется другим биохимическим факторам, тесно связанным с обменом витамина D, с учетом их возможного косвенного влияния на БП. В исследованиях показано влияние на тяжесть симптомов БП кальция, а также щелочной фосфатазы (ЩФ), неорганического фосфора и паратиреоидного гормона (ПТГ) [12].

Цель исследования — изучение взаимосвязи между выраженностью клинических симптомов у пациентов с БП и такими биохимическими маркерами, как общий кальций, неорганический фосфор, ЩФ, ПТГ, витамин D.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты с БП согласно критериям клинической диагностики БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) [13]. Пациентов последовательно набирали из тех, кто обращался за консультативной помощью в областной центр экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии г. Новосибирска с декабря 2018 г. по декабрь 2020 г. Было набрано 138 пациентов с БП. Все пациенты с БП получали комбинированную или монотерапию противопаркинсоническими препаратами в стабильной дозе в течение не менее 2 лет. Симптомы БП оценивали в соответствии с Единой шкалой оценки болезни Паркинсона Международного общества двигательных расстройств (Movement Disorders Society of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) [14]. Определение стадии БП проводилось по шкале Хен-Яра [15]. Когнитивный статус был верифицирован в соответствии с Монреальской шкалой оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [16]. Тревогу и депрессию оценивали с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [17] и Шкалы депрессии Бека [18].

Качество жизни пациентов с БП оценивали с помощью опросника качества жизни при БП (Parkinson's Disease Quality, PDQ-39) [19]. Все вопросы шкалы PDQ-39 были разделены на восемь разделов:

- вопросы 1–10 — мобильность (М);
- вопросы 11–16 — активность в повседневной жизни (А);
- вопросы 17–22 — эмоциональное благополучие (ЭБ);
- вопросы 23–26 — стигмы (С);
- вопросы 27–29 — социальная поддержка (СП);
- вопросы 30–33 — когнитивные функции (КФ);
- вопросы 34–36 — общение (О);
- вопросы 37–39 — телесный дискомфорт (ТД).

Оценка проводилась в баллах. Протокол исследования утвержден Локальным комитетом по этике Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России (регистрационный № 6980 от 17.12.2018).

Критерии включения пациентов в исследование: 1) добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании; 2) установленный клинически достоверный диагноз БП в соответствии с общепринятой Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагностическими критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании; 3) возраст дебюта ≥ 30 лет.

Критерии не включения пациентов: 1) нежелание участвовать в исследовании; 2) наличие заболеваний печени, почек, щитовидной и паращитовидной желез, а также психических, острых и тяжелых хронических соматических заболеваний, требующих медикаментозной коррекции и способных создать нежелательный риск для пациента или повлиять на его приверженность протоколу исследования; 3) отсутствие клинически достоверного диагноза БП; 4) возраст дебюта < 30 лет; 5) применение пищевых добавок с витамином D или любых других лекарственных форм витамина D; 6) искусственное питание.

Помимо информации о продолжительности БП, а также о дате дебюта, дате первичного обращения и дате начала дофаминергической терапии, обязательно учитывался объем лекарственной терапии сопутствующей патологии.

Лабораторная оценка. Обследование включало оценку сывороточного уровня витамина D методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Были использованы референсные значения, соответствующие критериям руководства по клинической практике Общества эндокринологов [20] и находящиеся в следующих пределах: < 10 нг/мл — тяжелый дефицит витамина D, < 20 нг/мл — дефицит витамина D; 21–30 нг/мл — недостаточность витамина D; > 30 нг/мл — адекватные уровни; > 150 нг/мл — уровни с возможными проявлениями токсичности витамина D. Также были изучены уровни общего кальция (референсные значения — 2,2–2,65 ммоль/л) и ионизированного кальция (референсные значения — 1,12–1,32 ммоль/л), фосфора (референсные значения — 0,81–1,45 ммоль/л), ЩФ (референсные значения — 30–120 МЕ/л) и ПТГ (референсные значения — 16–87 пг/мл).

Статистический анализ. Клинические и лабораторные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения средних значений двух групп использовался непарный двусторонний t-критерий с поправкой полученных P-значений методом Холма. Для оценки совместного предиктивного влияния показателей фосфорно-кальциевого обмена на клиническое течение БП применялась множественная линейная регрессия. Базовые предположения прием-

лемости регрессионных моделей оценивались с помощью стандартных диагностических процедур. Наблюдения, расстояния Кука которых превышали значение «4/n» (n — число наблюдений в модели) и/или имели студентизированные остатки (или стандартизированные предсказанные значения) вне диапазона $\pm 3 SD$, рассматривались как выбросы и исключались из модели [21]. Построение первичных моделей осуществлялось простым вводом всех регрессоров. Общая статистическая значимость модели оценивалась с помощью F-статистики. Перестройка моделей со статистически значимыми коэффициентами детерминации (R^2) производилась путем пошагового исключения незначимых регрессоров. Для всех статистических тестов различия признавались значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения RStudio, Inc. (США), версия 1.2.1335.

Результаты. Всего в нашем исследовании было обследовано 138 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом БП. Среди пациентов было 62% женщин и 38% мужчин. Средний возраст пациентов составил $67,54 \pm 8,75$ года и значимо не различался между полами. Также не обнаружено значимых различий в стадиях заболевания и в лабораторных показателях фосфорно-кальциевого обмена, за исключением неорганического фосфора, уровень которого был выше у женщин ($p < 0,001$). По результатам клинической оценки, пациенты женского пола имели статистически значимо более высокий балл HADS по шкале тревоги ($p = 0,024$) и депрессии ($p = 0,024$). Большая частота

Таблица 1.

Клинико-лабораторные характеристики исследуемой выборки

Table 1.

Clinical and laboratory characteristics of the study sample

Показатель	Женщины (n=85), M $\pm$ SD	Мужчины (n=53), M $\pm$ SD	p-value [†]	Все пациенты (n=138), M $\pm$ SD
Возраст, годы	67,52 $\pm$ 8,62	67,58 $\pm$ 9,03	$> 0,99$	67,54 $\pm$ 8,75
Стадия по Хен—Яру	2,18 $\pm$ 1,07	2,26 $\pm$ 1,09	$> 0,99$	2,21 $\pm$ 1,08
МоСА, баллы	22,52 $\pm$ 4,84	22,26 $\pm$ 4,15	$> 0,99$	22,42 $\pm$ 4,57
HADS, баллы: тревога депрессия	7,22 $\pm$ 4,23 8,12 $\pm$ 4,87	4,96 $\pm$ 4,1 5,58 $\pm$ 4,28	0,024* 0,024*	6,36 $\pm$ 4,31 7,14 $\pm$ 4,8
BDI, баллы	14,68 $\pm$ 9,14	10 $\pm$ 8,34	0,024*	12,88 $\pm$ 9,1
PDQ39, баллы	93,52 $\pm$ 36,56	81,06 $\pm$ 33,12	0,369	88,73 $\pm$ 35,68
Витамин D, нг/мл	20,79 $\pm$ 9,68	22,13 $\pm$ 9,01	$> 0,99$	21,31 $\pm$ 9,41
ЩФ, МЕ/л	89,15 $\pm$ 26,06	96,34 $\pm$ 27,07	0,882	91,91 $\pm$ 26,59
Кальций общий, ммоль/л	2,4 $\pm$ 0,15	2,37 $\pm$ 0,19	$> 0,99$	2,39 $\pm$ 0,17
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21 $\pm$ 0,06	1,2 $\pm$ 0,04	0,536	1,21 $\pm$ 0,05
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,17 $\pm$ 0,13	1,07 $\pm$ 0,14	$< 0,001$ ***	1,13 $\pm$ 0,14
ПТГ, пг/мл	67,11 $\pm$ 41,55	65,55 $\pm$ 31,56	$> 0,99$	66,51 $\pm$ 37,91

Примечания. * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$; [†] — достигнутый уровень значимости в непарном двустороннем тесте Стьюдента с поправкой на множественные сравнения методом Холма.

депрессии у женщин также подтверждается результатами теста BDI ($p=0,024$). При этом у 26,1% пациентов с БП не было выявлено когнитивных нарушений, умеренные когнитивные расстройства были представлены у 52,9% пациентов, а у оставшихся 21% пациентов с БП установлены выраженные когнитивные нарушения (деменция). В табл. 1 указаны основные клинические и лабораторные характеристики.

Статистически значимые регрессионные модели представлены в табл. 2.

Статистически значимого влияния показателей фосфорно-кальциевого обмена на баллы депрессии (скорр. $R^2=-0,004$; $p=0,485$) и тревоги (скорр. $R^2=-0,013$; $p=0,624$), измеренных по шкале HADS, не выявлено. Отсутствие связи депрессии с предикторами подтверждается и оценкой по BDI (скорр. $R^2=0,006$; $p=0,352$). Эмоциональные изменения, измеренные с помощью подшкалы PDQ-39 «Эмоциональное благополучие», также не имели статистически значимой связи (скорр. $R^2=0,002$; $p=0,406$).

Выявлена статистически значимая связь между показателями фосфорно-кальциевого обмена и когнитивными функциями. При этом наиболее сильным предиктором является уровень витамина D. Статистически значимая связь между оценкой по шкале MoCA у пациентов с БП и уровнями витамина D ($\beta=0,111$; $p=0,002$), ЩФ ($\beta=-0,028$; $p=0,027$) и ПТГ ($\beta=0,02$; $p=0,037$) показана на рис. 1.

Количество баллов по подшкале PDQ-39 «Когнитивные функции» также значимо связано с уровнями ви-

тамина D ($\beta=-0,144$; $p<0,001$) и ПТГ ($\beta=-0,024$; $p=0,026$). В обеих моделях снижение уровней витамина D и ПТГ было связано со статистически значимым снижением баллов по когнитивным тестам с доминирующим эффектом витамина D.

Аналогичная статистически значимая связь обнаружена для уровня витамина D с качеством жизни, в частности, при оценке по подшкалам PDQ-39 «Мобильность» ($\beta_{VD}=-0,253$; $p=0,035$) и «Стигмы» ($\beta_{VD}=-0,102$; $p=0,022$). То же наблюдается и для суммарной оценки по PDQ-39 ($\beta_{VD}=-0,904$; $p=0,006$; рис. 2).

Кроме того, выявлена прямая значимая связь уровней фосфора ($\beta=5,932$; $p=0,001$) и ЩФ ($\beta=0,055$; $p=0,025$) с качеством жизни пациентов с БП (результат оценки подшкал PDQ-39 «Телесный дискомфорт» и «Активность в повседневной жизни» соответственно).

Обсуждение. Предыдущие исследования показали, что низкий уровень витамина D был связан с недостаточным воздействием солнца и нарушениями питания [22]. Поскольку в нашем исследовании принимали участие пациенты, живущие в северных широтах, недостаточность инсоляции достоверна. В то же время известно, что дефицит витамина D широко распространен в популяции [23]. Недавние исследования показывают значительное влияние витамина D на когнитивные функции. Уровень витамина D значимо ниже у пациентов с более выраженными когнитивными нарушениями [24].

Существует несколько гипотез о том, как витамин D влияет на когнитивные функции. В частности, он опосредует возрастные изменения в гиппокампе, действуя как про-

Таблица 2. Результаты множественной линейной регрессии для статистически значимых моделей
Table 2. Multiple linear regression results for statistically significant models

Показатель	Витамин D, нг/мл [†]	ЩФ, МЕ/л [†]	Кальций общий, ммоль/л [†]	Кальций ионизированный, ммоль/л [†]	Фосфор неорганический, ммоль/л [†]	ПТГ, пг/мл [†]	Итоги по моделям [§]
MoCA	0,111 (0,036) [0,002]**	-0,028 (0,012) [0,027]*	5,182 (3,002) [0,087]	—	—	0,02 (0,01) [0,037]*	R^2 -adj: 0,133 $p<0,001$ ***
PDQ39	-0,904 (0,322) [0,006]**	—	—	—	—	-0,145 (0,09) [0,108]	R^2 -adj: 0,05 $p=0,015$ *
PDQ39, подшкалы:							
А	-0,116 (0,069) [0,093]	0,055 (0,024) [0,025]*	—	—	7,807 (4,366) [0,076]	—	R^2 -adj: 0,052 $p=0,02$ *
КФ	-0,144 (0,037) [<0,001]***	—	—	—	-3,581 (2,296) [0,121]	-0,024 (0,01) [0,026]*	R^2 -adj: 0,11 $p<0,001$ ***
М	-0,253 (0,118) [0,035]*	—	-14,585 (9,546) [0,129]	—	—	-0,049 (0,032) [0,126]	R^2 -adj: 0,056 $p=0,017$ *
С	-0,102 (0,044) [0,022]*	—	—	14,276 (7,935) [0,074]	—	—	R^2 -adj: 0,04 $p=0,028$ *
ТД	—	—	—	—	5,932 (1,77) [0,001]**	—	R^2 -adj: 0,073 $p=0,001$ **

Примечания. Наименее значимые предикторы в каждой модели пошагово исключены до получения наивысшего значения скорректированного коэффициента детерминации. Исключенные предикторы указаны прочерком. Статистическая значимость β -коэффициентов оценена с использованием t-критерия. [†] — данные представлены в формате: β -коэффициент (стандартная ошибка) [Р-значение]; [§] — общая статистическая значимость модели оценивалась F-статистикой. Результат оценки представлен в виде полученных р-значений. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

тивовоспалительный фактор, ингибирует возрастное увеличение активации микроглии [3]. В то же время витамин D способен восстанавливать синаптическую пластичность [25].

Исследование, проведенное В. Sanchez и соавт. [26], показало, что витамин D значительно повышает уровень глиального нейротрофического фактора (GDNF) и восстанавливает активность тирозингидроксилазы в черном веществе и стриатуме, что способствует синтезу дофамина. Важно отметить, что пациенты, регулярно принимавшие витамин D, имели более высокие показатели когнитивных функций [10]. Из этого можно сделать вывод, что витамин D оказывает защитное действие на когнитивные функции у пациентов с БП.

Принимая во внимание результаты нашего исследования, можно предположить, что прямое влияние уровня витамина D на когнитивные функции у пациентов с БП может благоприятно сказаться на качестве жизни пациентов. В то же время в исследовании получены данные о статистически значимом влиянии ПТГ на когнитивные функции, правда, в значительно меньшей степени по сравнению с витамином D, что заставляет предположить наличие параллельной связи, когда недостаточность витамина D влияет на фосфорно-кальцевый обмен и на когнитивные функции. Имеющиеся корреляции в этом исследовании отличаются от таковых в ряде зарубежных исследований, где при более низких значениях витамина D получены более высокие значения ПТГ и обратная статистически значимая связь [27]. Поскольку в наше исследование изначально были включены пациенты без эндокринопатий, такие данные могут быть связаны именно с принятыми критериями включения и невключения.

Как уже было показано, более низкие значения витамина D в плазме крови пациентов с БП свидетельствуют о более низком качестве жизни (более высокие суммарные баллы по шкале PDQ-39). Поскольку качество жизни складывается из двигательных аспектов, эмоциональной сферы, когнитивных функций, нормальные значения витамина D должны способствовать улучшению данных параметров.

В меньшей степени на качество жизни пациентов с БП оказывают влияние другие показатели фосфорно-кальцевого обмена, такие как ЩФ и неорганический фосфор. Повышение этих показателей оказывало негативное влияние на качество жизни пациентов с БП. Однако в исследовании T.S. Samavarchi и соавт. [28] отрицательного действия этих факторов не отмечено. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по изучению данного вопроса.

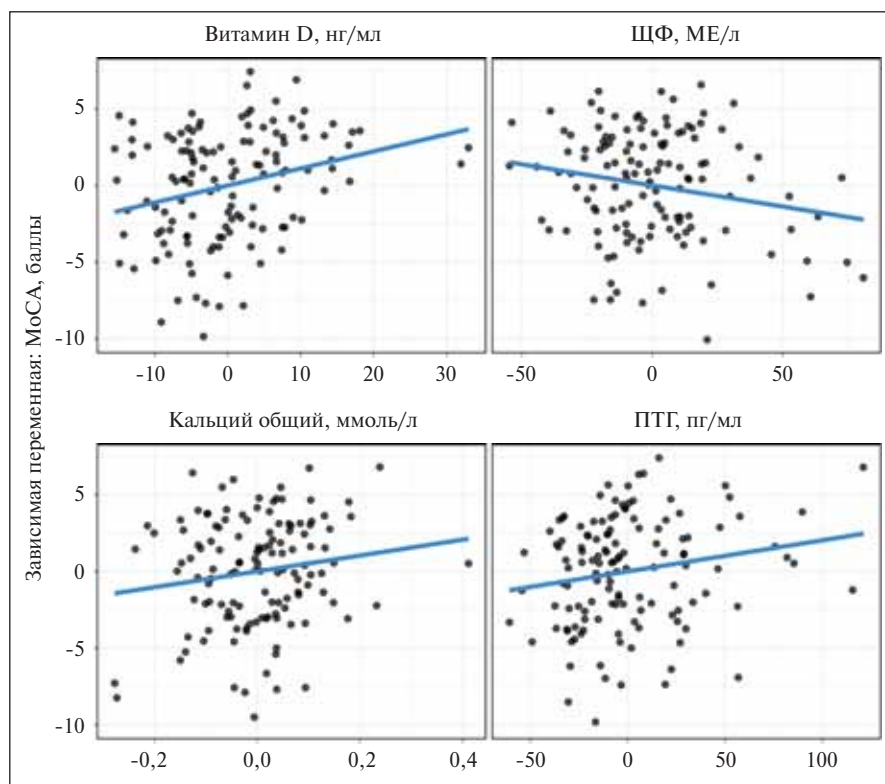


Рис. 1. Диаграммы частной регрессии для MoCA в качестве отклика. Здесь и на рис. 2 отражены только статистически значимые предикторы
Fig. 1. Partial regression diagrams for MoCA as a response. This fig. and fig. 2 show only significant predictors

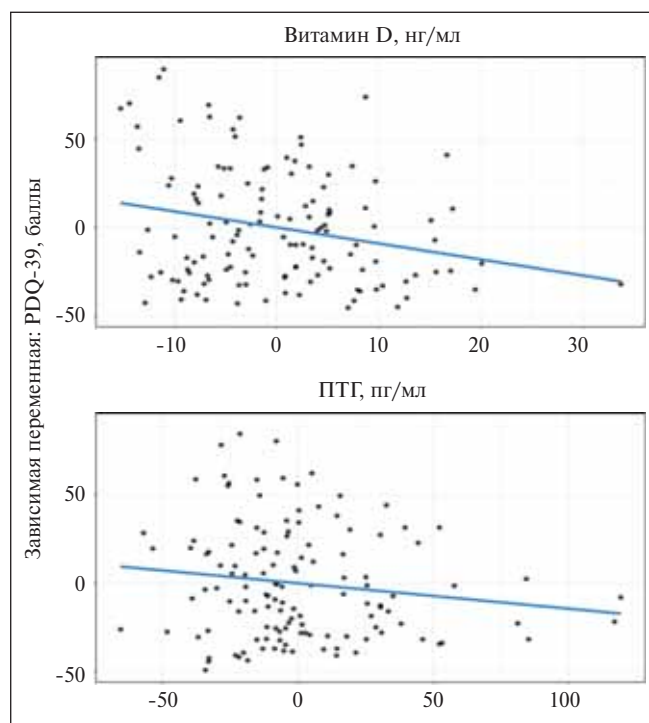


Рис. 2. Диаграммы частной регрессии для PDQ-39 в качестве отклика
Fig. 2. Partial regression plots for PDQ-39 as a response

Имеющиеся общемировые данные о влиянии витамина D на эмоциональную сферу в виде уменьшения проявлений сезонной депрессии [29] в нашем исследовании не нашли отражения, возможно, потому что не было такой задачи, в связи с чем аффективные расстройства не ранжировались в зависимости от времени года. В то же время было отмечено, что тревога и депрессия в большей степени были выражены у лиц женского пола, при этом содержание витамина D в плазме как у женщин, так и у мужчин значительно не различалось ($p > 0,09$). Тем не менее нельзя не принимать

во внимание статистически значимое влияние витамина D на такой параметр, как «Стигмы» (подшкала PDQ-39), где косвенно оценивается эмоциональное отношение пациентов к своему заболеванию.

Заключение. Таким образом, среди лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена статистически значимая связь выявлена между уровнем витамина D в сыворотке крови и когнитивными функциями пациентов с БП (МоСА, подшкала PDQ-39 «Когнитивные функции») и общей тяжести симптомов БП (PDQ-39).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Delamarre A, Meissner GW. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med.* 2017 Mar;46(2 Pt 1):175-81. doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.001. Epub 2017 Feb 8.
- Rimmelzwaan LM, Schoor NM, Lips P, et al. Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(1):29-37. doi: 10.3233/JPD-150615
- Bivona G, Agnello L, Bellia C, et al. Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 5;55(7):341. doi: 10.3390/medicina55070341
- Wang X, Shen N, Lu Y, Tan K. Vitamin D receptor polymorphisms and the susceptibility of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2019 Apr 23;699:206-11. doi: 10.1016/j.neulet.2019.02.018. Epub 2019 Feb 11.
- Barichella M, Cereda E, Iorio L, et al. Clinical correlates of serum 25-hydroxyvitamin D in Parkinson's disease. *Nutr Neurosci.* 2020 Nov 5;1-9. doi: 10.1080/1028415X.2020.1840117. Online ahead of print.
- Bivona G, Gambino MC, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res.* 2019 Sep;41(9):827-35. doi: 10.1080/01616412.2019.1622872. Epub 2019 May 30.
- DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, et al. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013 Aug;39(5):458-84. doi: 10.1111/nan.12020
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005 Jan;29(1):21-30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
- Fullard ME, Duda JE. A Review of the Relationship Between Vitamin D and Parkinson Disease Symptoms. *Front Neurol.* 2020 May 27;11:454. doi: 10.3389/fneur.2020.00454
- Peterson AL, Murchison C, Zabetian C, et al. Memory, mood, and vitamin D in persons with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(4):547-55. doi: 10.3233/JPD-130206
- Surmeier DJ, Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Schumacker PT. The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2011 Dec 15;198:221-31. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.045. Epub 2011 Aug 25.
- Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr.* 2013 May;97(5):1004-13. doi: 10.3945/ajcn.112.051664. Epub 2013 Mar 13.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez M, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jan;21(1):50-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.026. Epub 2014 Nov 5.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 2001 Nov;57(10 Suppl 3):S11-26.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Bushnell DM, Martin ML. Quality of life and Parkinson's disease: translation and validation of the US Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Qual Life Res.* 1999 Jun;8(4):345-50. doi: 10.1023/a:1008979705027
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
- Belinda B, Peat J. Medical statistics: a guide to SPSS, data analysis, and critical appraisal. 2nd ed. Wiley, UK; 2014.
- Lister T. Nutrition and Lifestyle Interventions for Managing Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Mov Disord.* 2020 May;13(2):97-104. doi: 10.14802/jmd.20006. Epub 2020 May 29.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
- Gatto NM, Paul KC, Sinsheimer JS, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and cognitive decline in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2016 Nov 15;370:100-6. doi: 10.1016/j.jns.2016.09.013. Epub 2016 Sep 11.
- Taghizadeh M, Talaei SA, Djazayeri A, Salami M. Vitamin D supplementation restores suppressed synaptic plasticity in Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci.* 2014 Jul;17(4):172-7. doi: 10.1179/1476830513Y.00000000080. Epub 2013 Nov 26.
- Sanchez B, Relova JL, Gallego R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *Neurosci Res.* 2009 Feb 15;87(3):723-32. doi: 10.1002/jnr.21878
- Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997 Nov;49(5):1273-8. doi: 10.1212/wnl.49.5.1273
- Samavarchi TS, Sarfi M, Yousefi T, et al. Comparison of the calcium-related factors in Parkinson's disease patients with healthy individuals. *Caspian J Intern Med.* Winter 2020;11(1):28-33. doi: 10.22088/cjim.11.1.28
- May HT, Bair TL, Lappe DL, et al. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):1037-43. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.017

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.09.2021/19.11.2021/27.11.2021

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.

Новотный Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-2311-257X>
Жукова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>
Шперлинг Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-6799-7613>
Столярова В.А. <https://orcid.org/0000-0001-6966-1323>
Жукова И.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-1698>
Агашева А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-8807-129X>
Штаймец С.В. <https://orcid.org/0000-0002-6466-4354>
Дружинина О.А. <https://orcid.org/0000-0002-5293-330X>
Широких И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5324-3132>

Валидация русскоязычной версии шкалы «Стресс и тревога во время вирусной эпидемии – 9-пунктный опросник» (SAVE-9) среди медицинских работников в период пандемии COVID-19

Мосолова Е.С.¹, Чанг С.², Сосин Д.Н.³, Мосолов С.Н.^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, ²Медицинский центр Асан, Медицинский колледж Ульсанского университета, Сеул, Южная Корея; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23; ²South Korea, 05505, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

На протяжении последних двух лет медицинские работники ежедневно, рискуя жизнью, спасают пациентов, заболевших COVID-19. В таких условиях одной из наиболее значимых проблем стал рост психопатологических нарушений в данной социальной группе. Однако на сегодняшний день в России не существует валидированного специфического опросника, позволяющего быстро и эффективно выявить медицинских работников с высоким уровнем стресса и тревоги в условиях эпидемии.

Цель исследования – валидация русскоязычной версии шкалы «Стресс и тревога во время вирусной эпидемии – 9-пунктный опросник» (Stress and Anxiety to Viral Epidemics – 9 items, SAVE-9).

Пациенты и методы. Данное исследование представляет собой поперечный онлайн-опрос 1090 медицинских работников, находившихся в «красной зоне». Стресс и тревога оценивались с помощью шкалы SAVE-9 и Опросника генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7) соответственно. Метод главных компонент с ротацией варимакс был проведен для оценки факторной структуры шкалы SAVE-9. Для изучения валидности шкалы SAVE-9 по сравнению с ГТР-7, а также для определения оптимальной границы отсечения использовалась ROC-модель.

Результаты и обсуждение. Метод главных компонент показал двухфакторную структуру шкалы SAVE-9. Фактор 1 был ассоциирован с тревогой и соматическими симптомами, фактор 2 – с социальным стрессом. Альфа Кронбаха равнялась 0,787. По результатам ROC-анализа обобщенный балл по шкале SAVE-9 с высокой степенью значимости предсказывал значение по шкале ГТР-7. Площадь под кривой (AUC) составляла 0,808; 95% доверительный интервал 0,768–0,847 ($p=0,0001$), что соответствовало хорошему качеству модели. Соответствующая граница отсечения была определена как 18 баллов.

Заключение. Нами была продемонстрирована валидность новой шкалы SAVE-9, который можно использовать в качестве специфического метода скрининга для определения высокого уровня тревоги и стресса у медицинских работников во время вспышки вирусного заболевания.

Ключевые слова: стресс; тревога; медицинские работники; SAVE-9; ГТР-7; COVID-19.

Контакты: Екатерина Сергеевна Мосолова; kata_mosolova@mail.ru

Для ссылки: Мосолова ЕС, Чанг С, Сосин ДН, Мосолов СН. Валидация русскоязычной версии шкалы «Стресс и тревога во время вирусной эпидемии – 9-пунктный опросник» (SAVE-9) среди медицинских работников в период пандемии COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):45–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-45-51

Validation of the Russian version of Stress and Anxiety to Viral Epidemics – 9 items (SAVE-9) among healthcare workers during COVID-19 pandemic Mosolova E.S.¹, Chung S.², Sosin D.N.³, Mosolov S.N.^{1,3}

¹V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹23, Kropotkinskiy per., Moscow 119034, Russia; ²88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, 05505 Seoul, South Korea; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Over the past two years, healthcare workers have been daily saving patients diagnosed with COVID-19 in life-threatening conditions. These circumstances contribute to an increase in the psychopathological disorders in this social group. However, today there is no validated questionnaire that allows to quickly and effectively identify the group of healthcare workers with high levels of stress and anxiety during the pandemic in Russia.

Objective: to validate the Russian version of Stress and Anxiety to Viral Epidemic scale (SAVE-9).

Patients and methods. The study was a cross-sectional online survey of 1090 frontline healthcare workers. Stress and anxiety symptoms were assessed using SAVE-9 and General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scales, respectively. Factor analysis with varimax rotation was per-

formed to determine the internal structure of SAVE-9 scale. ROC-analysis was used to identify the validity of the SAVE-9 compared with GAD-7 and its cut-off score.

Results and discussion. The principal component analysis showed a two-factor structure of SAVE-9. Factor 1 was associated with anxiety and somatic symptoms, factor 2 — with social stress. Cronbach's $\alpha=0,787$. The total score of SAVE-9 with a high degree of confidence predicted the GAD-7 value in ROC-analysis. The area under the curve (AUC) was 0.808; 95% confidence interval 0.768–0.847 ($p=0.0001$), which corresponded to the model's good quality. The appropriate cut-off score was determined as 18.

Conclusion. We demonstrated the validity of the new SAVE-9 scale, which can be used as a specific screening method to detect high levels of anxiety and stress in healthcare workers during a viral outbreak.

Keywords: stress; anxiety; healthcare workers; SAVE-9; GAD-7; COVID-19.

Contact: Ekaterina Sergeevna Mosolova; kata_mosolova@mail.ru

For reference: Mosolova ES, Chung S, Sosin DN, Mosolov SN. Validation of the Russian version of “Stress and Anxiety to Viral Epidemics — 9 items” (SAVE-9) among healthcare workers during COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):45–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-45-51

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) продолжается уже более двух лет. С декабря 2019 г., когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о первых случаях пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань в Китае [1], во всем мире регулярно возникают новые вспышки заболеваемости COVID-19, а число заразившихся и погибших продолжает неуклонно расти. На конец декабря 2021 г. зарегистрировано более 280 млн случаев COVID-19 в мире, 10 млн из которых было выявлено в России [2].

В нашей стране, как и во всем мире, медицинские работники стали первыми, кто в полной мере столкнулся с изменениями здравоохранения во время пандемии. Врачи и медсестры ежедневно борются за жизнь пациентов с COVID-19 в условиях высокого стресса в связи с постоянным риском заражения, беспокойством за здоровье своих близких, необходимостью работать в средствах индивидуальной защиты на фоне возросшей нагрузки на медицинские учреждения и стигматизации со стороны общества [3–5].

Отечественные и зарубежные исследования показывают, что медицинские работники, находящиеся в «красной зоне», имеют наиболее высокую частоту стресса, тревоги и депрессии [6, 7].

Согласно данным, полученным после эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS), долгосрочные последствия среди медицинских работников могут включать развитие профессионального выгорания, расстройства адаптации, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, депрессии, суицидального поведения и даже психозов [8, 9]. Многие исследователи отмечают возросшую частоту этих психических расстройств среди медицинского персонала в связи с пандемией COVID-19 [10–12].

По результатам недавнего метаанализа, включившего около 170 тыс. медицинских работников из 35 стран, уровень тревоги варьировал от 22,2 до 33,0%, депрессии — от 17,9 до 36% [13]. Сильно возросла распространенность профессионального выгорания: по общемировым данным, свыше 50% медицинских работников имели симптомы эмоционального истощения и деперсонализации [14].

Результаты исследований, проведенных в России, свидетельствуют о еще более тревожных показателях. Доля медицинских работников с высоким уровнем депрессии и тревоги варьировала от 30 до 45% и от 16 до 36% соответственно [5, 7, 15]. Уровень эмоционального истощения составлял от 61 до 75%, деперсонализации — 37 до 92% [5, 7].

Некоторые авторы установили, что с течением времени не происходит адаптации медицинского персонала к тяжелым условиям работы, а, напротив, симптомы стресса, тревоги и выгорания усиливаются [7, 16].

В большинстве работ [10] используются такие распространенные методы оценки психического состояния медицинских работников, как Шкала оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), Шкала депрессии, тревоги и стресса (Depression, Anxiety, and Stress Scales-21, DASS-21), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Опросник генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7).

Несмотря на большой опыт применения и высокую надежность перечисленных шкал, наличие единого краткого метода диагностики могло бы значительно сократить сроки и повысить эффективность выявления группы риска среди медицинских работников в условиях пандемии.

Во время эпидемии MERS для оценки состояния медицинских работников была разработана шкала MERS-CoV staff questionnaire, которая включала 72 вопроса. Однако применение такого крупного опросника оказалось затруднительным в период вирусной вспышки, когда нужно действовать максимально быстро и эффективно, а также вызвало сложности при валидации шкалы [9].

Некоторые страны разработали более краткие методы оценки психологического состояния для различных социальных групп во время пандемии COVID-19; так, например, шкала Coronavirus Anxiety Scale продемонстрировала свою валидность в общей популяции [17], а шкала Brief Burnout Evaluation Scale оказалась эффективна для оценки выгорания среди студентов медицинских вузов [18].

Шкала «Стресс и тревога во время вирусной эпидемии — 9-пунктный опросник» (Stress and Anxiety to Viral

Epidemics — 9 items, SAVE-9), разработанная в Южной Корее [19], является первым специальным инструментом для оценки стресса и тревоги непосредственно у медицинских работников во время вирусной эпидемии. На сегодняшний день SAVE-9 переведена на многие языки мира [20] и была валидирована среди медицинских работников в Японии [21], Германии [22], Турции [23] и Италии [24], а ее сокращенная версия (SAVE-6) — в Испании [25] и среди общей популяции в США [26] и Ливане [27]. Использование данной шкалы в качестве метода скрининга в нашей стране может значительно повысить эффективность выявления групп медицинских работников, которые нуждаются в психологической и психиатрической помощи.

Цель настоящего исследования — валидация русскоязычной версии нового опросника SAVE-9 по сравнению с опросником ГТР-7.

Пациенты и методы. Данное исследование представляет собой поперечный анонимный онлайн-опрос, проводившийся с 19 по 26 мая 2020 г. Ссылка на участие распространялась с помощью интернет-платформ, таких как сайты больниц, принимающих пациентов с COVID-19, медицинские сообщества в социальных сетях. Перед заполнением опросника все медицинские работники давали добровольное согласие на участие. Условием включения была работа в непосредственном контакте с больными COVID-19, т. е. в «красной зоне», а также возраст старше 18 лет.

У всех участников собирали демографические данные, включая возраст, пол, должность и длительность работы с COVID-19.

Для оценки выраженности стресса и тревоги использовали новую шкалу SAVE-9 [19] и валидированную русскоязычную версию опросника ГТР-7 [28].

Русскоязычная версия шкалы SAVE-9 (см. приложение) включает в себя 9 вопросов, оценивающих нали-

чие тревоги (вопросы 1–5 и 8) и стресса, ассоциированного с работой (вопросы 6, 7, 9) [19]. Перевод опросника на русский язык производился с англоязычной версии SAVE-9. Черновик был одобрен филологом, обратный перевод был проведен опытным психологом и одобрен носителем английского языка, а также разработчиком шкалы.

Статистическую обработку проводили в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая, что распределение не было нормальным согласно тесту Колмогорова–Смирнова ($p < 0,05$), все данные представлены как медианы с межквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Анализ главных компонент с ротацией варимакс был проведен для оценки факторной структуры шкалы SAVE-9 и значимости ее отдельных параметров. Анализ внутренней согласованности SAVE-9 был осуществлен с помощью коэффициента альфа Кронбаха. Для изучения валидности шкалы SAVE-9 по сравнению со шкалой ГТР-7, а также с целью определения оптимального диагностического порога была использована ROC-модель. Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой (AUC). Критерием выбора границы отсечения взято требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Уровень значимости во всех тестах был установлен как $p < 0,05$.

Результаты. В опросе приняли участие 1090 медицинских работников. Демографические характеристики участников представлены в табл. 1. Общий балл шкалы SAVE-9 значимо коррелировал с баллом шкалы ГТР-7 ($\rho = 0,59$; $p < 0,001$).

Ответы участников на вопросы шкалы SAVE-9 представлены в табл. 2. Самой частой жалобой было беспокойство о том, что близкие могут заразиться (64,9% беспокоились об этом часто или постоянно), и о своем самочувствии (35,5%).

Результаты опроса по шкале ГТР-7 представлены в табл. 3. Более половины дней наибольшее число участников испытывали повышенную нервную возбудимость (31,9%) и невозможность расслабиться (31,5%).

В результате анализа главных компонент была выявлена двухфакторная модель (мера адекватности Кайзера–Мейера–Олкина — 0,847, критерий сферичности Барлетта, $p < 0,0001$), которая описывала 51% системы. Фактор 1 (тревога и соматические симптомы) включал вопросы 2, 3, 4, 8 (собственное значение — 3,497), фактор 2 (социальный стресс) — вопросы 1, 5, 6, 7, 9 (собственное значение — 1,096). Факторная нагрузка каждого отдельного элемента шкалы SAVE-9 была больше 0,5. Подробные данные представлены в табл. 4.

Внутренняя согласованность шкалы SAVE-9 была хорошей (альфа Кронбаха составила 0,787).

По результатам ROC-анализа общий балл по шкале SAVE-9 с высокой степенью значимости предсказывал значение по шкале ГТР-7. Площадь под кривой соответствовала очень хорошему качеству модели (AUC 0,808; 95% ДИ 0,768–0,847; $p = 0,0001$; см. рисунок). Соответствующая граница отсечения с наибольшей чувствительностью и специфичностью была определена как 18 (AUC = 0,808, чувствительность — 0,68–0,73, специфичность — 0,76–0,8).

Таблица 1. Демографические характеристики участников исследования ($n = 1090$)

Table 1. Demographic characteristics of study participants ($n = 1090$)

Показатель	Значение
Врачи, n (%)	548 (50,3)
Младший и средний медицинский персонал, n (%)	542 (49,7)
Женщины, n (%)	740 (67,9)
Мужчины, n (%)	350 (32,1)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33 [25; 45]
Оценка психопатологических симптомов:	
ГТР-7, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 10]
общий балл ГТР-7, число пациентов, n (%):	
минимальный (0–4)	503 (46,1)
умеренный (5–9)	309 (28,4)
средний (10–14)	144 (13,2)
высокий (15–21)	134 (12,3)
SAVE-9, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [10; 19]

Таблица 2. Ответы участников ($n=1090$) на вопросы шкалы SAVE-9, n (%)
 Table 2. Participants' responses ($n=1090$) to the SAVE-9 questions, n (%)

Вопрос	Варианты ответа				
	никогда	редко	иногда	часто	постоянно
1. Боитесь ли Вы, что вирусная вспышка будет продолжаться бесконечно?	444 (40,7)	232 (21,3)	301 (27,6)	79 (7,2)	34 (3,1)
2. Опасаетесь ли Вы, что Ваше здоровье ухудшится в связи с вирусной инфекцией?	180 (16,5)	263 (24,1)	412 (37,8)	154 (14,1)	81 (7,4)
3. Беспокоитесь ли Вы, что можете заразиться?	133 (12,2)	264 (24,2)	357 (32,8)	217 (19,9)	119 (10,9)
4. Обращаете ли Вы больше, чем обычно, внимание на небольшие признаки (симптомы) своего физического самочувствия?	139 (12,8)	249 (22,8)	315 (28,9)	250 (22,9)	137 (12,6)
5. Беспокоитесь ли Вы, что окружающие могут избегать общения с Вами, несмотря на то что риск заражения был сведен к минимуму?	414 (38,0)	198 (18,2)	243 (22,3)	158 (14,5)	77 (7,1)
6. Стали ли Вы более скептически к своей работе после получения настоящего опыта?	471 (43,2)	172 (15,8)	235 (21,6)	140 (12,8)	72 (6,6)
7. После настоящего опыта думаете ли Вы, что будете избегать лечить больных с вирусными заболеваниями?	741 (68,0)	159 (14,6)	107 (9,8)	54 (5,0)	29 (2,7)
8. Беспокоитесь ли Вы, что члены Вашей семьи или друзья могут заразиться от Вас?	57 (5,2)	95 (8,7)	231 (21,2)	320 (29,4)	387 (35,5)
9. Думаете ли Вы, что у Ваших коллег будет больше работы, если Вы будете отсутствовать вследствие возможного карантина, и они могут обвинять Вас?	337 (30,9)	185 (17,0)	249 (22,8)	174 (16,0)	145 (13,3)

Обсуждение. В нашем исследовании была продемонстрирована валидность русскоязычной версии шкалы SAVE-9, которая может быть использована в качестве метода для психометрической оценки состояния медицинских работников, принимающих участие в лечении пациентов с COVID-19.

Внутренняя согласованность SAVE-9 была высокой (альфа Кронбаха — 0,787), что сопоставимо с результатами разработчиков шкалы (альфа Кронбаха — 0,748) [19], а также с данными авторов из других стран [22, 23].

Анализ главных компонент показал двухфакторную структуру шкалы. Фактор 1 был ассоциирован с тревогой и соматическими симптомами и включал вопросы 2, 3, 4, 8, фактор 2 — с социальным стрессом и включал вопросы

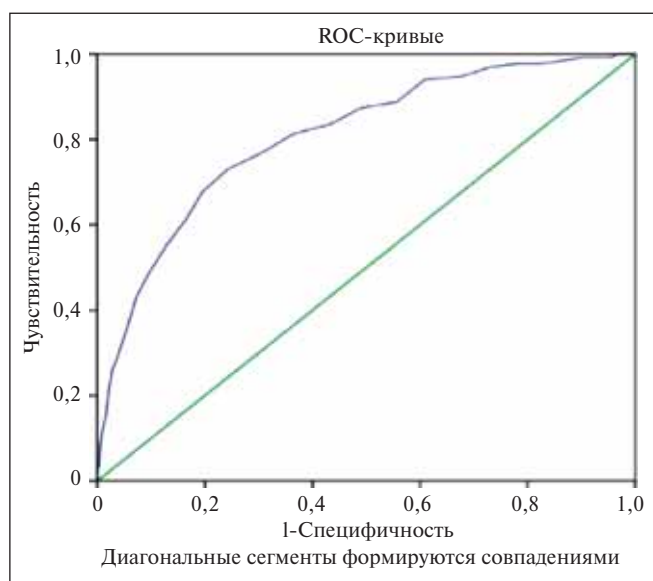
1, 5, 6, 7, 9. В отличие от данных из Кореи и Турции [19, 23], вопросы 1 («Боитесь ли Вы, что вирусная вспышка будет продолжаться бесконечно?») и 5 («Беспокоитесь ли Вы, что окружающие могут избегать общения с Вами, несмотря на то что риск заражения был сведен к минимуму?») были включены в фактор, связанный со стрессом. Такие результаты могут быть обусловлены тем, что оба вопроса отражают не только тревогу, но и социальный стресс, связанный с постоянными негативными прогнозами в средствах массовой информации, а также депрессию, ассоциированную с общественной стигматизацией. Сходным образом, вопрос 9 («Думаете ли Вы, что у Ваших коллег будет больше работы, если Вы будете отсутствовать вследствие возможного карантина, и они могут обвинять Вас?») —

Таблица 3. Ответы участников ($n=1090$) на вопросы опросника ГТР-7, n (%)
 Table 3. Participants' responses ($n=1090$) to the GAD-7 questions, n (%)

Как часто за последние 2 нед вас беспокоили следующие проблемы?	Варианты ответа			
	никогда	несколько дней	более половины дней	почти каждый день
Повышенная нервная возбудимость, беспокойство или раздражительность	335 (30,7)	408 (37,4)	131 (12,1)	216 (19,8)
Неспособность справиться с волнением	608 (55,8)	312 (28,6)	83 (7,6)	87(8)
Чрезмерное беспокойство по различным поводам	407 (37,3)	422 (38,7)	130 (11,9)	131 (12,1)
Неспособность расслабляться	405 (37,2)	341 (31,3)	154 (14,1)	190 (17,4)
Крайняя степень беспокойства: «не могу найти себе места»	657 (60,3)	288 (26,4)	82 (7,5)	63 (5,8)
Легко поддаюсь чувству беспокойства или раздражительности	398 (36,5)	418 (38,4)	128 (11,7)	146 (13,4)
Опасение чего-то страшного	579 (53,1)	351 (32,2)	66 (6,1)	94 (8,6)

Таблица 4. *Анализ главных компонент шкалы SAVE-9 с ротацией варимакс*
 Table 4. *Principal component analysis with varimax rotation of the SAVE-9*

Вопрос	M±SD	Фактор 1	Фактор 2
<i>Фактор 1</i>			
Вопрос 2	1,72±1,123	0,799	0,273
Вопрос 3	1,93±1,167	0,851	0,148
Вопрос 4	2,00±1,213	0,749	0,146
Вопрос 8	2,81±1,163	0,642	0,243
<i>Фактор 2</i>			
Вопрос 1	1,11±1,115	0,378	0,570
Вопрос 5	1,34±1,304	0,276	0,570
Вопрос 6	1,24±1,304	-0,41	0,766
Вопрос 7	0,60±1,027	0,223	0,524
Вопрос 9	1,64±1,403	0,162	0,521



ROC-кривая чувствительности и специфичности оценки уровня стресса и тревоги с помощью шкалы SAVE-9 по сравнению с опросником ГТР-7
ROC-curve of sensitivity and specificity of the stress and anxiety levels using SAVE-9 compared with GAD-7

отражает наличие негативного аффекта, чувства вины и депрессии. Аналогичная структура шкалы SAVE-9 была продемонстрирована в Германии [22]. Полученная разница в результатах может быть связана с культурными особенностями, а также с некоторым искажением вопросов

во время перевода. В связи с этим необходимо проведение факторного анализа полной версии шкалы в большем количестве стран.

По результатам ROC-анализа, общий балл шкалы SAVE-9 с высокой степенью значимости предсказывал значение по шкале ГТР-7. Площадь под кривой соответствовала очень хорошему качеству модели и оказалась несколько выше, чем в других странах [19, 22]. Соответствующая граница отсечения была определена как 18, что ниже 22 баллов, полученных в Корее [19], и выше 14 баллов, полученных в Германии [22].

Средний балл по шкале SAVE-9 составил в нашей работе 14,6, в то время как в двух исследованиях в Южной Корее он составил около 20 [19, 29], а Германии и Италии оказался ближе к нашим результатам — 15,7 и 14,1 соответственно [22, 24]. Такие различия могут объясняться вариабельностью демографических характеристик участников. Стоит отметить: в нашем исследовании все участники работали в «красной зоне», в отличие от работ из Кореи и Германии. Более того, корейское исследование было проведено среди сотрудников лишь одной больницы, поэтому нельзя исключить влияние на результат факторов, связанных с расположением и благоустройством данного медицинского учреждения.

Самым частым симптомом по шкале SAVE-9 оказался страх заразить своих близких и заразиться самому, что соответствует результатам, полученным в других странах [22–24, 29]. В связи с этим основные меры поддержки медицинских работников должны быть направлены на обеспечение безопасности здоровья их самих и их близких.

Общий балл шкалы SAVE-9 коррелировал с баллом по шкале ГТР-7 аналогично другим исследованиям [19, 22, 23, 29]. Некоторые работы также показали корреляцию результатов по шкале SAVE-9 с другими опросниками, включая PHQ-9 [7, 19, 22, 23, 29], Индекс выраженности инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [22], Афинскую шкалу бессонницы (Athens Insomnia Scale, AIS), шкалу-опросник Центра эпидемиологических исследований депрессии (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D) [21], Опросник выгорания Маслач (Maslach Burnout Inventory, MBI), Шкалу воспринимаемого стресса 10 (Perceived Stress Scale, PSS-10) [30].

Наше исследование имело некоторые ограничения. В работе не оценивались чувствительность и специфичность шкалы SAVE-9 по сравнению с другими шкалами, кроме ГТР-7, в связи с тем что другие опросники не валидированы в России [31]. На значимость результатов исследования также могло повлиять отсутствие очной беседы с участниками, которая была заменена онлайн-опросом в связи с высокой опасностью распространения коронавирусной инфекции.

Заключение. Шкала SAVE-9 продемонстрировала высокие чувствительность и специфичность и может быть рекомендована в качестве краткого и эффективного метода оценки психологического состояния медицинских работников во время вспышки инфекционного заболевания.

Приложение Стресс и тревога во время вирусной эпидемии — 9-пунктный опросник (SAVE-9) для медицинского персонала

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
1. Бойтесь ли Вы, что вирусная вспышка будет продолжаться бесконечно?	0	1	2	3	4
2. Опасаетесь ли Вы, что Ваше здоровье ухудшится в связи с вирусной инфекцией?	0	1	2	3	4
3. Беспокоитесь ли Вы, что можете заразиться?	0	1	2	3	4
4. Обращаете ли Вы больше, чем обычно, внимание на небольшие признаки (симптомы) своего физического самочувствия?	0	1	2	3	4
5. Беспокоитесь ли Вы, что окружающие могут избежать общения с Вами, несмотря на то что риск заражения был сведен к минимуму?	0	1	2	3	4
6. Стали ли Вы более скептически к своей работе после получения настоящего опыта?	0	1	2	3	4
7. После настоящего опыта думаете ли Вы, что будете избегать лечить больных с вирусными заболеваниями?	0	1	2	3	4
8. Беспокоитесь ли Вы, что члены Вашей семьи или друзья могут заразиться от Вас?	0	1	2	3	4
9. Думаете ли Вы, что у Ваших коллег будет больше работы, если Вы будете отсутствовать вследствие возможного карантина, и они могут обвинять Вас?	0	1	2	3	4

Интерпретация результатов:

<18 баллов — низкий уровень стресса и тревоги; ≥18 баллов — высокий уровень стресса и тревоги.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020 Apr;76:71-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034. Epub 2020 Feb 26.
- World Health Organization Coronavirus (COVID-19) dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/> (assessed 30.12.2021).
- Мосолов СН. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(2):26-32. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 [Mosolov SN. Psychiatric services strategies during the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2020;(2):26-32. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 (In Russ.)].
- Мосолов СН. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):7-15. doi: 10.17116/jnevro20201200517 [Mosolov SN. Problems of mental health in the situation of COVID-19 pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):7-15. doi: 10.17116/jnevro20201200517 (In Russ.)].
- Петриков СС, Холмогорова АБ, Суроегина АЮ и др. Профессиональное выгорание, симптомы эмоционального неблагополучия и дистресса у медицинских работников во время эпидемии COVID-19. *Консультативная психология и психотерапия*. 2020;28(2):8-45. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337 [Petrikov SS, Kholmogorova AB, Suroegina AYU, et al. Professional Burnout, Symptoms of Emotional Disorders and Distress among Healthcare Professionals during the COVID-19 Epidemic. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2020;28(2):8-45. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337 (In Russ.)].
- Alshekaili M, Hassan W, Al Said N, et al. Factors associated with mental health outcomes across healthcare settings in Oman during COVID-19: frontline versus non-frontline healthcare workers. *BMJ Open*. 2020 Oct 10;10(10):e042030. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042030
- Mosolova E, Sosin D, Mosolov S. Stress, anxiety, depression and burnout in frontline healthcare workers during two peaks of COVID-19 pandemic in Russia. *Psychiatry Res*. 2021 Dec;306:114226. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114226. Epub 2021 Sep 29.
- Chan AOM. Psychological impact of the 2003 severe acute respiratory syndrome outbreak on health care workers in a medium size regional general hospital in Singapore. *Occup Med (Chic Ill)*. 2004 May;54(3):190-6. doi: 10.1093/occmed/kqh027
- Khalid I, Khalid TJ, Qabajah MR, et al. Healthcare Workers Emotions, Perceived Stressors and Coping Strategies During a MERS-CoV Outbreak. *Clin Med Res*. 2016 Mar;14(1):7-14. doi: 10.3121/cm.2016.1303. Epub 2016 Feb 4.
- Marvaldi M, Mallet J, Dubertret C, Moro MR. Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jul;126:252-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.024. Epub 2021 Mar 24.
- Veronese N, Trabucchi M, Vecchiato C, et al. The risk of suicide in healthcare workers in nursing home: An exploratory analysis during COVID-19 epidemic. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021 Oct;36(10):1588-9. doi: 10.1002/gps.5562. Epub 2021 May 3.
- Lusher J, Murrell A, Mafuva C, Awire E. COVID-19 pandemic and the surge of panic attacks among NHS nursing staff: An ethnographical perspective. *J Adv Nurs*. 2020 Nov;76(11):2790-1. doi: 10.1111/jan.14508. Epub 2020 Sep 2.
- Santabarbara J, Bueno-Notivol J, Lipnicki DM, et al. Prevalence of anxiety in health care professionals during the COVID-19 pandemic: A rapid systematic review (on published articles in Medline) with meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Apr 20;107:110244. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110244. Epub 2021 Jan 14.
- Batra K, Singh TP, Sharma M, et al. Investigating the Psychological Impact of COVID-19 among Healthcare Workers: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 5;17(23):9096. doi: 10.3390/ijerph17239096

15. Бачило ЕВ, Новиков ДЕ, Ефремов АА. Оценка психического здоровья медицинских работников в период пандемии COVID-19 в России (результаты интернет-опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):104-9. doi: 10.17116/jnevro2021121031104 [Bachilo EV, Novikov DE, Efremov AA. Mental health assessment of medical workers during the COVID-19 pandemic in Russia: results of an online survey. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3):104-9. doi: 10.17116/jnevro2021121031104 (In Russ.)].
16. Cipriano PF, Boston-Leary K, Mcmillan K, Peterson C. The US COVID-19 crises: facts, science and solidarity. *Int Nurs Rev*. 2020 Dec;67(4):437-44. doi: 10.1111/inr.12646
17. Lee SA. Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Stud*. 2020;44(7):393-401. doi: 10.1080/07481187.2020.1748481. Epub 2020 Apr 16.
18. Bastos TM, Carneiro Monteiro GM, Borges RB, et al. A Brief Burnout Evaluation Scale (BBES) as a potential tool to prevent collapse of the health care task force during the COVID-19 pandemic. *MedRxiv preprint*. 2020;55. doi: 10.1101/2020.09.21.20198804
19. Chung S, Kim HJ, Ahn MH, et al. Development of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 (SAVE-9) Scale for Assessing Work-related Stress and Anxiety in Healthcare Workers in Response to Viral Epidemics. *J Korean Med Sci*. 2021 Dec 6;36(47):e319. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e319
20. SAVE-9. Available from: <https://www.save-viralepidemic.net/> (accessed 03.01.2022).
21. Okajima I, Chung S, Suh S. Validation of the Japanese version of Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 (SAVE-9) and relationship among stress, insomnia, anxiety, and depression in healthcare workers exposed to coronavirus disease 2019. *Sleep Med*. 2021 Aug;84:397-402. doi: 10.1016/j.sleep.2021.06.035. Epub 2021 Jun 29.
22. König J, Chung S, Ertl V, et al. The German Translation of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 (SAVE-9) Scale: Results from Healthcare Workers during the Second Wave of COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 5;18(17):9377. doi: 10.3390/ijerph18179377
23. Uzun N, Akca ÖF, Bilgic A, Chung S. The validity and reliability of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 items Scale in Turkish health care professionals. *J Community Psychol*. 2021 Aug 16. doi: 10.1002/jcop.22680. Online ahead of print.
24. Tavormina G, Tavormina MGM, Franza F, et al. A New Rating Scale (SAVE-9) to Demonstrate the Stress and Anxiety in the Healthcare Workers During the COVID-19 Viral Epidemic. *Psychiatr Danub*. 2020 Sep;32(Suppl 1):5-9.
25. Moraleda-Cibrian M, Ahmed O, Albares-Tendero J, Chung S. Validity and Reliability of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-6 (SAVE-6) Scale to measure viral anxiety of Spain's healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Front Psychiatry*. 2022 (In Press).
26. Lee S, Lee J, Yoo S, et al. The Psychometric Properties of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-6 Items: A Test in the U.S. General Population. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 6;12:746244. doi: 10.3389/fpsy.2021.746244. eCollection 2021.
27. Hong Y, Yoo S, Mreydem HW, et al. Factorial Validity of the Arabic Version of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-6 Items (SAVE-6) Scale Among the General Population in Lebanon. *J Korean Med Sci*. 2021 Jun 28;36(25):e168. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e168
28. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1092-7. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092
29. Lee J, Lee HJ, Hong Y, et al. Risk Perception, Unhealthy Behavior, and Anxiety Due to Viral Epidemic Among Healthcare Workers: The Relationships With Depressive and Insomnia Symptoms During COVID-19. *Front Psychiatry*. 2021 Mar 19;12:615387. doi: 10.3389/fpsy.2021.615387. eCollection 2021.
30. Mosolova E, Sosin D, Mosolov S. Stress, Anxiety, Depression and Burnout in Frontline Healthcare Workers during COVID-19 Pandemic in Russia. Orig. Impact COVID-19 Pandemic Orig. From SARS-CoV-2 Infect. Across Globe, IntechOpen; 2021. doi: 10.5772/intechopen.98292
31. Незнанов НГ, Мартынихин ИА, Мосолов СН. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;(2):2-13. doi: 10.21265/PSYPH.2017.41.6437 [Neznanov NG, Martynikhin IA, Mosolov SN. Diagnosis and treatment of anxiety disorders in Russia: The Results of a Web-based Survey of Psychiatrists. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv* = *Current Therapy of Mental Disorders*. 2017;(2):2-13. doi: 10.21265/PSYPH.2017.41.6437 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.12.2021/10.01.2022/11.01.2022

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.

Мосолова Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2324-2814>

Чанг С. <https://orcid.org/0000-0002-9798-3642>

Сосин Д.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2314-7174>

Мосолов С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий

Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Тюльпин Ю.Г., Кренкель Г.Л.

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

Цель исследования — оценка эффективности терапии атипичной депрессии (АтД) в зависимости от ее нозологической принадлежности: в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР), рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и психогенной депрессии (ПД).

Пациенты и методы. Обследовано 250 пациентов с депрессией, из которых отобрано 77 человек с симптомами, соответствующими АтД, из них 35 — с БАР, 18 — с РДР и 24 — с ПД. Пациенты всех трех групп получали монотерапию антидепрессантом (Ад) либо нормотимиком (Нт), либо комбинацию Ад и нейролептика (Нл), Ад и Нт, Нт и Нл, а также комбинацию Ад, Нл и Нт. Состояние пациентов оценивали клинически с использованием специально разработанного опросника, а также с помощью психометрических шкал MADRS и CGI в начале исследования и затем на 2, 3, 4, 6, 12-й неделе терапии. Оценка удовлетворенности качеством жизни проводилась по шкале Q-LES-Q-SF (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) в начале лечения и на 12-й неделе терапии.

Результаты и обсуждение. При лечении пациентов с АтД во всех группах наиболее эффективными оказались схемы, включавшие Ад. Доля респондеров среди получавших Ад при БАР (75% и более) значимо больше, чем среди не получавших (<50%). В группах РДР и ПД пациенты значимо лучше отвечали на монотерапию Ад (РДР — 93,2%; ПД — 91,5%) по сравнению с другими схемами. Наиболее часто применяемым (31,8%) и эффективным во всех группах оказался агомелатин. Также высокую эффективность продемонстрировали эсциталопрам, вортиоксетин и венлафаксин ($p < 0,05$), показавшие хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов, усиливающих основные симптомы, характеризующие АтД. Из антипсихотических средств в сочетании с Ад значимо более эффективным оказался сульпирид у пациентов с ПД ($p < 0,05$). Самые высокие показатели удовлетворенности качеством жизни были достигнуты в группе БАР, самые низкие — у пациентов с ПД ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о качестве ремиссии, которое обусловлено не только степенью редукции депрессивной симптоматики, но и субъективным восприятием пациентами своего психического состояния.

Заключение. Включение Ад в схему лечения АтД значительно повышает его эффективность у пациентов всех групп, включая БАР. Терапию АтД следует проводить не только с учетом ее клинической картины и тяжести, но и в зависимости от нозологической принадлежности заболевания, особенностей его течения. При назначении препаратов необходимо учитывать спектр нежелательных эффектов, особенно усиливающих симптомы самой АтД.

Ключевые слова: атипичная депрессия; рекуррентное депрессивное расстройство; биполярное аффективное расстройство; психогенная депрессия; психофармакотерапия; антидепрессанты; нормотимики; нейролептики.

Контакты: Мария Станиславовна Вербицкая; vermary@bk.ru

Для ссылки: Вербицкая МС, Тювина НА, Тюльпин ЮГ, Кренкель ГЛ. Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-52-59

Comparative evaluation of psychopharmacotherapy of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorder, psychogenic depression

Verbitskaya M.S., Tyuvina N.A., Tyulpin Yu.G., Krenkel G.L.

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

Objective: to evaluate the treatment effectiveness for atypical depression (AtD) depending on its nosology: in bipolar affective disorder (BAD), recurrent depressive disorder (RDD) and psychogenic depression (PD).

Patients and methods. A total of 250 patients with depression were screened, of which 77 patients with symptoms of AtD were enrolled in the study, 35 of them with BAD, 18 with RDD, and 24 with PD. Patients in all three groups received an antidepressant (AD) or a mood stabilizer (MS) monotherapy, or a combination of AD and antipsychotic (A), AD and A, MS and A, as well as a combination of AD, A and MS. The patients' condition was assessed clinically using a specially designed questionnaire and MADRS and CGI scales at the baseline and the 2nd, 3rd, 4th, 6th, 12th weeks of treatment. Quality of life satisfaction was assessed with the Q-LES-Q-SF (Scoring the Quality-of-Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) scale at the treatment onset and after the 12th week of treatment.

Results and discussion. Treatment regimens that included AD were the most eff in all groups of patients with AtD. The proportion of responders among those who received AD for bipolar disorder (75% or more) was significantly higher than among those who did not receive it (<50%). In the RDD and PD groups, patients responded significantly better to AD monotherapy (RDD – 93.2%; PD – 91.5%) compared to other regimens. Agomelatine was the most frequently used (31.8%) and effective AD in all groups. Also, escitalopram, vortioxetine, and venlafaxine ($p < 0.05$) showed high efficacy, good tolerance, and absence of side effects that aggravate the main symptoms that characterize AtD. Among the antipsychotics in combination with AD, sulpiride was significantly more effective in patients with PD ($p < 0.05$). The highest rates of quality of life satisfaction were achieved in the BAD group, the lowest – in patients with PD ($p < 0.05$), which indirectly indicates the quality of remission, which is determined not only by the degree of reduction of depressive symptoms but also by the patients' subjective perception of their mental state.

Conclusion. The inclusion of AD in the AtD treatment regimen significantly increases its effectiveness in patients of all groups, including BAD. AtD treatment should be administered not only taking into account its clinical signs and severity, but also depending on the nosology of the disease, the characteristics of its course. During drug administration, it is necessary to consider the spectrum of side effects, especially those that increase the symptoms of AtD itself.

Keywords: atypical depression; recurrent depressive disorder; bipolar affective disorder; psychogenic depression; psychopharmacotherapy; antidepressants; mood stabilizers; antipsychotics.

Contact: Mariya Stanislavovna Verbitskaya; vermary@bk.ru

For reference: Verbitskaya MS, Tyuvina NA, Tyulpin YuG, Krenkel GL. Comparative evaluation of psychopharmacotherapy of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorder, psychogenic depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-52-59

Термин «атипичная депрессия» (АтД) первыми употребили Р.Е. Huston и Л.М. Locker в 1948 г. [1] для описания пациентов с депрессией, сопровождающейся возбуждением, психотическими эпизодами и более выраженным положительным реагированием на электросудорожную терапию (ЭСТ), по сравнению с пациентами с меланхолической депрессией без психотических эпизодов. В последующем Е.Д. West и Р.Д. Dally [2] стали называть атипичными резистентные к терапии депрессии с выраженной тревогой, положительно отвечающие на терапию ипрониазидом (неселективным ингибитором моноаминоксидазы – МАО) и не сопровождались чувством вины, потерей массы тела и нарушениями ночного сна. В настоящее время для диагностики АтД используют критерии 5-го издания Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed., DSM-5), где обязательным показателем атипичности является реактивность настроения и, кроме того, должно присутствовать не менее двух из числа следующих симптомов: повышенный аппетит (гиперфагия) и/или увеличение массы тела, гиперсомния, свинцовый паралич (тяжесть в руках и ногах) и повышенная чувствительность к происходящим событиям и межличностному общению (сенситивность) [3].

С момента выделения АтД происходил непрерывный поиск эффективного способа ее лечения. Помимо ЭСТ, при которой, по данным разных авторов, положительный ответ наблюдался более чем у 80% пациентов [1, 4], применялась терапия ингибиторами МАО с положительным ответом у 70–80% пациентов [5]. Более эффективным оказалось применение необратимых ингибиторов МАО (фенелзин, транлципромин, ниламид, L-депренил – селегилин) по сравнению с обратимыми ингибиторами МАО (пиразидол, моклобемид) [6]. В некоторых исследованиях показаны положительные результаты лечения ипрониазидом [2, 7], но в настоящее время группа данных препаратов практически не применяется в нашей стране в связи с большим перечнем ограничений и высокими рисками побочных эффектов. В нескольких более современных исследованиях показан поло-

жительный и устойчивый эффект при использовании комбинации психофармакотерапии с физическими упражнениями [8–14]. При этом упражнения (бег, прыжки и т. п.) подбирались с учетом тяжести депрессии, используемой психофармакотерапии, а также исходной массы тела или индекса массы тела. Интенсивность упражнений рассчитывалась с учетом расхода килокалорий (от 4 до 16) на 1 кг массы тела. Длительность наблюдения была не менее 12 нед. На основании полученных результатов физические упражнения были рекомендованы пациентам с депрессией легкой и средней степени тяжести. Однако механизмы, ответственные за уменьшение депрессивных симптомов вследствие физических упражнений, нуждаются в дополнительном изучении. Применение когнитивно-поведенческой психотерапии показало положительный результат как в отношении купирования депрессивных симптомов, так и в качестве поддерживающей терапии, особенно в том, что касается вегетативных явлений [15–19]. Лечение с использованием световой терапии оказалось недостаточно эффективным [20]. Применение трансдермального селегилина показало сравнимую эффективность и переносимость у пациентов и при атипичных, и при типичных вариантах большой депрессии. Следует отметить, что этот метод лечения АтД нуждается в дополнительной верификации и дальнейших исследованиях [21].

В настоящее время все большее предпочтение отдается антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), что подтверждено результатами многих современных исследований [22–27]. В ряде отечественных работ показано положительное влияние мелатонинергического антидепрессанта (Ад) агомелатина на симптомы АтД [28–32].

Изучение АтД ранее проводилось только в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) [33], а психогенная форма АтД (психогенная депрессия – ПД) не выделялась, несмотря на то что основным критерием атипичного депрессивного синдрома является реактивность настроения. Представляется актуальной разработка дифференцированного подхода к терапии АтД в зависимости от ее нозологической принадлежности, а также с учетом возможности

применения препаратов разных психофармакологических групп, включая современные АД.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение эффективности терапии АД в зависимости от ее нозологической принадлежности: в рамках БАР, РДР и ПД.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в период с 2019 по 2021 г. в амбулаторных и стационарных условиях психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета. Клиническим и клинико-катамнестическим методами с применением специально разработанного опросника были обследованы 250 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, из которых отобраны 77 (50 женщин и 27 мужчин) с симптомами, соответствующими критериям АД (по DSM-5). Среди них было 35 пациентов с БАР (F31.3–5 по МКБ-10), 24 пациента с диагнозом, включающим ПД (F41.0–F41.2, F43.1–2, F45.2–3), 18 пациентов с РДР (F33.0–3, F33.8–9).

В исследование не включали пациентов с декомпенсированной тяжелой соматической патологией, а также с депрессивным состоянием в рамках расстройств шизофренического спектра, органических депрессий; депрессий, сочетанных с алкоголизмом и наркоманией; беременных и кормящих женщин.

Для оценки эффективности терапии в динамике были использованы: Шкала Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI); для оценки качества жизни и социального функционирования — Шкала оценки удовлетворенности жизнью (качества жизни) (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q-SF). Оценка психического состояния пациентов, включая клинико-психопатологическое обследование и определение показателей психометрических шкал, проводилась до начала лечения (Н0), на 2-й (Н2), 3-й (Н3), 4-й (Н4), 6-й (Н6), 12-й (Н12) неделе терапии.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение трех групп по количественным шкалам проводилось на основе непараметрического дисперсионного анализа Краскелла–Уоллиса. Значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивали с помощью точного критерия Фишера. Степень связи между показателями определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был установлен на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты. При изучении социально-демографических показателей (табл. 1) исследуемые группы пациентов имели как сходные характеристики, так и различия. Во всех группах преобладали женщины. В группе БАР был наибольший средний возраст пациентов на момент включения в исследование (32,4 года) по сравнению с группой ПД (24,5 года; $p < 0,01$). В группе БАР было значимо больше пациентов с высшим образованием (60%), в отличие от группы ПД (29,2%; $p < 0,05$). В группе ПД преобладали пациенты с неоконченным высшим образованием (54,2%; $p < 0,01$). Данные различия можно объяснить более молодым возрастом пациентов с ПД. По уровню семейной адаптации выгодно отличалась группа БАР: в браке состояло значимо больше пациентов (42,9%), чем в группе РДР и особенно ПД (12,5%; $p < 0,01$), а одиноких было значимо больше в группе ПД, что также можно связать с более молодым возрастом последних. Ни в одной группе не было случаев инвалидности, однако высок уровень безработных (БАР — 54,3%, РДР — 61,1%, ПД — 62,5%), что может быть обусловлено разными факторами (социальными, экономическими).

Что касается клинико-динамических показателей депрессии (табл. 2), ни в одной из групп не было пациентов с легкой формой депрессии, а у пациентов с ПД относительно чаще отмечалась депрессия средней степени тяжести, особен-

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients

Показатель	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего (n=77)
Средний возраст включения в исследование, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,4 [19,0; 53,0]	27,6 [18,0; 45,0]	24,5 [18,0; 35,0]	28,8 [18,0; 53,0]
Пол, n (%):				
мужчины	17 (48,6)	4 (22,2)	6 (25,0)	27 (31,9)
женщины	18 (51,4)	14 (77,8)	18 (75,0)	50 (68,1)
Уровень образования, n (%):				
высшее	21 (60,0)*	8 (44,4)*	7 (29,2)	36 (46,8)
неоконченное высшее	7 (20,0)	7 (38,9)	13 (54,2)*	27 (35,1)
среднее профессиональное	4 (11,4)	1 (5,6)	3 (12,5)	8 (10,4)
неоконченное среднее профессиональное	3 (8,6)	2 (11,1)	1 (4,2)	6 (7,8)
Трудовой статус, n (%):				
работают	16 (45,7)	7 (38,9)	9 (37,5)	32 (41,6)
не работают	19 (54,3)	11 (61,1)	15 (62,5)	45 (58,4)
Семейный статус, n (%):				
состоят в браке	15 (42,9)*	5 (27,8)	3 (12,5)	23 (29,9)
одиноки	16 (45,7)	13 (72,2)	20 (83,3)*	49 (63,6)
разведены	4 (11,4)	—	1 (4,1)	5 (6,5)

Примечание. * — $p < 0,05$.

но по сравнению с РДР (79,2 и 50% соответственно; $p < 0,05$) тяжелая депрессия чаще выявлялась в группе РДР, особенно по сравнению с ПД (50 и 20,8% соответственно; $p < 0,05$).

Для лечения депрессии использовали различные схемы психофармакологических препаратов по усмотрению лечащего врача (табл. 3).

Монотерапия Ад значительно чаще использовалась при РДР и совсем не назначалась при БАР. Схема Ад + Нл достоверно чаще назначалась пациентам с ПД, а Ад + Нт — в группе БАР. Монотерапия Нт и сочетание Нт и Нл применялись только у больных БАР.

Пациенты получали в стандартных терапевтических дозах Нт; типичные и атипичные Нл; Ад из групп СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), мелатонинергический Ад агомелатин, трициклические Ад, серотониновый модулятор и стимулятор вортиоксетин. В некоторых случаях применялись транквилизаторы для усиления противотревожной терапии коротким курсом до 2–3 нед в начале лечения.

Во всех трех группах: наиболее часто (27,3%) применялся Ад агомелатин, реже всего — кломипрамин (2,6%), Ад не назначался в 14,3% случаев; самый применяемый Нл — кветиапин (24,7%), реже всего применялись тиаприд (1,3%) и клозапин (1,3%), Нл не назначался в 37,7% случаев; наиболее часто используемый Нт — ламотриджин (22,1%), реже всего применялся карбамазепин (2,6%), Нт не назначался в 48,1% случаев; самый применяемый транквилизатор — гидроксизин (11,7%), а в 79,2% случаев транквилизатор не применялся (табл. 4).

Таблица 2. Степень тяжести депрессии до начала лечения, n (%)

Table 2. Baseline depression severity, n (%)

Тяжесть депрессии по МКБ-10	Группы	Группы	Группы
	БАР ($n=35$)	РДР ($n=18$)	ПД ($n=24$)
Легкая	0	0	0
Средняя	21 (60,0)	9 (50,0)	19 (79,2)*
Тяжелая	14 (40,0)	9 (50,0)*	5 (20,8)

Примечание. *— $p < 0,05$.

Таблица 3. Используемые схемы лечения, n (%)

Table 3. Treatment regimens used in the study, n (%)

Схема лечения	Группы	Группы	Группы
	БАР ($n=35$)	РДР ($n=18$)	ПД ($n=24$)
Ад	—	7 (38,9)**	4 (16,7)
Ад + Нл	2 (5,7)	6 (33,3)	16 (66,7)**
Ад + Нт	12 (34,3)*	3 (16,7)	1 (4,2)
Ад + Нл + Нт	11 (31,4)	2 (11,1)	3 (12,5)
Нт	3 (8,6)	—	—
Нт + Нл	7 (20,0)	—	—

Примечание. Нл — нейрорептик; Нт — нормотимик. *— $p < 0,05$; **— $p < 0,001$.

Эффективность терапии. Исходный средний балл по шкале MADRS у пациентов всех групп статистически значимо не различался (29,2; 28,8 и 27,2 соответственно; $p > 0,05$). Степень редукции симптоматики у пациентов каж-

Таблица 4. Препараты и дозы, применяемые в исследовании

Table 4. Drugs and doses used in the study

Препарат	Дозы, мг
<i>Антидепрессанты</i>	
Агомелатин	25–50
Амитриптилин	25–200
Венлафаксин	75–225
Вортиоксетин	10–20
Дулоксетин	30–120
Кломипрамин	75–150
Пароксетин	20–40
Флувоксамин	50–200
Флуоксетин	20–40
Эсциталопрам	10–20
<i>Нейрорептики</i>	
Алимемазин	5–20
Арипипразол	5–10
Кветиапин	6,25–200
Клозапин	50–200
Оланзапин	5–20
Перфеназин	2–8
Сульпирид	50–200
Тиаприд	100–200
Тиоридазин	10–30
<i>Нормотимики</i>	
Вальпроевая кислота	300–1000
Карбамазепин	200–400
Ламотриджин	75–250
Лития карбонат	300–1200
Топирамат	75–200
<i>Транквилизаторы</i>	
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5–1,5
Гидроксизин	25–100
Этифоксин	50–200

Примечание. Препараты указаны в алфавитном порядке.

дой из трех групп от начала лечения до 12-й недели была разной (рис. 1), однако различия не достигали статистической значимости: при БАР она составляла 64,6%, при РДР – 73,3%, при ПД – 69,5% ($p>0,05$).

Внутри каждой группы проводилось сравнение редукции симптоматики по шкале MADRS в зависимости от применяемой схемы лечения. В группе БАР меньшая эффективность была отмечена при применении схем, не включавших Ад, что выявлялось уже с начала 2-й недели терапии, сохраняясь на этом уровне до конца исследования. Средний балл по MADRS за 12 нед наблюдения снизился в группе, получавшей комбинацию Ад + Нл, до $7,2\pm 2,8$; Ад + Нт – до $6,6\pm 1,5$; Нт + Нл – до $14,8\pm 1,4$, в группе монотерапии Нт – до $16,1\pm 2,3$; в группе Ад + Нт + Нл – до $6,3\pm 1,6$. Число пациентов, у которых снижение балла по шкале MADRS составляло $\geq 50\%$, было значимо выше среди пациентов, получавших Ад: 75,0% при использовании схемы Ад + Нл; 77,1% при использовании схемы Ад + Нт и 78,1% – схемы Ад + Нт + Нл по сравнению с 44,0% при назначении монотерапии Нт ($p<0,001$) и с 48,6% – при применении схемы Нт + Нл ($p<0,05$).

В группе РДР большая эффективность была отмечена при монотерапии Ад. Средний балл по MADRS за 12 нед наблюдения снизился в группе, получавшей монотерапию Ад, до $2,0\pm 1,3$, комбинацию Ад + Нл – до $10,1\pm 1,2$, Ад + Нт – до $9,9\pm 2,5$, Ад + Нт + Нл – до $9,2\pm 2,0$ балла. При монотерапии Ад снижение балла по шкале MADRS $\geq 50\%$ было значимо выше – 93,2% – по сравнению с 65,4% при использовании схемы Ад + Нл ($p<0,05$), а также по сравнению с 66,1% при комбинации Ад + Нт ($p<0,05$) и 68,5% – Ад + Нт + Нл ($p<0,05$).

В группе ПД наибольшая эффективность также установлена при монотерапии Ад. Средний балл по MADRS за 12 нед наблюдения снизился в группе, получавшей монотерапию Ад, до $2,3\pm 1,7$ балла, комбинацию Ад + Нл – до $9,7\pm 2,3$, Ад + Нт – до $10,9\pm 1,7$, в группе, Ад + Нт + Нл – до $10,3\pm 1,1$. При монотерапии Ад частота случаев снижения балла по шкале MADRS $\geq 50\%$ была значимо выше (91,5%) по сравнению с 64,3% при использовании схемы Ад + Нл ($p<0,05$), а также по сравнению с 59,9% при Ад + Нт ($p<0,05$) и 62,1% – при Ад + Нт + Нл ($p<0,05$).

Результаты, полученные при анализе редукции баллов по шкале MADRS, подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I (рис. 2, 3). К концу 12-й недели терапии ни в одной из групп не зарегистрировано тяжелых депрессий. Только в группе БАР отмечались умеренные расстройства в 2,9% случаев. Группы РДР и ПД сопоставимы по уровню достигнутого улучшения при завершении купирующей терапии.

Во всех группах применялись Ад в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Чаще всего использовались агомелатин, венлафаксин, вортиоксетин и амитриптилин.

В группе БАР при оценке эффективности терапии (путем сравнения разницы баллов по шкале MADRS до начала и в конце лечения) в зависимости от использованного в схеме Ад (рис. 4) наиболее эффективным оказалось добавление в комбинацию агомелатина, вортиоксетина и эсциталопрама ($p<0,01$).

В группе РДР (рис. 5) наиболее эффективными оказались агомелатин, венлафаксин и эсциталопрам ($p=0,01$).

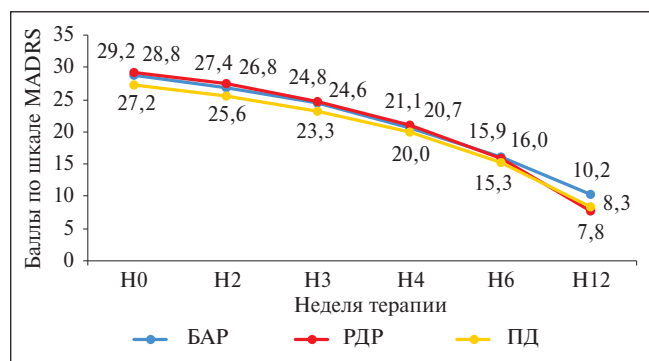


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале MADRS у пациентов трех групп

Fig. 1. MADRS mean scores in patients of three groups during follow-up

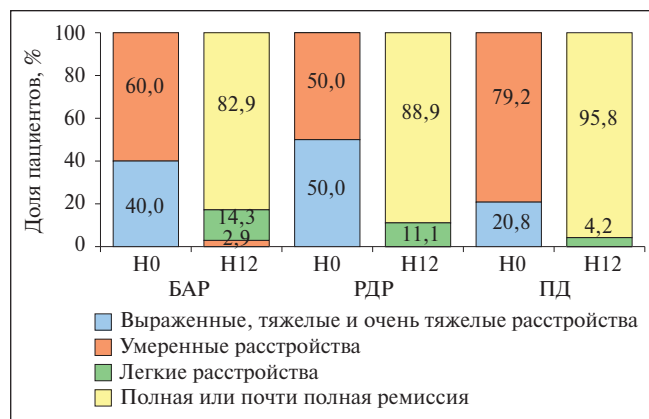


Рис. 2. Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-S до начала терапии (H0) и на 12-й неделе лечения (H12) ($p<0,05$)

Fig. 2. CGI-S score before the treatment onset (H0) and at the 12th week of treatment (H12) ($p<0,05$) in three groups of patients

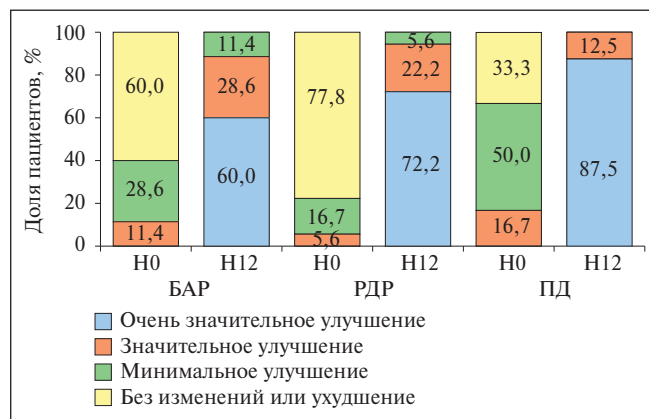


Рис. 3. Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-I в начале 2-й недели (H2) и в конце 12-й недели лечения ($p<0,05$)

Fig. 3. CGI-I score at the beginning of the 2nd week (H2) and at the end of the 12th week of treatment ($p<0,05$)

В группе ПД (рис. 6) наиболее высокие результаты были достигнуты при применении агомелатина и вортиоксетина ($p < 0,001$).

Нл, в отличие от Ад, назначались во всех трех группах. В группе БАР наиболее часто применялись кветиапин, арипипразол и оланзапин; в группе РДР — кветиапин и арипипразол; в группе ПД — алимемазин, сульпирид и кветиапин. Во всех группах при сравнении эффективности лечения в зависимости от применяемого нейролептика разница отсутствовала, кроме случаев присоединения к схеме лечения Ад сульпирида в группе ПД (по сравнению с отсутствием в схеме лечения Нл; $p < 0,05$).

Также во всех группах при сравнении эффективности лечения в зависимости от применяемого Нт отсутствовала значимая разница. При этом в группе БАР наиболее часто назначались ламотриджин, вальпроевая кислота и лития карбонат; в группе РДР — ламотриджин и карбамазепин; в группе ПД — ламотриджин и топирамат.

Назначение транквилизаторов коротким курсом, до 2–3 нед, в начале лечения (в группе БАР — гидроксизин и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; в группе РДР — гидроксизин; в группе ПД — этифоксин и гидроксизин) значимого влияния на результаты терапии не оказало.

При оценке средней продолжительности лечения в стационаре между группами не было обнаружено статистически значимой разницы (БАР — 42,9; РДР — 33,1; ПД —

50,6 дня; $p > 0,05$), как и при оценке среднего количества госпитализаций за год (БАР — 1,7; РДР — 2,7; ПД — 1,3 раза; $p > 0,05$). При оценке качества жизни (рис. 7) у всех пациентов в результате лечения произошло увеличение показателя по шкале удовлетворенности жизнью: в группе БАР — с $39,0 \pm 6,3$ до $54,2 \pm 2,4$ балла, в группе РДР — с $36,1 \pm 4,1$ до $47,6 \pm 5,5$, в группе ПД — с $41,0 \pm 2,2$ до $50,1 \pm 4,1$. Статистически значимо большее увеличение этого показателя произошло в группе БАР по сравнению с РДР ($p < 0,001$), а также в группе РДР по сравнению с ПД ($p < 0,01$).

Обсуждение. Для терапии АтД в исследовании применялись различные схемы, включающие комбинации Ад, Нт и Нл. Результаты лечения свидетельствуют о том, что применение Ад в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами в рамках РДР и ПД необходимо и повышает эффективность терапии. Для пациентов из группы БАР, по существующим зарубежным и отечественным рекомендациям, монотерапия Ад исключается в связи с повышенным риском инверсии фазы, отсутствием в последующем полноценной ремиссии и возникновением рецидивов. Вопрос о применении Ад при БАР, даже в сочетании с Нт и Нл, остается спорным, несмотря на существующие данные об их успешном применении при лечении депрессии в рамках БАР, особенно II типа [27, 28]. По данным нашего исследования, в группах РДР и ПД наиболее эффективной была монотерапия Ад. В группе БАР более высокие показате-

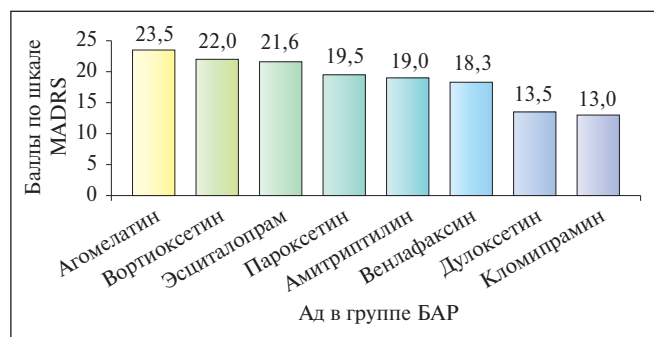


Рис. 4. Распределение разницы баллов по шкале MADRS в зависимости от применяемого Ад в группе БАР

Fig. 4. Distribution of the difference in MADRS scores depending on the AD used in the BAD group

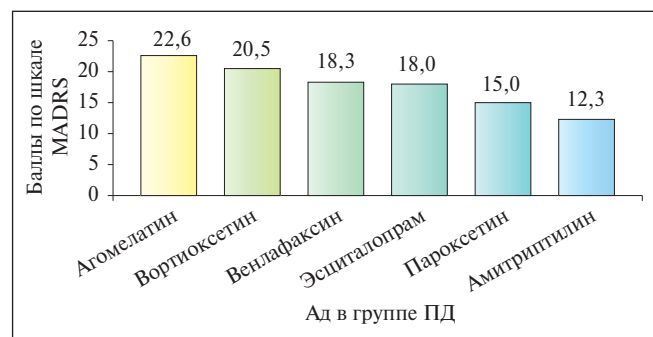


Рис. 6. Распределение разницы баллов по шкале MADRS в зависимости от применяемого Ад в группе ПД

Fig. 6. Distribution of the difference in MADRS scores depending on the AD used in the PD group

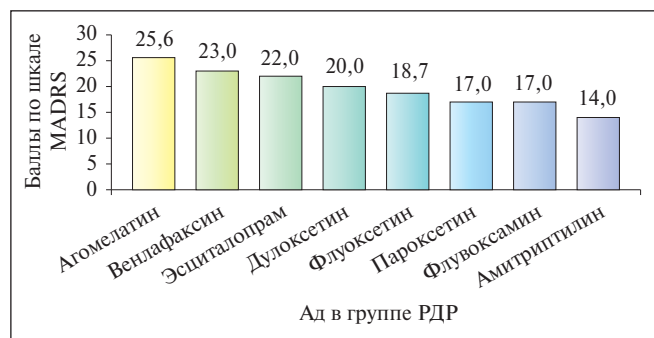


Рис. 5. Распределение разницы баллов по шкале MADRS в зависимости от применяемого Ад в группе РДР

Fig. 5. Distribution of the difference in MADRS scores depending on the AD used in the RDD group

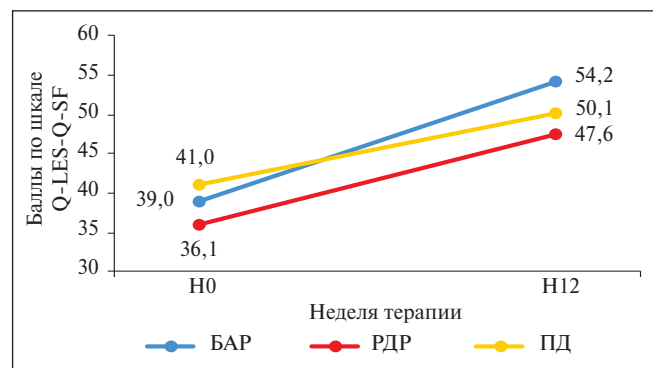


Рис. 7. Изменение баллов по шкале Q-LES-Q-SF у пациентов трех групп

Fig. 7. Changes in Q-LES-Q-SF scores in patients of three groups

тели редукции балла по шкале MADRS также зарегистрированы в подгруппах пациентов, получавших Ад в комплексе с другими препаратами (Нт и Нл), что согласуется с результатами ранее проведенных отечественных исследований [27, 28].

Важным критерием эффективности лечения АтД является назначение препаратов, обладающих хорошей переносимостью и не обладающих побочными эффектами, усиливающими характерные для АтД симптомы: повышение аппетита и массы тела, увеличение тревоги, слабости за счет миорелаксирующего эффекта, сонливости в дневные часы. В нашем исследовании самым часто назначаемым Ад во всех группах оказался агомелатин (31,8% случаев), который наряду с высокой антидепрессивной эффективностью обладает хорошей переносимостью и не вызывает обозначенных нежелательных явлений [26]. Он показал наилучшие результаты по сравнению с другими Ад во всех группах, что согласуется с данными других современных исследований, посвященных терапии АтД [28–33]. В группе БАР наряду с агомелатином высокую антидепрессивную эффективность продемонстрировали вортиоксетин и эсциталопрам, в группе РДР — венлафаксин и эсциталопрам, в группе ПД — вортиоксетин и венлафаксин. Это согласуется с результатами сравнительного исследования эффективности и переносимости 21 Ад на основании метаанализа нескольких крупных исследований [34], где показано, что агомелатин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин и вортиоксетин переносятся лучше, чем другие Ад.

При сравнении эффективности терапии в зависимости от применяемого Нт или Нл не было получено статистически значимой разницы. Статистически значимым оказалось лишь добавление к схеме лечения Ад сульпирида в группе ПД. Рядом исследований подтверждается положительное действие сульпирида в отношении депрессии, тревожно-фобических симптомов в сочетании с хорошей переносимостью [35, 36].

Наилучшие показатели удовлетворенности качеством жизни были получены у пациентов в группе БАР, самые низкие — в группе ПД, что косвенно свидетельствует о качестве ремиссии, которое связано не только с объективной редукцией депрессивной симптоматики, но и с субъективным восприятием пациентами своего психического состояния: появлением положительных эмоций, удовлетворенности собой, восстановлением когнитивных функций, социального функционирования.

Заключение. Терапию АтД необходимо проводить не только в зависимости от ее клинической картины, тяжести и продолжительности, но и с учетом нозологической принадлежности заболевания, особенностей его течения. При решении вопроса о назначении препаратов и их комбинаций необходимо обращать внимание не только на спектр действия препарата, его эффективность и переносимость, но и на перечень возможных побочных эффектов, особенно усиливающих симптоматику АтД. Применение Ад в рамках БАР требует особого внимания в плане прогнозирования риска ухудшения состояния из-за возникновения нежелательных явлений в процессе терапии или инверсии аффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huston PE, Locker LM. Manic-depressive psychosis; course when treated and untreated with electric shock. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948 Jul;60(1):37-48.
- West ED, Dally PJ. Effect of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*. 1959 Jun 13;1(5136):1491-4. doi: 10.1136/bmj.1.5136.1491
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Husain MM, McClintock SM, Rush AJ, et al. The efficacy of acute electroconvulsive therapy in atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):406-11. doi: 10.4088/jcp.v69n0310
- Klein DF. The treatment of atypical depression. *Eur Psychiatry*. 1993;8(5):251-5.
- Мосолов СН. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. Москва: ООО «АМА-ПРЕСС»; 2009. С. 31-3. [Mosolov SN. *Trevozhnyye i depressivnyye rasstroystva: komorbidnost' i terapiya* [Anxiety and depressive disorders: comorbidity and therapy]. Moscow: LLC "AMA-PRESS"; 2009. P. 31-3 (In Russ.).]
- Stewart J. Atypical depression: history and future. *Psychiatr Ann*. 2014;44(12):557-62.
- Rethorst CD, Tu J, Carmody TJ, et al. Atypical depressive symptoms as a predictor of treatment response to exercise in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2016 Aug;200:156-8. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.052. Epub 2016 Apr 23.
- Cooney G, Dwan K, Mead G. Exercise for depression. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2432-3. doi: 10.1001/jama.2014.4930
- Josefsson T, Lindwall M, Archer T. Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014 Apr;24(2):259-72. doi: 10.1111/sms.12050. Epub 2013 Jan 30.
- Rethorst CD, Sunderajan P, Greer TL, et al. Does exercise improve self-reported sleep quality in non-remitted major depressive disorder? *Psychol Med*. 2013 Apr;43(4):699-709. doi: 10.1017/S0033291712001675. Epub 2012 Aug 29.
- Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med*. 2009;39(6):491-511. doi: 10.2165/00007256-200939060-00004
- Silveira H, Moraes H, Oliveira N, et al. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):61-8. doi: 10.1159/000345160. Epub 2013 Jan 4.
- Weinstock LM, Munroe M, Brown IM. Behavioral activation for the treatment of atypical depression: a pilot open trial. *Behav Modif*. 2011 Jul;35(4):403-24. doi: 10.1177/0145445511405646. Epub 2011 Apr 19.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy. *Behav Res Ther*. 2013 Jul;51(7):392-8. doi: 10.1016/j.brat.2013.03.010. Epub 2013 Apr 12.
- Barber JP, DeRubeis RJ. On second thought: Where the action is in cognitive therapy for depression. *Cogn Ther Res*. 1989;13:441-57.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New York: The Guilford Press; 1979.
- Bhar SS, Gelfand LA, Schmid SP, et al. Sequence of improvement in depressive symptoms across cognitive therapy and pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2008 Sep;110(1-2):161-6. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.227. Epub 2008 Feb 13.
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):409-16. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.409

20. Stewart JW, Quitkin FM, Terman M, Terman JS. Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy. *Psychiatry Res.* 1990 Aug;33(2):121-8. doi: 10.1016/0165-1781(90)90065-d
21. Pae CU, Patkar AA, Jang S, et al. Efficacy and safety of selegiline transdermal system (STS) for the atypical subtype of major depressive disorder: pooled analysis of 5 short-term, placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* 2014 Aug;19(4):324-9. doi: 10.1017/S1092852913000655. Epub 2013 Oct 29.
22. Keller J, Schatzberg AF, Maj M. Current issues in the Classification of Psychotic Major Depression. *Schizophr Bull.* 2007 Jul;33(4):877-85. doi: 10.1093/schbul/sbm065. Epub 2007 Jun 4.
23. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2007 Sep;68(9):1411-7. doi: 10.4088/jcp.v68n0913
24. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, Kiviruusu OJ. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord.* 1994 Nov;32(3):169-77. doi: 10.1016/0165-0327(94)90015-9
25. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord.* 2017 Oct 15;221:31-5. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.048. Epub 2017 Jun 6.
26. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
27. Lee SH, Park YC, Yoon S, et al. Clinical implications of loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with atypical depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Oct 3;54:7-12. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.010. Epub 2014 May 24.
28. Тювина НА, Коробкова ИГ. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 [Tyuvina NA, Korobkova IG. Therapy for depression in bipolar affective disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 (In Russ.)].
29. Тювина НА, Столярова АЕ, Балабанова ВВ и др. Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):59-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-59-66 [Tyuvina NA, Stolyarova AE, Balabanova VV, et al. Comparative study of depression treatment in women and men with bipolar affective disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):59-66. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-59-66> (In Russ.)].
30. Марачев МП. Эффективность агомелатина при терапии атипичной депрессии. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2012;14(3):25-30. [Marachev MP. Efficacy of agomelatine in the treatment of atypical depression. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2012;14(3):25-30 (In Russ.)].
31. Бобров АС, Петрунько ОВ, Хамарханова АА, Швецова АВ. Клинические предикторы реакции на терапию Вальдоксаном при умеренной и тяжелой депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(9):14.
- [Bobrov AS, Petrunko OV, Khamarkhanova AA, Shvetsova AV. Clinical predictors of response to Valdoxan therapy in moderate and severe depression. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010;110(9):14 (In Russ.)].
32. Иванов СВ. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике. Результаты российского многоцентрового исследования ХРОНОС. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2009;(6):14-7. [Ivanov SV. Valdoxan (agomelatine) in the treatment of moderate and severe non-psychotic depression in outpatient and hospital practice. Results of the Russian multicenter study CHRONOS. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2009;(6):14-7 (In Russ.)].
33. Аведисова АС, Марачев МП. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3):18-24. [Avedisova AS, Marachev MP. Clinical typology of atypical depression and its relation to bipolar disorder. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(3):18-24 (In Russ.)].
34. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
35. Maier W, Benkert O. Treatment of chronic depression with sulphuride: evidence of efficacy in placebo-controlled single case studies. *Psychopharmacology.* 1994 Aug;115(4):495-501. doi: 10.1007/BF02245573
36. Tsukamoto T, Asakura M, Tsuneizumi T, et al. Therapeutic effects and side effects in patients with major depression treated with sulphuride once a day. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1994 May;18(3):615-8. doi: 10.1016/0278-5846(94)90017-5

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.11.2021/14.01.2022/18.01.2022

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.

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

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

Тюльпин Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2957-3956>

Кренкель Г.Л. <https://orcid.org/0000-0002-5212-9709>

Оценка эффективности и безопасности применения ипидакрин у пациентов с идиопатической Невропатией Лицевого Нерва (исследование ПЕЛИКАН)

Самарцев И.Н.¹, Живолупов С.А.¹, Пономарев В.В.², Маркова М.Н.¹, Магомедов К.Р.³

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

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;

³ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Республика Беларусь, 220013,

Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; ³Россия, 195009, Санкт-Петербург, Чугунная ул., 46

Идиопатическая невропатия лицевого нерва (НЛН), или паралич Белла, характеризуется развитием манифестного неврологического дефекта и выраженным снижением качества жизни больных.

Целью открытого наблюдательного исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата ипидакрин у пациентов с НЛН.

Пациенты и методы. В исследование вошли 35 пациентов с НЛН, которые были разделены на две группы. Терапия в основной группе ($n=20$) включала базовую схему (глюкокортикоиды, витамины группы В, пентоксифиллин, глицин, комплекс немедикаментозных методов лечения), а также антихолинэстеразный препарат ипидакрин (Ипигрикс). Лечение пациентов контрольной группы ($n=15$) ограничивалось базовой схемой. Общая длительность периода наблюдения составила 6 мес. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью шкал House–Brackmann, FaCE (Facial Clinimetric Evaluation), SAQ (The Synkinesis Assessment Questionnaire), электронейромиографии (ЭНМГ) и определения числа пациентов с показаниями к ботулинотерапии.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес терапии в основной группе больных по данным шкал House–Brackmann ($1,4 \pm 0,5$), FaCE ($90 \pm 9,8$) и по результатам ЭНМГ наблюдалось более значимое восстановление функций лицевого нерва по сравнению с группой контроля (House–Brackmann — $1,9 \pm 0,7$ балла, FaCE — $78 \pm 11,8$ балла; $p < 0,05$). Межгрупповых различий по шкале SAQ (основная группа — $42,1 \pm 16,1$ балла, контрольная — $48,6 \pm 12,9$ балла; $p = 0,203$) и количеству пациентов с показанием к ботулинотерапии не было. Предикторами развития синкинезий были выраженное поражение ветвей n. facialis в дебюте заболевания по данным клинического обследования (4 и 5 баллов по шкале House–Brackmann), I степень тяжести по ЭНМГ, болевой синдром >75 мм по визуальной аналоговой шкале, плохое восстановление функции лицевого нерва в первый месяц терапии (3 и 4 балла по шкале House–Brackmann).

Заключение. Применение ипидакрин в комплексной терапии больных с НЛН улучшает эффективность восстановления функции лицевого нерва через 6 мес без увеличения риска развития патологических синкинезий.

Ключевые слова: идиопатическая невропатия лицевого нерва; паралич Белла; ипидакрин; патологические синкинезии.

Контакты: Игорь Николаевич Самарцев; alpinaigor@mail.ru

Для ссылки: Самарцев ИН, Живолупов СА, Пономарев ВВ и др. Оценка эффективности и безопасности применения ипидакрин у пациентов с идиопатической Невропатией Лицевого Нерва (исследование ПЕЛИКАН). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-60-68

The efficacy and safety of ipidacrine in patients with idiopathic neuropathy of the facial nerve (PELICAN study)

Samartsev I.N.¹, Zhivolupov S.A.¹, Ponomarev V.V.², Markova M.N.¹, Magomedov K.R.³

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg;

²Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; ³Saint Luke Clinical Hospital, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²3, P. Brovka St., Build. 3,

Minsk 220013, Republic of Belarus; ³46, Chugunnaya St., Saint Petersburg 195009, Russia

Idiopathic facial nerve neuropathy (FNN), or Bell's palsy, is characterized by a manifest neurological defect and a pronounced decrease in the quality of life of patients.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of ipidacrine in patients with FNN in an open-label observational study.

Patients and methods. The study included 35 patients with FNN, who were divided into two groups. Treatment in the main group ($n=20$) included the basic regimen (glucocorticoids, B vitamins, pentoxifylline, glycine, a complex of non-pharmacological therapies), as well as the anticholinesterase drug ipidacrine (Ipigrix). Treatment of patients in the control group ($n=15$) was limited to the basic regimen. The follow-up was six months. The treatment effectiveness was assessed with the House-Brackmann scale, FaCE (Facial Clinimetric Evaluation), SAQ (The Synkinesis Assessment Questionnaire), electroneuromyography (ENMG), and determining the number of patients with indications for botulinum therapy.

Results and discussion. After six months of treatment, more significant restoration of facial nerve function was observed in the main group, according to the House-Brackmann scale (1.4 ± 0.5), FaCE (90 ± 9.8), and ENMG results, compared to the control group (House-Brackmann — 1.9 ± 0.7 points, FaCE — 78 ± 11.8 points; $p < 0.05$). There were no intergroup differences in the SAQ scores (main group — 42.1 ± 16.1 points, control group — 48.6 ± 12.9 points; $p = 0.203$) and the number of patients with indications for botulinum therapy. Predictors of the synkinesis were pronounced damage to the branches of *n. facialis* at the disease onset according to the clinical examination (4 and 5 points on the House-Brackmann scale), I degree of severity according to ENMG, pain > 75 mm on the visual analog scale, poor recovery of facial nerve function in the first month of treatment (3 and 4 points on the House-Brackmann scale).

Conclusion. The use of ipidacrine in the complex treatment of patients with FNN improves the efficiency of restoration of the function of the facial nerve after 6 months without increasing the risk of pathological synkinesis.

Keywords: idiopathic neuropathy of the facial nerve; Bell's palsy; ipidacrine; pathological synkinesis.

Contact: Igor' Nikolayevich Samartsev; alpinaigor@mail.ru

For reference: Samartsev IN, Zhivolupov SA, Ponomarev VV, et al. The efficacy and safety of ipidacrine in patients with idiopathic neuropathy of the facial nerve (PELICAN study). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-60-68

Идиопатическая невропатия лицевого нерва (НЛН), или паралич Белла, названный так в честь шотландского невролога Charles Bell, является наиболее распространенным вариантом остро развивающейся краниальной невропатии и самой частой причиной поражения *n. facialis* [1]. Так, согласно данным ряда эпидемиологических исследований, распространенность НЛН в популяции составляет от 11,5 до 53,3 случая на 100 тыс. человек в год, чаще она встречается у лиц в возрасте 15–45 лет [2, 3]. Несмотря на тот факт, что в литературе нет четкого определения, какое течение паралича Белла необходимо расценивать как «острое», в большинстве исследований и клинических рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией указывается, что максимальная выраженность пареза/плегии мимических мышц у этой категории больных должна развиваться в течение 3 сут [4].

Точная причина возникновения НЛН до настоящего времени не известна, хотя общепризнана вероятность реакции латентной инфекции, а именно — вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1) в области коленчатого ганглия. В ряде исследований было показано, что HSV-1 можно обнаружить более чем у 50% пациентов с НЛН [5]. Поражение *n. facialis* индуцирует его воспаление и отек, что приводит к развитию классической картины заболевания: периферическому парезу/плегии мимических мышц, а также другим возможным симптомам — сухости глаза, гиперактузии и нарушению вкуса. Частое проявление заболевания, иногда предшествующее дебюту прозопопареза, — ипсилатеральная боль в области лица или за ухом [6]. Следует отметить, что экспрессивные движения мимических мышц, служащие одной из форм проявления чувств человека, имеют фундаментальное значение для ощущения полноценной жизни индивидуума и его способности интегрироваться в общество. Из-за выраженного нарушения физиогномики и асимметрии лица пациенты с НЛН могут столкнуться с нарушением межличностных взаимоотношений, а также испытывать депрессию и социальное отчуждение [7]. В исследовании L. Ishii и соавт. [8] было продемонстрировано, что больные с прозопопарезом зачастую вызывают негативные эмоции у других людей, а также воспринимаются последними как непривлекательные.

Известны некоторые факторы риска развития НЛН. К ним относятся беременность, тяжелая преэклампсия,

ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, острые респираторные заболевания [9].

Диагноз паралича Белла основывается на исключении других причин поражения лицевого нерва, при этом необходимость проведения при классическом течении заболевания дополнительных методов обследования, например анализа крови, нейровизуализации и даже электро-нейромиографии (ЭНМГ) является предметом дискуссии, поскольку в большинстве случаев они не только не позволяют уточнить диагноз, но и абсолютно не влияют на тактику ведения пациентов и, соответственно, прогноз восстановления функций [10, 11], что, кстати, отражено и в утвержденном в Российской Федерации стандарте специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва [12].

Лечение НЛН направлено на как можно более быстрое восстановление активности мимических мышц и коррекцию других нарушений при их наличии (изменения вкуса, слуха, слезообразования). Важным аспектом ведения больных данного профиля является профилактика формирования контрактур и патологических синкинезов мышц лица. Современная медикаментозная терапия в остром периоде НЛН в большинстве стран включает применение глюкокортикоидов (ГК) — изолированно или в сочетании с противовирусными препаратами [4]. Согласно действующему в нашей стране стандарту медицинской помощи, обязательными к применению при данной нозологии являются ГК, а также пентоксифиллин и глицин [12]. Другие лекарственные препараты могут быть назначены лишь определенному (указанному в документе) проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания.

Тут необходимо отметить, что у большинства пациентов с НЛН течение заболевания крайне благоприятное и даже без лечения практически полного восстановления утраченных функций можно ожидать у 70% больных с изначальной пlegией мимических мышц в течение 6 мес от момента дебюта заболевания. В случае же наличия лишь пареза лицевой мускулатуры в остром периоде заболевания вероятность благоприятного исхода увеличивается до 94% [1].

Крайне дискуссионным является вопрос применения антихолинэстеразных препаратов, в частности ипидакрина, в комплексном лечении пациентов с параличом Белла.

В стандарте медицинской помощи предлагается назначать его 80% пациентов с НЛН. Многие специалисты (особенно в блогосфере) не только сомневаются в необходимости их использования с целью улучшения прогноза восстановления утраченных функций, но и выступают категорически против такой опции в терапии, мотивируя это более высоким риском развития патологических синкинезий и контрактур мимических мышц.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата ипидакрин у пациентов с НЛН.

Пациенты и методы. В исследование было включено 20 пациентов с предварительным диагнозом «паралич Белла».

Критерием включения пациентов в исследование служила идиопатическая невропатия лицевого нерва (G51.0).

Критерии не включения:

- 1) тяжелая дисфункция или тотальное поражение лицевого нерва (6 баллов по шкале House–Brackmann, а также снижение амплитуды М-ответа более 90% при проведении ЭНМГ и отсутствии потенциалов двигательных единиц при проведении игольчатой электромиографии);
- 2) наличие противопоказаний к приему ипидакрин;
- 3) невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и пр.).

После оценки соответствия всех больных критериям включения/невключения им было назначено медикаментозное лечение с применением ГК (метилпреднизолон 4 мг перорально по 12 таблеток в первые 5 дней, затем дозу снижали на две таблетки в сутки — всего 10 дней приема [13]), комплексный препарат, включающий витамины группы В (парентерально по 2 мл — 10 дней, затем перорально по одной таблетке в сутки — 30 дней), пентоксифиллин (200 мг 3 раза в сутки — 1 мес), глицин (100 мг 3 раза в сутки), а также ипидакрин (Ипигрикс; «Гриндекс», Латвия) 15 мг внутримышечно 1 раз в день — 10 дней, далее таблетки Ипигрикс 20 мг 3 раза в сутки — 50 дней. Ипидакрин, в соответствии с общепризнанными рекомендациями [14], назначали после проведения курса гормональной терапии.

Всем пациентам с неполным смыканием век было рекомендовано каждый час закапывать в пораженный глаз «чистую слезу», а на ночь после использования мази с кератопротектором закрывать глаз маской [15]. При наличии болевого синдрома применялись нестероидные противовоспалительные средства по требованию. Кроме того, больным была рекомендована лечебная физкультура с применением зрительной биологической обратной связи (с использованием зеркала) [16].

Общая длительность периода лечения составила 2 мес, периода наблюдения — 6 мес. Всего было пять визитов: визит 1 — скрининг до начала терапии; визит 2 — по прошествии 1 мес наблюдения и лечения; визит 3 — по прошествии 2 мес; визит 4 — по прошествии 3 мес; визит 5 — по прошествии 6 мес наблюдения и лечения.

В качестве группы сравнения анализировались результаты терапии 15 пациентов с НЛН, которым назначалась комплексная терапия, аналогичная описанной выше, но без ипидакрин.

Из всех 35 пациентов с НЛН, результаты обследования и лечения которых использовались для статистической обработки, было незначимо больше женщин (соотношение мужчин и женщин составило 1:1,18), средний возраст — 36,2 [31,2; 40,4] года.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом следующих параметров:

1. Исследование с использованием шкалы House–Brackmann Grading System — оценка тяжести НЛН [17], где степень выраженности нарушений ранжируется от 1 (норма) до 6 (прозопоплегия).

2. Самооценка уровня боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ): 0–4 мм — нет боли; 5–44 мм — слабая боль; 45–74 мм — умеренная боль; 75–100 мм — сильная боль.

3. Комплексный анализ влияния НЛН на функциональную активность и качество жизни пациентов по опроснику Facial Clinimetric Evaluation (FaCE), [18], состоящему из 15 вопросов, оцениваемых по 5-балльной шкале Likert. Опросник включает шесть доменов, отражающих субъективную оценку больными таких позиций, как: 1) мимика, 2) внешний вид, 3) дисфункция периоральной области, 4) дисфункция области глаза, 5) слезообразование и 6) влияние НЛН на социальную активность пациентов. Анализировали общий балл.

4. ЭНМГ на аппарате «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Россия) с усилителями и стимуляторами экспертного класса проводили через 10–14 дней от момента дебюта заболевания, а также через 1 и 6 мес с момента старта терапии. Состояние двигательных аксонов лицевого нерва оценивали стандартными методами ЭНМГ с отведением вызванных потенциалов накожными электродами. Определяли параметры М-ответа (порог вызывания М-ответа — сила тока, необходимая для получения ответа >50 мкВ; латентность и амплитуда негативной фазы М-ответа) трех мышц: *m. nasalis*, *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris* — на здоровой и больной стороне [19]. Для каждой исследуемой мышцы рассчитывали ЭНМГ-коэффициент (ЭНМГк) по отношению амплитуд М-ответа больной стороны к здоровой в процентах [20]. Данный коэффициент отражает степень тяжести поражения нерва [21]: ЭНМГк >50% — I степень, 30–50% — II степень, <30% — III степень тяжести. Для межгруппового сравнения динамики восстановления двигательной функции производили поиск наиболее пораженной мимической мышцы из трех вышеуказанных и сравнивали ЭНМГк.

5. Оценка выраженности синкинезий с использованием опросника The Synkinesis Assessment Questionnaire (SAQ) [22]. Данный тест включает 10 вопросов, касающихся частоты встречаемости и выраженности синкинезий при выполнении того или иного движения, на которые пациент отвечает, ранжируя свое мнение по 5-балльной шкале: от 1 — редко или совсем отсутствует до 5 — все время или крайняя степень выраженности. Тест SAQ проводили после 4 мес терапии и наблюдения, анализировали общий балл.

6. Потребность в ботулинотерапии по прошествии 6 мес лечения и наблюдения (количество больных, которым, по обоюдному мнению специалиста и самого пациента, требовалась ботулинотерапия для коррекции синкинезий).

7. Частота и выраженность побочных эффектов.

Одной из важнейших целей настоящего исследования была оценка влияния антихолинэстеразной терапии на риск возникновения патологических синкинезий у пациентов с НЛН. Для этого после 6 мес наблюдения и лечения нами производилась оценка двух параметров: 1) общего балла опросника выраженности синкинезий — SAQ; 2) числа больных, которым была показана ботулинотерапия для коррекции имеющихся нарушений.

Последним этапом исследования был анализ вероятности развития синкинезий у пациентов с НЛН с выделением четких предикторов на основании ряда анамнестических и клинических факторов (в том числе на фоне применения антихолинэстеразных препаратов). Предполагая определенные предикторы и обладая информацией о конкретных случаях развития синкинезий, мы смогли оценить надежность выбранных предикторов. Для этой цели была использована логит-регрессия.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного обеспечения EXCEL. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США). Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или критерием Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна–Уитни (в случае непараметрических данных). Для мультивариативного анализа использовалась логит-регрессия. Значимое статистическое различие регистрировали при $p < 0,05$ [23].

Результаты. Общая характеристика больных на момент визита 1 представлена в табл. 1.

Как следует из анализа представленных данных, обе выделенные группы больных не имели значимых разли-

чий по возрасту, полу, длительности заболевания и особенностям его клинических проявлений. В подавляющем большинстве случаев имело место поражение лишь двигательных волокон лицевого нерва, при этом у 20 (57,1%) пациентов отмечался болевой синдром в дебюте заболевания.

До начала терапии у пациентов основной и контрольной групп наблюдалась преимущественно умеренная и среднетяжелая дисфункция мимических мышц при ее оценке по шкале House–Brackmann ($3,4 \pm 0,6$ и $3,5 \pm 0,6$ балла соответственно; $p > 0,05$). На фоне проводимого комплексного лечения в обеих группах больных через 1 мес был получен статистически значимый положительный эффект (основная группа — $2,3 \pm 0,8$ балла, контрольная — $2,4 \pm 0,6$ балла; $p < 0,05$), при этом у части больных отмечалось тотальное нивелирование неврологической симптоматики, без значимого различия между выделенными группами ($p > 0,05$). Такая же динамика изменений клинических проявлений заболеваний была получена через 2 и 3 мес от момента начала лечения и наблюдения — значимое отличие по сравнению с исходным состоянием и отсутствие значимого различия между выделенными группами пациентов. И только к моменту завершения исследования (6 мес наблюдения) нами было обнаружено значимое различие в отношении эффективности восстановления функции мимических мышц между пациентами основной группы, получавшими в составе комплексной терапии ипидакрин, и контрольной группой больных (табл. 2).

Сходная динамика показателей была зарегистрирована и при анализе результатов тестирования пациентов по опроснику FaCE. В первый месяц у больных обеих групп отмечалось значительное снижение общего балла опросника по сравнению с нормой (норма — 100 баллов), без значимого межгруппового различия (основная группа — $54 \pm 17,2$, контрольная — $51 \pm 24,3$; $p > 0,05$). В последующий месяц состояние пациентов значительно улучшалось, что нашло отражение в значимом увеличении общего балла FaCE по сравнению с исходным значением. После 6 мес лечения и наблюдения было зафиксировано значимое различие в отношении общего балла опросника FaCE между выделенными группами (основная — $90 \pm 9,8$, контрольная — $78 \pm 11,8$; $p < 0,05$), что коррелировало с соответствующими данными по шкале House–Brackmann (см. табл. 2).

Анализ результатов ЭНМГ больных с НЛН показал на момент 1-го визита, что большинство пациентов имели II степень тяжести поражения вервей лицевого нерва, без значимых различий между группами: основная — 12 (60%), контрольная — 8 (53,3%; $p > 0,05$; табл. 3, рис. 1). Через 1 мес от момента начала лечения в обеих когортах больных отмечалась отчетливая положитель-

Таблица 1. *Общая характеристика больных (визит 1)*
Table 1. *General characteristics of the study participants (baseline)*

Параметр	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=15)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	37,8 [32,3; 42,5]	36,1 [33,2; 39,9]	$>0,05$
Пол, мужчины:женщины	1:1,1	1:1,2	$>0,05$
Длительность заболевания, сут	$2,2 \pm 1,3$	$2,4 \pm 1,1$	$p > 0,05$
Локализация поражения, n (%):			
справа	9 (45)	8 (53,3)	$>0,05$
слева	11 (55)	7 (46,7)	$>0,05$
Симптомы помимо пареза, n (%):			
боль в заушной области/лице:	11 (55)	9 (60)	$>0,05$
ВАШ < 75 мм	5 (25)	3 (20)	
ВАШ > 75 мм	6 (30)	6 (40)	
сухость глаза	1 (5)	1 (6,7)	
гиперакузия	1 (5)	1 (6,7)	
изменение вкуса	4 (20)	3 (20)	
Сопутствующие заболевания, n (%):			
артериальная гипертензия	2 (10)	3 (20)	$>0,05$
эндокринопатии	2 (10)	2 (13,3)	
мигрень	3 (15)	2 (13,3)	

Таблица 2. Анализ качества жизни пациентов с НЛН (шкала FaCE) и динамика степени асимметрии лица (шкала House–Brackmann)

Table 2. Analysis of the quality of life of patients with FNN (FaCE scale) and dynamics of the degree of facial asymmetry (House–Brackmann scale)

Показатель	Основная группа (n=20)					Контрольная группа (n=15)				
	исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес
Балл по шкале House–Brackmann, n (%):										
1	—	2 (10)	7 (35)	8 (40)	13 (65)	—	1 (6,7)	3 (20)	5 (33,3)	6 (40)
2	2 (10)	11 (55)	8 (40)	9 (45)	5 (5)	1 (6,7)	8 (53,3)	6 (53,3)	4 (26,7)	6 (40)
3	9 (45)	6 (30)	4 (20)	3 (15)	2 (10)	7 (46,6)	5 (33,3)	5 (40)	5 (33,3)	3 (20)
4	8 (40)	1 (5)	1 (5)	—	—	6 (40)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	—
5	1 (5)	—	—	—	—	1 (6,7)	—	—	—	—
средний балл	3,4±0,6	2,3±0,8*	2,0±0,6*	1,8±0,6*	1,4±0,5*.*	3,5±0,6	2,4±0,6*	2,1±0,8*	-2,1±0,5*	1,9±0,7*
FaCE, баллы	54±17,2	67±22,3*	75±21,6*	77±20,4*	90±9,8*.*	51±24,3	65±19,1*	68±25,5*	71±17,3*	78±11,8

Примечание. * — $p < 0,05$ между обследуемыми группами больных во время соответствующих визитов; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

ная динамика — уменьшение числа пациентов со степенью тяжести поражения ветвей *n. facialis* I степени, появление группы больных, у которых ЭНМГк составил $< 30\%$: основная группа — 4 (20%), контрольная — 2 (13,4%; $p > 0,05$). После 6 мес терапии и наблюдения имело место сохранение динамики в улучшении функции паретичных мимических мышц, при этом впервые было зарегистрировано значимое различие между обследованными категориями пациентов в отношении числа больных с III степенью тяжести прозопопареза по данным ЭНМГ: в основной группе таких было 14 (70%), в то время как в контрольной — 8 (53,3%; $p < 0,05$).

По данным анализа результатов теста SAQ (рис. 2), в основной группе пациентов общий балл составил $42,1 \pm 16,1$, в контрольной — $48,6 \pm 12,9$ (значимых различий нет; $p = 0,203$). Больных, которые согласились с мнением врача о необходимости проведения ботулинотерапии, в основной группе было четверо, в контрольной — также четверо (значимых различий нет, $p > 0,05$).

Согласно анализу полученных данных, только четыре параметра оказывали значимое влияние на вероятность развития синкинезий у пациентов с НЛН (табл. 4):

- 1) 4 или 5 баллов по шкале House–Brackmann во время визита I;
- 2) 3 или 4 балла по шкале House–Brackmann через 1 мес терапии;
- 3) I степень тяжести поражения ветвей лицевого нерва по данным ЭНМГ во время визита I;
- 4) сильная боль в заушной области / лице во время визита I (> 75 мм по ВАШ).

Мы не отметили различий в отношении частоты и характера развития каких-либо серьезных нежелательных эффектов проводимой терапии, которые бы стали причиной отказа от дальнейшего лечения, как в основной, так и в контрольной группе больных.

Обсуждение. Паралич Белла является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, приводящих к значимым для пациента функциональным, эстетическим и социальным проблемам. В настоящее время в мире не существует единого алгоритма лечения НЛН, который основывался бы на принципах доказательной медицины, поэтому исследования эффективности различных препаратов и нефармакологических методов лечения данной патологии всегда остаются актуальными. Один из наиболее дискуссионных аспектов ведения пациентов с НЛН — целесообразность и безопасность применения антихолинэстеразных средств. Последние являются базовыми фармакологическими препаратами в терапии заболеваний и травм периферической нервной системы, однако именно при параличе Белла необходимость их использования всегда ставилась под сомнение ввиду вероятных рисков развития синкинезий, в особенности это касается неостигмина (прозерина).

Целью открытого наблюдательного исследования ПЕЛИКАН была оценка эффективности и безопасности применения препарата ипидакрин у пациентов с НЛН. Известно, что использование ипидакрина позволяет усиливать передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, увели-

Таблица 3. Динамика изменений ЭНМГ-коэффициентов (отношение амплитуд М-ответа больной стороны к здоровой) у пациентов с НЛН, n (%)

Table 3. ENMG coefficients changes (the ratio between the amplitudes of the M-response in the affected side and the healthy side) in patients with FNN, n (%)

Степень тяжести поражения по данным ЭНМГ	Основная группа (n=20)			Контрольная группа (n=15)		
	исходно (10–14 сут после дебюта)	1 мес	6 мес	исходно	1 мес	6 мес
I	8 (40)	4 (20)	2 (10)	7 (46,7)	5 (33,3)	2 (13,4)
II	12 (60)	12 (60)	4 (20)	8 (53,3)	8 (53,3)	5 (33,3)
III	—	4 (20)	14 (70)*	—	2 (13,4)	8 (53,3)

Примечание. * — $p < 0,05$ между обследуемыми группами больных во время соответствующих визитов.

чивать силу мышц, оказывая прямое воздействие на миофибриллы, чего лишен классический антихолинэстеразный препарат неостигмин. В настоящее время доказано, что ипидакрин обладает способностью влиять на все звенья передачи возбуждения в холинергических нейронах, в том числе и в клетках головного мозга, и таким образом стимулировать нейропластичность [24].

В исследовании приняли участие 35 пациентов с НЛН — преимущественно мужчины молодого возраста без значимого различия относительно латерализации поражения ветвей *n. facialis*. Действительно, в большинстве крупных эпидемиологических исследований указывается на тот факт, что паралич Белла чаще всего встречается в возрасте 15–45 лет вне зависимости от пола и стороны поражения лицевого нерва [1]. У 20 (57,1%) больных в дебюте заболевания отмечался болевой синдром в области лица или за ухом на стороне НЛН, что, по данным T. Berg

и соавт. [6], во многих случаях является первым симптомом заболевания. Часть пациентов страдали артериальной гипертензией, эндокринопатиями и мигренью. В ряде исследований указывается на то, что одним из факторов риска возникновения НЛН является сахарный диабет [25]. Большинство пациентов имели умеренную и среднетяжелую дисфункцию мимических мышц при ее оценке по шкале House–Brackmann и II степень тяжести по данным ЭНМГ.

Все пациенты получали стандартную базовую терапию, включающую ГК, витамины группы В, пентоксифиллин и глицин. Что касается ГК, мы использовали схему перорального приема, описанную M. Engstrom и соавт. [13], и полагаем, что другие варианты гормональной терапии, например парентеральное введение препаратов в течение 7 дней, также могут быть эффективны, но, во-первых, нет никаких исследований, убедительно доказывающих этот факт, а во-вторых, такой способ введения ГК является более неудобным как для пациента, так и для медицинского персонала, а также сопряжен с риском развития дополнительных нежелательных явлений, связанных с инъекциями или инфузиями лекарств. Лечение противовирусными препаратами не рассматривалось вовсе, поскольку его эффективность не была продемонстрирована в клинических исследованиях высокого уровня доказательности [26]. Помимо базовой терапии 20 пациентов получали ипидакрин по стандартной схеме, другие же 15 пациентов (анализ проводился ретроспективно) его не использовали.

В течение первых 3 мес мы наблюдали значимую положительную динамику по всем исследуемым параметрам (шкале House–Brackmann, опроснику FaCE, анализу результатов ЭНМГ) по сравнению с исходными данными в обеих группах больных. Следует отметить, что большинство исследователей, занимавшихся проблемой тера-

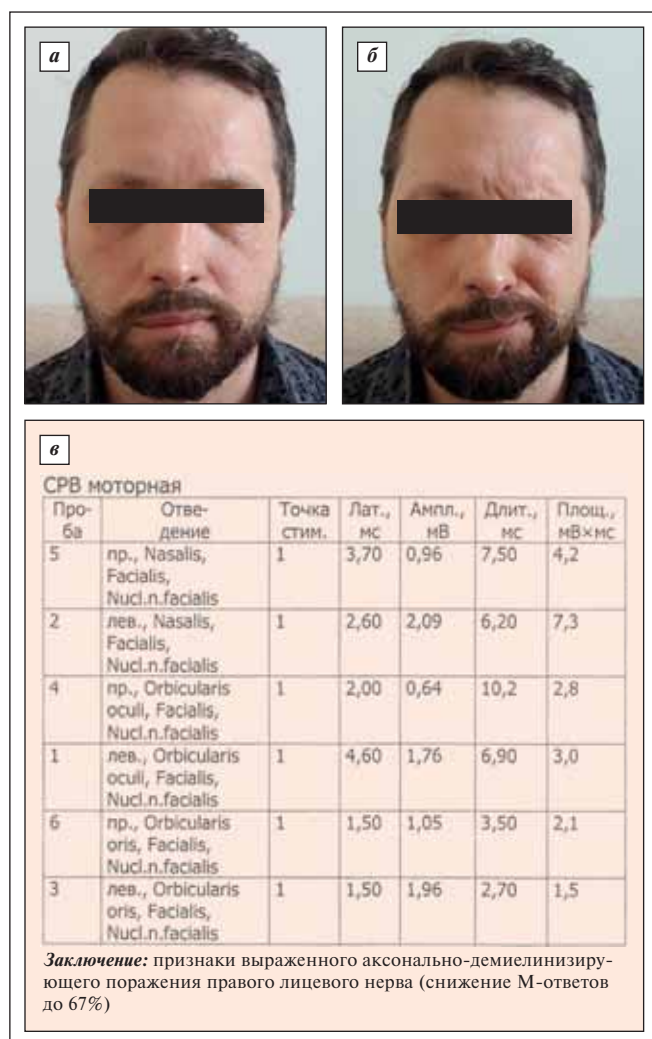


Рис. 1. Внешний вид пациента со среднетяжелой НЛН — 5 баллов по шкале House–Brackmann (а, б) и результаты ЭНМГ, свидетельствующие о I степени тяжести (в)

Fig. 1. Appearance of a patient with moderate FNN — 5 points on the House–Brackmann scale (a, b) and I degree of severity according to the ENMG results (c)

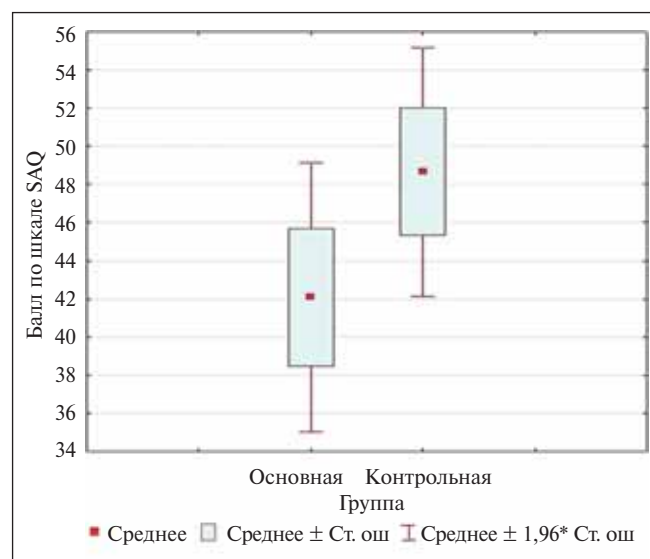


Рис. 2. Сравнительный анализ общего балла по шкале SAQ у обследованной категории больных

Fig. 2. Comparative analysis of the SAQ total score in the examined patients

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа значимости 10 предикторов развития синкинезий у пациентов с НЛН

Table 4. Results of a logistic regression analysis of the significance of 10 predictors of the synkinesis development in patients with FNN

Параметр	Коэффициент регрессии зависимой переменной	Стандартная погрешность	p	Отношение шансов
Возраст старше 45 лет	0,772	0,368	0,182	2,341
Мужской пол	0,928	0,452	0,072	2,621
Начало терапии более чем через 7 дней от момента дебюта НЛН	-0,234	0,678	0,126	0,689
Сахарный диабет	-0,134	0,892	0,932	0,834
Мигрень	-0,122	0,811	0,873	0,799
4 или 5 баллов по шкале House—Brackmann во время визита 1	2,556	0,517	<0,01	10,542
3 или 4 балла по шкале House—Brackmann через 1 мес терапии	2,451	0,502	<0,01	11,237
I степень тяжести по ЭНМГ во время визита 1	2,076	0,472	<0,01	9,02
Боль в заушной области/лице во время визита 1:				
<75 мм ВАШ	0,681	0,299	0,134	1,142
>75 мм ВАШ	1,932	0,765	<0,05	6,431
Применение антихолинэстеразных препаратов	0,922	0,571	0,081	2,351

пии НЛН, отмечают очень благоприятный прогноз восстановления функции мимических мышц в подавляющем большинстве случаев (70–80%) паралича Белла [27, 28] даже при отсутствии какой-либо терапии. Поэтому «борьба» при данной нозологии идет за восстановление функции лицевого нерва у оставшихся 20–30% больных. Именно у этих пациентов формируется стойкий неврологический дефицит и развиваются патологические синкинезии.

Через 6 мес от момента начала терапии и наблюдения впервые в исследовании были отмечены значимые межгрупповые различия по шкале House—Brackmann, опроснику FaCE и динамике изменений ЭНМГ-коэффициентов (отношению амплитуд М-ответа больной стороны к здоровой) у пациентов с НЛН: в основной группе больных, получавших ипидакрин, восстановление функции ветвей лицевого нерва было более эффективно. На наш взгляд, подобный «отсроченный» эффект ипидакрина связан прежде всего с потенциальным свойством препарата амплифицировать реабилитационный потенциал у пациентов с поражением периферической нервной системы, а именно — ускорять дистальный спрутинг нервных волокон (периферическое действие), что способствует реиннервации органов-мишеней, и модулировать перестройки нейрональных сетей на уровне спинного мозга и в сенсомоторной зоне коры головного мозга (центральное действие) [24]. В этом случае добавление ипидакрина к базовой терапии паралича Белла помогает достичь положительного эффекта именно в той когорте пациентов с изначально неудовлетворительным прогнозом восстановления функции, для которых единственным путем к выздоровлению является длительная реабилитация, направленная на ускорение компенсаторно-восстановительных процессов разного уровня.

Важным аспектом настоящего исследования был анализ вероятности увеличения риска развития синкинезий у пациентов с НЛН на фоне терапии ипидакрином. В качестве временной точки анализа мы выбрали 6 мес от момента начала терапии. Несмотря на тот факт, что зачастую первые патологические синкинезии при НЛН возникают через 3–4 мес от дебюта заболевания, в большинстве клинических рекомендаций указывается на целесообразность оценки их наличия и выраженности лишь по прошествии 6 мес наблюдения [29]. Согласно анализу результатов тестирования по опроснику SAQ, значимых межгрупповых различий через полгода от начала исследования зафиксировано не было. Различий не было и в отношении количества больных, которым была рекомендована ботулинотерапия, — их число было сопоставимо как в основной, так и в контрольной группе. Таким образом, можно сделать вывод о том, что своевременная антихолинэстеразная терапия не оказывает значимого влияния на риск развития патологических синкинезий у пациентов с НЛН. Более важными должны быть другие факторы. После проведения глубокого статистического анализа было установлено, что наибольшее значение в прогнозировании риска возникновения патологических синкинезий у пациентов с параличом Белла имеет степень тяжести инициального поражения лицевого нерва, которое можно оценить клинически по шкале House—Brackmann в дебюте заболевания и через 1 мес, а также с помощью ЭНМГ. Определенное прогностическое значение имеет наличие болевого синдрома у пациентов с НЛН в первые дни заболевания (>75 мм по ВАШ), что, вероятно, также косвенно указывает на тяжесть поражения *n. facialis*.

Следует отметить, что в литературе среди факторов риска развития синкинезий при НЛН указываются возраст старше 60 лет [30], выраженное поражение лицевого нерва в дебюте заболевания по данным клинического обследо-

ния [31] и ЭНМГ [10], скорость восстановления функции *n. facialis* [30], а также мужской пол [32]. Относительно мужского пола как предиктора развития синкинезий предполагается, что женщины более ответственно относятся к процессу реабилитации при данной патологии, поскольку уделяют внешности больше внимания, что не может не отразиться на конечном результате терапии. Таким образом, результаты нашей работы в части, касающейся определения факторов риска развития патологических синкинезий, не сильно отличаются от результатов исследований, проведенных ранее.

Заключение. Течение идиопатической НЛН имеет благоприятный профиль восстановления функции лицевого нерва в ближайшей перспективе у большинства пациентов. Применение ипидакрина в комплексной терапии данной патологии позволяет значимо улучшить прогноз развития компенсаторно-восстановительных процессов в течение первых 6 мес от момента дебюта заболевания без увеличения риска формирования патологических синкинезий, предиктором появления которых служит изначальная тяжесть поражения ветвей лицевого нерва.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(549):4-30.
- Brandenburg NA, Annegers JF. Incidence and risk factors for Bell's palsy in Laredo, Texas: 1974–1982. *Neuroepidemiology.* 1993;12(6):313–25. doi: 10.1159/000110333
- Monini S, Lazzarino AI, Iacolucci C, et al. Epidemiology of Bell's palsy in an Italian Health District: incidence and case-control study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010 Aug;30(4):198.
- Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Nov;149(3 Suppl):S1-27. doi: 10.1177/0194599813505967
- Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, et al. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis.* 2000 Mar;30(3):529–33. doi: 10.1086/313721
- Berg T, Axelsson S, Engstrom M, et al. The course of pain in Bell's palsy: treatment with prednisolone and valacyclovir. *Otol Neurotol.* 2009 Sep;30(6):842–6. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181ab31c8
- Byrne PJ. Importance of facial expression in facial nerve rehabilitation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Aug;12(4):332–5. doi: 10.1097/01.moo.0000134829.61048.64
- Ishii L, Godoy A, Encarnacion CO, et al. Not just another face in the crowd: society's perceptions of facial paralysis. *Laryngoscope.* 2012 Mar;122(3):533–8. doi: 10.1002/lary.22481. Epub 2012 Jan 17.
- Savadi-Oskouei D, Abedi A, Sadeghi-Bazargani H. Independent role of hypertension in Bell's palsy: a case-control study. *Eur Neurol.* 2008;60(5):253–7. doi: 10.1159/000151701. Epub 2008 Aug 29.
- Sittel C, Stennert E. Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy. *Otol Neurotol.* 2001 Jan;22(1):100–4. doi: 10.1097/00129492-200101000-00019
- Ahmed A. When is facial paralysis Bell palsy? Current diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2005 May;72(5):398–401, 405. doi: 10.3949/ccjm.72.5.398
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1497н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва». Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8936-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1497n-ob-utverzhenii-standarta-spet-sializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-porazheniyah-litsevogo-nerva> [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1497н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 24, 2012 No. 1497n "On approval of the standard for specialized medical care for lesions of the facial nerve"]. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8936-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1497n-ob-utverzhenii-standarta-spet-sializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-porazheniyah-litsevogo-nerva> (In Russ.)].
- Engstrom M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valacyclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008 Nov;7(11):993–1000. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70221-7. Epub 2008 Oct 10.
- Батышева ТТ, Костенко ЕВ, Бойко АН. Комплексное лечение невралгии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004;6(4):199–202. [Batyshcheva TT, Kostenko EV, Bojko AN. Complex treatment of neuropathy of the facial nerve using Neuromidin and antioxidant therapy. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya.* 2004;6(4):199–202 (In Russ.)].
- Garro A, Nigrovic LE. Managing Peripheral Facial Palsy. *Ann Emerg Med.* 2018 May;71(5):618–24. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.039. Epub 2017 Oct 27.
- Van Landingham SW, Diels J, Lucarelli MJ. Physical therapy for facial nerve palsy: applications for the physician. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 Sep;29(5):469–75. doi: 10.1097/ICU.0000000000000503
- House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985 Apr;93(2):146–7. doi: 10.1177/019459988509300202
- Kahn JB, Gliklich RE, Boyev KP, et al. Validation of a patient-graded instrument for facial nerve paralysis: the FaCE scale. *Laryngoscope.* 2001 Mar;111(3):387–98. doi: 10.1097/00005537-200103000-00005
- Grosheva M, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. *Laryngoscope.* 2008 Mar;118(3):394–7. doi: 10.1097/MLG.0b013e31815d8e68
- Hsieh R, Wu C, Wang L, Lee W. Correlates of degree of nerve involvement in early Bell's palsy. *BMC Neurol.* 2009 Jun 7;9:22. doi: 10.1186/1471-2377-9-22
- Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain.* 1943;66:237–43.
- Mehta RP, Wernick-Robinson M, Hadlock TA. Validation of the Synkinesis Assessment Questionnaire. *Laryngoscope.* 2007 May;117(5):923–6. doi: 10.1097/MLG.0b013e3180412460
- Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova O. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (In Russ.)].
- Живолупов СА, Самарцев ИН. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(3):25–30.

- [Zhivolupov SA, Samartsev IN. Central mechanisms of therapeutic effectiveness of neuromidin in the treatment of peripheral nerve lesions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(3):25-30 (In Russ.)].
25. Adour K, Wingerd J, Doty HE. Prevalence of concurrent diabetes mellitus and idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *Diabetes*. 1975 May;24(5):449-51. doi: 10.2337/diab.24.5.449
26. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1598-607. doi: 10.1056/NEJMoa072006
27. Katusic SK, Beard CM, Wiederholt WC, et al. Incidence, clinical features, and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968–1982. *Ann Neurol*. 1986 Nov;20(5):622-7. doi: 10.1002/ana.410200511
28. Pitaro J, Waissbluth S, Daniel SJ. Do children with Bell's palsy benefit from steroid treatment? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jul;76(7):921-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.02.044. Epub 2012 Apr 13.
29. Japan Society of Facial Nerve Research. Committee on judgment of treatment outcome. Tentative proposal for treatment outcome criteria of peripheral facial nerve palsy. *Facial N Res Jpn*. 1995;15:227-30 (In Japan.).
30. Smith IM, Heath JP, Murray JA, Cull RE. Idiopathic facial (Bell's) palsy: a clinical survey of prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1988 Feb;13(1):17-23. doi: 10.1111/j.1365-2273.1988.tb00276.x
31. Hyden D, Sandstedt P, Odkvist LM. Prognosis in Bell's palsy based on symptoms, signs and laboratory data. *Acta Otolaryngol*. May-Jun 1982;93(5-6):407-14. doi: 10.3109/00016488209130898
32. Husseman J, Mehta RP. Management of synkinesis. *Facial Plast Surg*. 2008 May;24(2):242-9. doi: 10.1055/s-2008-1075840

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.11.2021/12.01.2022/16.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by LLC «Grindeks Rus». 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.

Самарцев И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Живолупов С.А. <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Пономарев В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4725-4580>

Маркова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-0992-3405>

Магомедов К.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1997-7503>

Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против

Кириянова Е.А., Табеева Г.Р.

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

Около 60% женщин отмечают менструально-ассоциированные приступы мигрени, которые характеризуются более высокой интенсивностью и длительностью, а также более выраженной резистентностью к лечению. Зачастую у данных пациенток профилактическое лечение с помощью препаратов для купирования менструальных приступов — нестероидных противовоспалительных средств и триптанов — затруднено вследствие высокого риска развития лекарственно-индуцированной головной боли. В связи с наличием гормонального триггера в виде перименструального снижения эстрогена длительное время изучается влияние гормональных контрацептивов на приступы мигрени. В статье обсуждаются результаты исследований, указывающие на успешное применение определенных схем гормональной терапии, особенно у пациенток с сопутствующей гинекологической патологией или у женщин, применяющих данные гормональные препараты в целях контрацепции.

Ключевые слова: менструально-ассоциированная мигрень; менструальная мигрень; мигрень без ауры; эстроген; гормональные контрацептивы.

Контакты: Екатерина Андреевна Кириянова; terraaeternita@mail.ru

Для ссылки: Кириянова ЕА, Табеева ГР. Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75

Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons

Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

About 60% of women report menstrual-associated migraine attacks, characterized by a higher intensity and duration and more pronounced treatment resistance. Often, preventive treatment with drugs aimed to relieve menstrual attacks — non-steroidal anti-inflammatory drugs and triptans — is difficult in these patients due to a high risk of medication-overuse headache. In addition, due to a hormonal trigger — a perimenstrual decrease in estrogen — the effect of hormonal contraceptives on migraine attacks has been studied for a long time. This article discusses the results of studies indicating the successful administration of specific hormone therapy regimens, especially in patients with concomitant gynecological pathology or in patients using these drugs for contraception.

Keywords: menstrual-associated migraine; menstrual migraine; migraine without aura; estrogen; hormonal contraceptives.

Contact: Ekaterina Andreevna Kiryanova; terraaeternita@mail.ru

For reference: Kiryanova EA, Tabeeva GR. Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75

Мигрень — частое хроническое заболевание, максимальная распространенность которого наблюдается у женщин репродуктивного возраста [1]. Дебют мигрени нередко отмечается во время пубертата, менархе; известно негативное влияние на симптомы мигрени изменений уровня эстрогена во время беременности, в послеродовом периоде, во время перименопаузы. Данные явления связывают с особенностями физиологии репродуктивной системы: во время пубертата происходит повышение уровней половых гормонов, во время менструального цикла — значительные колебания уровня эстрадиола с 10–100-кратным повышением и снижением, во время

беременности — 1000-кратное повышение, а затем снижение уровня эстрадиола, в перименопаузе отмечается нарушение регулярности менструального цикла и секреции половых гормонов с постепенным снижением репродуктивной функции [2–4]. При менструально-ассоциированной мигрени (МАМ) триггером приступов в перименструальном окне (2 дня до и 3 дня после начала менструации) является физиологическое снижение эстрогена в позднюю лютеиновую фазу менструального цикла. Флуктуации эндогенных яичниковых гормонов модулируют ноцицептивные и антиноцицептивные механизмы, участвующие в патогенезе мигрени, и приводят к нара-

танию и ослаблению симптомов во время гормонально-активных событий. Применение системных гормональных контрацептивов обеспечивает относительно низкий постоянный уровень циркулирующих гормонов (уровень эстрадиола около 25 пг/мл), поэтому их использование у женщин с мигренью, особенно при сопутствующей гинекологической патологии и наличии резистентных менструально-ассоциированных приступов, может рассматриваться как возможная стратегия лечения головной боли [5–9].

Влияние гормональных препаратов на течение мигрени

Назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может иметь различный эффект у женщин с мигренью: в 18–50% случаев наблюдается агgravация симптомов, в 3–35% — улучшение, у 39–65% пациенток изменения отсутствуют. Анализ назначения КОК при мигрени с аурой (МА) продемонстрировал ухудшение симптомов в большей степени (56,4%), нежели при мигрени без ауры (МБА; 25,3%). Более того, женщины могли отмечать появление ауры во время инициации терапии КОК [10].

Если головная боль появляется или ухудшается после инициации гормональной контрацепции, то обычно она быстро регрессирует. В рандомизированном контролируемом исследовании побочных эффектов приема КОК показано, что при появлении головной боли или мигрени в первом цикле их приема только в 1/3 случаев присутствует риск возникновения головной боли во втором цикле, в 1/10 — в третьем цикле. Согласно рекомендациям, необходимо переоценить метод гормональной контрацепции и прервать прием КОК у женщин с увеличением интенсивности/частоты приступов головной боли, после дебюта МА или при наличии немигренозной головной боли, которая персистирует >3 мес на фоне использования КОК [11]. Также описана головная боль, связанная с отменой эстрогенов, которая обычно появляется в первые 5 дней после отмены ежедневного использования экзогенного эстрадиола, которое продолжалось ≥3 нед.

Опубликовано много исследований, свидетельствующих о возможном урежении приступов мигрени на фоне приема гормональных контрацептивов [7]. Например, на базе крупнейшей клиники головной боли в Германии проведено ретроспективное когортное исследование оценки характеристик мигрени при использовании оральных контрацептивов женщинами репродуктивного возраста. В сравнении с пациентками, не использующими оральные контрацептивы, пациентки, принимающие их, были моложе ($27,4 \pm 7,0$ года против $32,8 \pm 7,9$ года; $p < 0,001$), чаще отмечали менструально-ассоциированное ухудшение приступов мигрени (52,3% против 42,4%; $p = 0,012$), имели меньшее количество дней с головной болью в месяц ($11,1 \pm 7,5$ против $12,3 \pm 8,8$; $p = 0,03$) и реже отмечали осмозобию (47,3% против 54,4%; $p = 0,033$). Значимых различий в отношении других характеристик головной боли между двумя группами не выявлено [12].

Особого внимания заслуживает исследование K. Dalton и соавт. [13] ($n = 886$), в котором участвовали женщины и девушки (возраст от 15 до 45 лет), распре-

ленные на три группы в зависимости от приема КОК (прием КОК в настоящее время; в анамнезе; отсутствие приема препарата). В течение 3 мес они вели дневник головной боли и заполняли опросники. Согласно результатам исследования, приступы мигрени обычно учащались и/или усиливались на фоне приема КОК при оценке пациенток, использующих их на момент исследования, в 34% случаев, а при ретроспективной оценке — в 60% случаев, причем при отмене КОК значительное улучшение отмечалось в 39% случаев. Во время первых 4 дней менструации 35% приступов мигрени отмечались у женщин, принимающих КОК, 32% — у женщин, принимавших КОК ранее, и 27% — у женщин, вовсе не использующих КОК. Значительное учащение приступов отмечено в середине цикла (на 13–14-й день) у пациенток, принимающих КОК, причем выявлены ассоциации с ухудшением течения мигрени на фоне данных препаратов и ассоциация с наличием более интенсивных приступов. Интересная особенность заключалась в том, что из 122 пациенток, в прошлом использовавших КОК и в течение всех 3 мес заполнивших дневники головной боли, 60% женщин, которые не отмечали ухудшения на фоне приема КОК, имели длительность менструального цикла 27–30 дней, в то время как среди отмечавших ухудшение при приеме КОК аналогичную длительность менструального цикла имели лишь 44% пациенток. Ухудшение мигрени при использовании КОК было ассоциировано с возрастом (особенно старше 30 лет), количеством родов, длиной менструального цикла, наличием менструальных атак, облегчением мигрени в поздний период беременности и дебютом во время беременности.

Учитывая приведенные данные, создается впечатление о значительных трудностях в преодолении бремени именно менструальных приступов мигрени, связанных с использованием по показаниям гормональных контрацептивов, тем более что чаще ухудшение течения МАМ отмечается на фоне гормональной контрацепции. Тем не менее в настоящее время имеются результаты успешной терапии, обусловленные определенными особенностями подбора режима дозирования гормональных препаратов.

Стратегии использования гормональной терапии при менструальной мигрени (преимущественно с сопутствующей гинекологической патологией) – результаты исследований

В настоящее время в мире увеличивается количество женщин, использующих гормональные контрацептивы, и количество предлагаемых вариантов гормональной терапии [14]. За последнее время накопился большой опыт их применения у пациентов с мигренью (преимущественно МБА), показаны особенности дозирования гормональных препаратов, способных влиять на урежение приступов, поэтому были разработаны и опубликованы в 2017 г. междисциплинарные рекомендации Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья, указывающие на возможность применения данной терапии при мигрени [7]. Например, за рубежом при менструальной мигрени при наличии показаний у молодых пациенток

используются формуляры низкодозированных контрацептивов с постепенным снижением уровня эстрогена, тогда как в нашей стране они только появляются на фармацевтическом рынке.

Ниже представлены данные перспективных исследований с разными вариантами гормональной терапии и различным ее влиянием на характеристики головной боли.

Пролонгированный режим дозирования КОК. В кросс-секционном исследовании A. L. Coffee и соавт. [15] участвовали 32 женщины с МАМ без ауры. Перед лечением пациентки наблюдались в течение двух циклов, причем некоторые из них принимали КОК с режимом дозирования 21/7. Во время пролонгированного режима дозирования КОК в течение 168 дней (этинилэстрадиол 30 мкг/сут в комбинации с левоноргестрелом 150 мкг/сут) пациентки были рандомизированы на две группы в зависимости от купирования приступа мигрени фроватриптаном или плацебо. Оказалось, что средний балл интенсивности головной боли по ВАШ на фоне длительного режима дозирования КОК снизился в сравнении с исходными данными ($1,29 \pm 0,10$ против $1,10 \pm 0,14$; $p=0,03$), причем без значимых различий в зависимости от приема КОК перед рандомизацией. Фроватриптан эффективнее, чем плацебо, влиял на интенсивность боли во время безгормонального интервала, но после отмены фроватриптана интенсивность боли достоверно усиливалась ($p>0,01$), несмотря на возобновление приема КОК.

КОК с укороченным безгормональным интервалом. В рандомизированном исследовании V. De Leo и соавт. [16], включавшем 60 женщин с истинной менструальной мигренью (ИММ) без ауры, режим этинилэстрадиола 20 мкг + дроспиренона 3 мг в течение 24 дней и 4 дней с применением плацебо (24/4) сравнивался с применением этинилэстрадиола 20 мкг + дроспиренона 3 мг в течение 21 дня и 7 дней плацебо (21/7) на протяжении 3 мес. Оба варианта терапии были ассоциированы с уменьшением интенсивности приступов и количества дней с мигренью по сравнению с исходными характеристиками приступов мигрени за 3 мес до начала терапии, но в более значительной степени улучшение наблюдалось в группе использования КОК в режиме 24/4.

В обсервационном исследовании R.E. Nappi и соавт. [17] (32 женщины с МАМ) пациентки были разделены на две группы в зависимости от анамнестического приема КОК: 1) женщины, никогда не использовавшие КОК; 2) женщины, использовавшие КОК, но прекратившие прием из-за утяжеления/учащения приступов мигрени минимум за 3 мес до включения в исследование. На фоне лечения комбинацией эстрадиола валерат + диенгест в режиме 26/2 количество дней с мигренью уменьшилось с $2,7 \pm 0,9$ до $2,2 \pm 0,7$ ($p<0,001$) к третьему циклу и до $2,0 \pm 0,7$ ($p<0,001$) к шестому циклу. Длительность головной боли уменьшилась с $44,7 \pm 13,5$ до $24,7 \pm 10,1$ ч ($p<0,001$) к третьему циклу и до $24,1 \pm 9,2$ ч ($p<0,001$) к шестому циклу. Количество часов с интенсивной мигренозной болью уменьшилось с $21,9 \pm 7,4$ до $15,4 \pm 4,9$ ($p<0,001$) к третьему циклу и до $15,0 \pm 5,0$ ($p<0,001$) к шестому циклу. Значительно уменьшилось употребление анальгетиков: с $4,7 \pm 1,1$ до $3,3 \pm 0,7$ таблетки ($p<0,001$) к третьему циклу и до $2,9 \pm 0,6$ к шестому циклу ($p<0,001$ при сравнении тре-

тьего цикла с шестым). Улучшение зафиксировано в обеих группах. Интересно, что длительность и интенсивность головной боли значимо коррелировали с количеством дней с дисменореей к третьему циклу ($r=0,89$; $p=0,000$ и $r=0,67$; $p=0,02$ соответственно) и к шестому циклу ($r=0,76$; $p=0,000$ и $r=0,62$; $p=0,04$ соответственно) у женщин без достижения полной ремиссии относительно боли внизу живота.

КОК с использованием перорального эстрогена во время безгормонального интервала. В исследовании 11 женщин с МБА, ассоциированной с менструацией, и с мигренью, ассоциированной с ежемесячной отменой КОК (переход на безгормональный интервал и начало маточного кровотечения), A.H. Calhoun и соавт. [18] изучали эффект этинилэстрадиола 20 мкг (с 1-го по 21-й день) в комбинации с конъюгированным лошадиным эстрогеном 0,9 мг (с 22-го по 28-й день). Авторы обнаружили 50% редукцию количества дней с головной болью, на 77,9% уменьшилась интенсивность головной боли на фоне 1 мес активной терапии.

КОК с использованием пластыря с эстрогеном во время безгормонального интервала. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании E.A. MacGregor и соавт. [19] у 14 женщин, принимающих КОК и страдающих мигренью, использовалось трансдермальное лечение с помощью 50 мг эстрадиола в виде пластыря в течение 24 ч во время безгормонального интервала приема КОК. Несмотря на хороший результат в виде снижения частоты и интенсивности головной боли, из 20 включенных в исследование женщин только 12 полностью завершили исследование и заполнили дневники головной боли, в связи с чем ожидается подтверждение полученных результатов на более крупной выборке.

Трансдермальные КОК. В проспективном обсервационном исследовании K.D. LaGuardia и соавт. [20], включавшем 239 женщин, при оценке эффективности применения пластыря, содержащего этинилэстрадиол 20 мкг + норэлгестромин 150 мкг / 24 ч, рассматривался циклический режим его применения (4 цикла, состоящих из трех еженедельных аппликаций пластыря и 1 нед без пластыря) в сравнении с длительным режимом дозирования (12 нед с аппликацией пластыря, 1 нед — перерыв, 3 нед аппликаций). Авторы обнаружили, что при обоих режимах аппликации среднее количество дней с мигренью в неделю во время терапии составляло 0,63, в то время как без терапии — 1,19 ($p<0,001$), значимо снизилась частота головной боли ($p=0,0002$); во время 1-недельного безгормонального интервала после длительного периода аппликации пластыря не обнаружилось учащения приступов мигрени до исходных значений (перед началом терапии).

Контрацептивы в виде вагинального кольца. В ретроспективном обсервационном исследовании A.H. Calhoun и соавт. [21] показан эффект применения вагинального кольца (этинилэстрадиол 15 мкг + этоноргестрел 0,120 мг) у 28 женщин, страдающих МАМ. Восемь женщин использовали данное лечение без перерывов, 15 — использовали в течение 12 нед кольцо и 1 нед 0,075 мг трансдермально пластырь с эстрадиолом, пять женщин отказались от терапии по ходу исследования. Авторы обнаружили, что среднее время наблюдения составило 7,8 мес, в течение которо-

го элиминация МАМ наблюдалась у 91,3% пациенток. Среди пяти пациенток, которые прекратили исследование, отмечались тошнота ($n=2$), трудности с правильным расположением кольца ($n=2$), отек лица и боль в животе ($n=1$). Несмотря на повышение сердечно-сосудистого риска у пациенток с МА на фоне приема КОК, связанных с этим риском событий не зарегистрировано, что, возможно, ассоциировано с малой выборкой и кратковременным периодом наблюдения.

Трансдермальный эстроген в виде геля. В. De Lignieres и соавт. [22] провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (20 женщин с менструальной мигренью), в котором активная терапия представляла собой использование геля с эстрадиолом 1,5 мг в течение 7 дней. Авторы указывают на уменьшение количества и интенсивности атак и частоты использования аспирина. Менструальные атаки зарегистрированы в 30,8% случаев при активной терапии и в 96,3% — на фоне терапии с применением плацебо ($p<0,01$). Одна пациентка после отмены геля с эстрадиолом отмечала приступы мигрени в течение 3 дней.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании L. Dennerstein и соавт. [23] (22 женщины с менструальной мигренью) использовался гель с эстрадиолом 1,5 мг в течение семи перименструальных дней. Авторы сообщили об отсутствии урежения приступов мигрени, случающихся на фоне терапии, но отметили уменьшение их интенсивности на фоне активной терапии ($t=2,67$; $p<0,05$), уменьшение использования обезболивающих препаратов за время терапии с применением геля, содержащего эстрадиол.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании E.A. MacGregor и соавт. [24] (37 женщин с ИММ или МАМ) при применении геля с эстрадиолом 1,5 мг в течение шести перименструальных дней обнаружено уменьшение количества дней с мигренью в среднем на 22%, уменьшение интенсивности атак ($p=0,03$) в сравнении с группой использующих плацебо. К сожалению, отмечалось учащение приступов мигрени в первые 5 дней после использования эстрадиола в сравнении с плацебо: отношение шансов (ОШ) 1,40; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,92 ($p=0,03$). Предположительно, мигрень, связанная с отменой геля, содержащего эстроген, обусловлена неадекватным дозированием, коротким интервалом воздействия, подавлением физиологического повышения эндогенных эстрогенов в фолликулярной фазе менструального цикла. В связи с этим планируется более длительное дозирование эстрогенов в фолликулярной фазе в последующих исследованиях.

Трансдермальный эстрадиол в виде пластыря. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования A. Almen-Christensson и соавт. [25] (38 женщин с ИММ), применение эстрадиола в виде трансдермального пластыря 100 мг / 24 ч за 7 дней до предполагаемой менструации в течение 2 нед в каждом из трех последовательных менструальных циклов не ассоциировано с уменьшением частоты мигренозных атак, уменьшением тяжести и интенсивности мигренозной боли.

В обсервационном проспективном исследовании M. Guidotti и соавт. [26] (38 женщин с менструальной миг-

ренью) оценивалось влияние трансдермального эстрадиола 25 мг в виде пластыря в сочетании с фроватриптаном и напроксеном натрия. Лечение начиналось за 2 дня до ожидаемой менструальной головной боли и продолжалось в течение 6 дней. В результате на фоне мини-профилактической терапии фроватриптаном отмечалось улучшение в виде урежения приступов мигрени и уменьшения их тяжести, в то время как во время применения эстрадиола не зарегистрирован положительный эффект.

A. Pradalier и соавт. [27] провели рандомизированное исследование, включавшее 24 женщин с менструальной мигренью, сравнивая эффективность трансдермального эстрадиола в дозах 25 и 100 мг / 24 ч (в виде пластыря) в течение 2 мес. Оказалось, что более высокая доза чаще ассоциирована с уменьшением количества мигренозных атак в сравнении с дозой 25 мг, менструальная мигрень отмечалась на фоне лечения с помощью пластыря с эстрадиолом 25 мг у 11 из 12 пациенток, в то время как на фоне терапии пластырем с эстрадиолом 100 мг — у 6 из 12 пациенток. Значимо чаще купирующую терапию приступов мигрени использовали пациентки на фоне низкодозной терапии эстрадиолом ($p<0,05$).

В рандомизированном исследовании V.G. Smite и соавт. [28] (20 женщин с ИММ) перименструальное 6-дневное применение 25 мг трансдермального эстрадиола в виде пластыря не обнаружило значимых изменений частоты, длительности и интенсивности мигренозных атак в сравнении с плацебо.

Подкожные импланты с эстрогеном и циклический прием прогестагенов. A. Magos и соавт. [29] проведено ретроспективное обсервационное исследование 24 женщин с менструальной мигренью с применением импланта, содержащего 100 мг эстрадиола, и 7-дневным назначением 5 мг/сут норэтистерона для индуцирования менструального кровотечения в качестве активной терапии. Среднее время терапии составило 2,5 года; 46% пациенток отметили полный регресс головной боли, 37,5% — значительное урежение приступов, только одна пациентка (4%) не отметила положительного эффекта данной терапии.

Сложности выбора гормональной терапии при МАМ

Главным препятствием для широкого использования гормональной терапии у пациенток с мигренью является значительное увеличение сердечно-сосудистого риска. Опубликованные обсервационные исследования показывают, что риск ишемического инсульта среди страдающих мигренью практически в 2 раза выше, чем у людей без мигрени. Многие результаты исследований случай-контроль обнаружили значимую ассоциацию между наличием мигрени, использованием гормональной контрацепции и ишемическим инсультом [30–37]. В американском популяционном исследовании по принципу случай-контроль на основе базы данных отобрано 25 887 случаев ишемического инсульта среди женщин в возрасте 15–49 лет за период 2006–2012 гг. При сравнении с женщинами, не страдающими мигренью и использующими комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), ОШ для ишемического инсульта среди женщин с МАМ, использующих КГК, составляло 1,8 (95% ДИ 1,1–2,9). При сравнении с женщинами, не страдающими мигренью и не пользующимися

КГК, ОШ для женщин с МБА, не использующих КГК, равнялось 2,2 (95% ДИ 1,9–2,7). Для женщин, страдающих МА, ОШ для ишемического инсульта без использования КГК составило 2,7 (95% ДИ 1,9–3,7) в сравнении с референсными данными, с использованием КГК – 6,1 (95% ДИ 3,1–12,1) в сравнении с женщинами без мигрени, принимающими КГК [30].

Эти особенности можно связать с тем фактом, что этинилэстрадиол индуцирует синтез факторов коагуляции, что приводит к дозозависимому увеличению риска венозной тромбоэмболии. Кроме того, оказалось, что прогестагены хоть и не влияют на увеличение риска тромбообразования, но могут потенцировать действие этинилэстрадиола: например, в 6 раз повышается риск тромбоэмболии при сочетании этинилэстрадиола с дезогестрелом, дроспиреноном или ципротерона ацетатом [38]. Многие результаты исследований, сопряженные с увеличением сердечно-сосудистого риска, оценивают влияние КОК, содержащих ≥ 50 мкг этинилэстрадиола [31, 33, 34]. В настоящее же время используются препараты с более низким дозированием этинилэстрадиола (10–20–30 мкг), но даже при использовании 10 мкг отмечен прокоагулянтный эффект [38]. В 2009 г. на мировом рынке появился КОК, содержащий эстрадиола валерат вместо этинилэстрадиола, и в настоящее время существует предположение, что у данного препарата прокоагулянтная активность несколько ниже [39]. Тем не менее, учитывая исходно увеличенный сердечно-сосудистый риск при МА, рекомендуется не использовать в данных случаях любые КГК, содержащие этинилэстрадиол и эстроген, в частности КОК [40].

При менструальной мигрени, как правило, пациенток беспокоят приступы МБА. Тем не менее, учитывая возможность наличия приступов с аурой вне перименструального окна, обязательным является подробный анализ всех имеющихся приступов мигрени у пациентки. Согласно существующим рекомендациям, при рассмотрении благоприятного эффекта гормональной терапии с помощью КОК на течение МБА и сопутствующей гинекологической патологии в целях контрацепции необходимо оценивать сердечно-сосудистый риск (курение, артериальная гипертензия, ожирение, диабет, дислипидемия, тромбофилия, наследственность), особенно у тех, чей возраст старше 35 лет.

При выявлении вышеуказанных факторов или при наличии мигренозной ауры следует отдать предпочтение негормональной контрацепции или контрацептивным препаратам, содержащим только прогестаген, который не потенцирует риск сердечно-сосудистых событий и аналогичным образом способен уменьшать количество мигренозных атак. В целом, абсолютный риск, ассоциированный с приемом гормональных контрацептивов, довольно низкий в группе женщин молодого возраста без дополнительных факторов риска и в большей степени зависит от дозирования эстрогена [40, 41].

В соответствии с результатами представленных исследований, аменорея, индуцированная длительным дозированием КОК без таблеток-плацебо в нескольких циклах, в значительной степени снижает бремя менструальной мигрени [42]. Также показано благоприятное влияние индивидуального дозирования оральных контрацептивов с укороченным безгормональным интервалом, комбинированным назначением препаратов или форм КОК, воспроизводящих плавное снижение уровня эстрогенов.

Если ежедневное использование 30–50 мкг этинилэстрадиола часто ухудшает течение МАМ, то дозирование 20 мкг этинилэстрадиола в течение 21 дня и далее 0,9 мг конъюгированного лошадиного эстрогена в течение 7 дней (что эквивалентно 10 мг синтетического этинилэстрадиола) может минимум до 50% уменьшить тяжесть менструально-ассоциированных приступов на фоне КОК. Следует заметить, что снижение уровня эстрадиола в позднюю лютеиновую фазу нормального менструального цикла эквивалентно прекращению приема 20 мкг этинилэстрадиола в КОК, что как раз может являться триггером МАМ. А снижение уровня эстрадиола, эквивалентное таковому при отмене 10 мкг этинилэстрадиола, способно благоприятно повлиять на МАМ. В связи с этим важны и величина, и скорость падения концентрации эстрогена, которые могут спровоцировать появление приступов в период перименструального окна.

Заключение

Таким образом, аргументами за использование гормональной терапии у пациентов с менструальной мигренью являются: 1) данные исследований, подтверждающих главную роль снижения уровня эстрогена в триггировании менструальных приступов мигрени; 2) при наличии менструальной экзацербации стандартная терапия часто бывает резистентной; 3) менструальная мигрень в основном является МБА, при которой ниже сердечно-сосудистый риск; 4) современное использование гормональных препаратов обеспечивает менее значительное увеличение сердечно-сосудистого риска во время их приема, а также возможно использование препаратов, вовсе не увеличивающих сердечно-сосудистый риск; 5) накопленный опыт применения гормональных контрацептивов свидетельствует в пользу уменьшения количества мигренозных атак при использовании индивидуального режима дозирования.

Аргументация против использования гормональной терапии КОК при менструальной мигрени, по сути, основывается на повышении индивидуального сердечно-сосудистого риска. Поэтому у женщин, имеющих приступы МА или МБА (с сопутствующими курением, артериальной гипертензией, ожирением, диабетом, дислипидемией, тромбофилией, отягощенной наследственностью), существуют противопоказания для использования КОК, поэтому в данном случае при необходимости подбора гормональной контрацепции предпочтение отдают препаратам, содержащим только прогестаген.

Несмотря на низкий уровень доказательности влияния приема экзогенных гормональных препаратов на течение мигрени [7, 40], существует необходимость их назначения в связи с сопутствующей гинекологической патологией либо с целью контрацепции или с резистентным течением менструальной мигрени, поэтому следует применять индивидуально подобранные схемы терапии, учитывая накопленный мировой опыт ведения данных пациенток, изложенный в виде рекомендаций консенсуса Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резолуция совета экспертов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):124-8. doi: 10.17116/jnevro201811861124 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Ways of optimizing the management of patients with migraine in Russia (resolution of the council of experts). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118(6):124-8. doi: 10.17116/jnevro201811861124 (In Russ.)].
2. Borsook D, Erpelding N, Lebel A. Sex and the migraine brain. *Neurobiol Dis*. 2014 Aug;68:200-14. doi: 10.1016/j.nbd.2014.03.008. Epub 2014 Mar 21.
3. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr*. 2015 Feb;20(1):48-59. doi: 10.1017/S1092852914000480. Epub 2014 Sep 29.
4. Карева ЕН, Олейникова ОМ, Панов ВО и др. Эстрогены и головной мозг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(2):48-59. [Kareva EN, Oleynikova OM, Panov VO, et al. Estrogens and brain. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(2):48-59 (In Russ.)].
5. Wilson H, Tashani O. Hormonal contraceptive pill effect on pain sensitivity response. *Int J Clin Exp Physiol*. 2016;3(4):166-9. doi: 10.4103/2348-8832.196894
6. Martelletti P, Guglielmetti M. Approaching the appropriate pharmacotherapy of menstrual migraine. *Expert Rev Neurother*. 2020 Jan;20(1):1-2. doi: 10.1080/14737175.2020.1693265. Epub 2019 Nov 18.
7. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018 Aug 31;19(1):76. doi: 10.1186/s10194-018-0896-5
8. Екушева ЕВ, Карпова МИ, Осипова ВВ. Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью: новый международный консенсус. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):11-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-11-15 [Ekusheva EV, Karpova MI, Osipova VV. Hormonal contraceptives and the risk of ischemic stroke in women with migraine: a new international consensus. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):11-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-11-15 (In Russ.)].
9. MacGregor EA. Migraine management during menstruation and menopause. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015 Aug;21(4 Headache):990-1003. doi: 10.1212/CON.0000000000000196
10. Nappi RE. Hormonally Related Headaches. In: Berga S, Genazzani A, Naftolin F, Petraglia F, eds. *Menstrual Cycle Related Disorders*. Switzerland: Springer; 2019. P. 93-100. doi: 10.1007/978-3-030-14358-9
11. O'Neal MA, Mittal LP, eds. *Neurology and Psychiatry of Women: A Guide to Gender-based Issues in Evaluation, Diagnosis, and Treatment*. Switzerland: Springer; 2019. doi: 10.1007/978-3-030-04245-5_4
12. Peng K-P, May A. Oral contraceptive use and its association with symptomatology in migraine patients. *Cephalal Rep*. 2019;2(5):1-6. doi: 10.1177/2515816319856007
13. Dalton K. Migraine and oral contraceptives. *Headache*. 1976 Jan;15(4):247-51. doi: 10.1111/j.1526-4610.1976.he1504247.x
14. McKenna R. Increasing use of long-acting contraception in primary care. *Primary Health Care*. 2018. doi: 10.7748/phc.2018.e1410
15. Coffee AL, Sulak PJ, Hill AJ, et al. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines. *J Women's Health (Larchmt)*. 2014 Apr;23(4):310-7. doi: 10.1089/jwh.2013.4485. Epub 2014 Jan 22.
16. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, et al. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):917-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089. Epub 2011 Aug 16.
17. Nappi RE, Terreno E, Sances G, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013 Sep;88(3):369-75. doi: 10.1016/j.contraception.2013.02.001. Epub 2013 Feb 28.
18. Calhoun AH. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. *South Med J*. 2004 Sep;97(9):819-22. doi: 10.1097/01.SMJ.0000129924.15619.D9
19. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002 Jan;28(1):27-31. doi: 10.1783/147118902101195974
20. LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, et al. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1875-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.048
21. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache*. 2012 Sep;52(8):1246-53. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02211.x. Epub 2012 Jul 12.
22. DeLignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Dec 13;293(6561):1540. doi: 10.1136/bmj.293.6561.1540
23. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, et al. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 1988 Jun;2(2):113-20. doi: 10.3109/09513598809023619
24. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2159-63. doi: 10.1212/01.wnl.0000249114.52802.55
25. Almen-Christensson A, Hammar M, Lindh-Astrand L, et al. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17- β -estradiol: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):498-500.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.089. Epub 2011 Jun 24.
26. Guidotti M, Mauri M, Barilla C, et al. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8(5):283-8. doi: 10.1007/s10194-007-0417-4. Epub 2007 Oct 23.
27. Pradalier A, Vincent D, Beaulieu P, et al. Correlation between estradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. In: Rose F, editor. *New advances in headache research*. London: Smith-Gordon; 1994. P. 129-32.
28. Smite VG, van der Meer YG, Pfeil JPJM, et al. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache*. 1994 Feb;34(2):103-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3402103.x
29. Magos A, Zilkha KJ, Studd JW. Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Nov;46(11):1044-6. doi: 10.1136/jnnp.46.11.1044
30. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):489.e1-489.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.019. Epub 2016 Dec 26.
31. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *BMJ*. 1999 Jan 2;318(7175):13-8. doi: 10.1136/bmj.318.7175.13

32. MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2438-45. doi: 10.1161/STROKEA-HA.107.488395. Epub 2007 Aug 9.
33. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995 Apr 1;310(6983):830-3. doi: 10.1136/bmj.310.6983.830
34. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA*. 1975 Feb 17;231(7):718-22. doi: 10.1001/jama.1975.03240190022010
35. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke*. 1998 Nov;29(11):2277-84. doi: 10.1161/01.str.29.11.2277
36. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Feb;102(2):153-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09070.x
37. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1805-11. doi: 10.1212/wnl.57.10.1805
38. Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? *Open Access J Contracept*. 2018 Nov 8;9:75-9. doi: 10.2147/OAJC.S179673
39. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016 Oct;94(4):328-39. doi: 10.1016/j.contraception.2016.06.010. Epub 2016 Jun 22.
40. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017 Oct 30;18(1):108. doi: 10.1186/s10194-017-0815-1. Erratum in: *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):81.
41. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012 Apr;13(3):177-89. doi: 10.1007/s10194-012-0424-y. Epub 2012 Feb 26.
42. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain*. 2014 May 17;15(1):30. doi: 10.1186/1129-2377-15-30

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.09.2021/30.10.2021/16.11.2021

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.

Кирьянова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Биологические основы агрессивного поведения

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

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

Настоящий научный обзор освещает результаты отечественных и зарубежных работ, направленных на изучение биологических аспектов нарушения контроля агрессивных импульсов. Анализируется роль серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и глутаматергической систем, а также нейроэндокринных механизмов в формировании проявлений агрессии. Обсуждается противоречивость современных представлений о нейрохимической природе агрессивного поведения. Обосновывается актуальность определения биологических маркеров общественной опасности. Рассматриваются вопросы психофармакотерапии агрессивного поведения.

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

Контакты: Оксана Анатольевна Макушкина; makushkina@serbsky.ru

Для ссылки: Макушкина ОА, Гурина ОИ, Голенкова ВА. Биологические основы агрессивного поведения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-76-81

Biological basis of aggressive behavior

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

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

This scientific review highlights the results of domestic and foreign studies aimed at researching the biological aspects of failure to control aggressive impulses. We analyze the role of serotonergic, dopaminergic, noradrenergic, glutamatergic systems, and neuroendocrine mechanisms in aggression manifestation. We discuss the inconsistency of modern concepts about the neurochemical nature of aggressive behavior. The relevance of evaluating the biomarkers of public danger is substantiated. Finally, questions of psychopharmacotherapy of aggressive behavior are reviewed.

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

Contact: Oksana Anatolevna Makushkina; makushkina@serbsky.ru

For reference: Makushkina OA, Gurina OI, Golenkova VA. Biological basis of aggressive behavior. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-76-81

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):76–81

Роль нейротрансмиттеров в агрессивном поведении Серотонинергическая система

Изучение нейрохимической основы проявлений агрессии у человека ведется на протяжении нескольких десятилетий. В 1979 г. G.L. Brown и соавт. [1] исследовали состояние биохимических процессов в головном мозге путем определения метаболитов биогенных аминов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) военнослужащих с пограничным РЛ, в анамнезе у которых отмечались проявления агрессивного, жестокого, импульсивного поведения и аутоагрессии. Авторами установлена отрицательная корреляция между концентрацией 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) — основного метаболита серотонина в ЦСЖ — и указанными анамнестическими сведениями, выдвинуто предположение, что низкий уровень серотонина во многом ответственен за развитие АП [1].

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

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

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

Выдвинуто предположение о наличии связи АП как непосредственно с изменением уровня серотонина, так и с активностью других компонентов серотониновой системы, к числу которых относится предшественник серотонина – триптофан [2]. Согласно проведенному F.A. Hagenbeek и соавт. [9] анализу, результаты исследований взаимосвязи между уровнем триптофана и АП остаются достаточно противоречивыми. К примеру, группа итальянских и канадских ученых определила низкие уровни триптофана в сыворотке крови заключенных, склонных к агрессии, предположив, что его доступность в мозге для синтеза серотонина уменьшается, вследствие чего активность серотонинергической системы снижается, обуславливая АП [10]. Авторы высказали мнение о том, что именно соотношение серотонина и триптофана в сыворотке крови может быть более достоверным прогностическим показателем. В ряде исследований установлена значимая положительная корреляция между уровнем триптофана и проявлениями агрессии у правонарушителей, совершивших преступления, связанные с насилием [11, 12]. При этом группой ученых из Чикаго не об-

наружено существенной связи между концентрациями серотонина, триптофана и нарушениями поведения у лиц с РЛ [6]. Анализ указанных исследований свидетельствует о влиянии на их результаты целого ряда параметров. К таковым, в частности, относятся: отсутствие единого подхода к выделению и оценке проявлений агрессии, различия в критериях отбора респондентов и изучаемых биологических сред; малая численность выборок обследованных лиц и, как следствие, сомнительная статистическая значимость результатов. Все это могло определить представленные несоответствия.

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

Дофаминергическая система

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

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

Норадренергическая система

Еще одним звеном катехоламиновой системы является норадреналин, который синтезируется из дофамина при участии дофаминдекарбоксилазы и β -гидроксилазы. Исследование S. Terbeck и соавт. [19] показало повышение концентрации норадреналина в ответ на стрессовые стимулы, в том числе громкий шум, воздействие электрическим током, экстремальными температурами, условия повышенной физической нагрузки. В одном из обзоров [20] было высказано предположение, что норадренергическая система

играет решающую роль в АП в качестве реакции на внешний стрессовый вызов. Также высказывалось мнение о том, что гиперактивность данной системы коррелирует с повышенным уровнем агрессии [13]. Большое количество работ по изучению роли норадреналина сосредоточены на анализе действия лекарственных средств, блокирующих β -адренорецепторы и оказывающих влияние на купирование различных проявлений агрессии [20]. Описано «двухфазное» влияние норадреналина на АП — от его усиления до снижения в зависимости от степени активации норадренергической системы [21].

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

Глутаматергическая и ГАМКергическая системы

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

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

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению роли глутамата в патофизиологических механизмах формирования психической патологии (шизофрении, аффективных, тревожных и аддиктивных расстройств), лишь в небольшом количестве исследований показано его влияние на возникновение АП [27]. Такого ро-

да информация получена преимущественно в результате доклинических исследований с использованием антагонистов NMDAR [24]. В частности, продемонстрировано, что низкие дозы антагонистов этих рецепторов, таких как дизоцилин и фенциклидин, а также другие фармакологические препараты, обладающие аналогичным действием, — кетамин и мемантин — могут усилить АП у лабораторных грызунов [24]. По данным Е. Соссаго и соавт. [27], стимуляция центральных рецепторов глутамата усиливает АП у низших млекопитающих.

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

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

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

Роль гормонов в агрессивном поведении

Изучение нейроэндокринных механизмов гетероагрессии преимущественно сосредоточено на оценке влияния на ее формирование ГГГС и ГГНС, в частности, таких гормонов, как тестостерон и кортизол. Участие тестостерона в регуляции поведения продемонстрировано в ряде работ, в которых установлена прямая корреляция между уровнем данного гормона и агрессивными проявлениями у разных категорий респондентов, включая подростков с поведенческими девиациями [31] и взрослых правонарушителей [32]. Обратная корреляция установлена у девочек-подростков [33].

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

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

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

с высоким уровнем тестостерона и низким — кортизола, либо высоким уровнем кортизола и низким — тестостерона. Имеются убедительные сведения о том, что тестостерон и кортизол оказывают влияние на социальную агрессию [39], однако значительная часть работ проведена на лабораторных животных.

Психофармакологические исследования

Актуальность рассмотренных в настоящем обзоре нейробиологических механизмов агрессии также определяется возможностью дальнейшего их применения в качестве мишеней терапевтического воздействия при подборе патогенетических стратегий лечения. Кроме того, биологические маркеры смогут служить показателями эффективности терапии, позволят прогнозировать ответ на лечение [37].

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

S.D. Lane и соавт. [40], проводившие исследования на группах психически больных с различными нозологиями (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, деменция, шизофрения), обнаружили, что рисперидон обладает антиагрессивным эффектом, объяснив это наличием у него мощного антагонистического действия в отношении дофаминовых рецепторов 2-го типа. Существуют также исследования, указывающие на специфические свойства клозапина, проявляющиеся преимущественно у лиц, страдающих расстройствами шизофренического спектра и резистентных к назначаемой терапии [41]. При этом было отмечено, что эффект препарата не зависел от редукции психотической симптоматики и был устойчив во времени. Авторы считают, что антиагрессивное действие клозапина объясняется снижением импульсивности вследствие его высокого аффинитета к серотониновым рецепторам [41]. Сходные результаты, но в меньшем числе работ, сообщались для кветиапина, оланзапина [42].

В ряде публикаций указывалось на положительные эффекты использования лития при лечении агрессии, что объясняется его влиянием на серотониновую и норадренергическую системы, в частности, за счет увеличения синтеза серотонина и уменьшения высвобождения норадреналина [40]. По результатам двойного слепого контролируемого исследования сообщается, что литий значимо снижал агрессию у лиц с психическими расстройствами по сравнению с группой получавших плацебо [40].

Имеются ограниченные данные о положительных результатах применения в качестве эффективных средств для лечения агрессии препаратов из группы антиконвульсан-

тов, среди которых вальпроевая кислота, окскарбазепин, габапентин, топирамат, тиагабин, что, как предполагается, связано с их активирующим действием по отношению к ГАМКергической системе [40].

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

В настоящее время активно ведется поиск лекарственных средств, обладающих специфическим антиагрессивным действием. Одной из значительных проблем, характерных для большинства фармакологических исследований, является то, что лекарственные препараты, используемые для лечения проявлений агрессии, часто не обладают рецепторной специфичностью, что затрудняет интерпретацию данных с точки зрения взаимосвязи конкретных рецепторных нейротрансмиттерных систем с проявлениями АП [42].

Заключение

Правомерной представляется необходимость применения многоаспектного подхода при изучении нейробиологической природы проявлений агрессии, поскольку в их основе могут лежать не нарушения в одной конкретной системе, но дисбаланс и сложные взаимоотношения между ними [43].

С учетом актуальности и социального значения данной научной тематики сотрудниками «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России инициирована работа по поиску маркеров АП у этой категории лиц. Имеющиеся в настоящее время предварительные результаты продемонстрировали значимую корреляцию между показателями серотонинергической, дофаминергической систем и гетероагрессивным поведением [44], что является перспективным в части объективизации оценки потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами, разработки эффективных стратегий ее предупреждения и требует дальнейшего научного анализа с увеличением численности контингента обследованных лиц.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, et al. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1979 Oct;1(2):131-9. doi: 10.1016/0165-1781(79)90053-2
- Duke AA, Begue L, Bell R, Eisenlohr-Moul T. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2013 Sep;139(5):1148-72. doi: 10.1037/a0031544. Epub 2013 Feb 4.
- Moller SE, Mortensen EL, Breum L, et al. Aggression and personality: association with amino acids and monoamine metabolites. *Psychol Med.* 1996 Mar;26(2):323-31. doi: 10.1017/s0033291700034711
- Prochazka H, Agren H. Self-rated aggression and cerebral monoaminergic turnover. Sex differences in patients with persistent depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003 Aug;253(4):185-92. doi: 10.1007/s00406-003-0423-8
- Коган БМ, Дроздов АЗ. Патогенетические механизмы развития депрессивных расстройств. *Системная психологи и социология.* 2013;(7):46-50. [Kogan BM, Drozdov AZ. Pathogenetic mechanisms in the development of depressive disorders. *Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya.* 2013;(7):46-50 (In Russ.).]
- Coccaro EF, Lee R. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid: reciprocal relationships with impulsive aggression in human subjects. *J Neural Transm (Vienna).* 2010 Feb;117(2):241-8. doi: 10.1007/s00702-009-0359-x
- Soderstrom H, Blennow K, Manhem A, Forsman A. CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108(7):869-78. doi: 10.1007/s007020170036
- Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, et al. Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectr.* 2015 Jun;20(3):295-302. doi: 10.1017/S1092852915000310
- Hagenbeek FA, Kluft C, Hankemeier T, et al. Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016 Jul;171(5):719-32. doi: 10.1002/ajmg.b.32435. Epub 2016 Feb 23.
- Comai S, Bertazzo A, Vachon J, et al. Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016 Oct 3;70:8-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.04.012. Epub 2016 Apr 23.
- Tiihonen J, Virkkunen M, Rasanen P, et al. Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Oct;157(4):395-400. doi: 10.1007/s002130100842
- Soderstrom H, Blennow K, Forsman A, et al. A controlled study of tryptophan and cortisol in violent offenders. *J Neural Transm (Vienna).* 2004 Dec;111(12):1605-10. doi: 10.1007/s00702-004-0219-7
- Manchia M, Comai S, Pinna M, et al. Biomarkers in aggression. *Adv Clin Chem.* 2019;93:169-237. doi: 10.1016/bs.acc.2019.07.004. Epub 2019 Sep 11.
- Narvaez R, Martins de Almeida RM. Aggressive behavior and three neurotransmitters: dopamine, GABA, and serotonin – A review of the last 10 years. *Psychol Neurosci.* 2014 Jun;7(4):601-7. doi: 10.3922/j.psns.2014.4.20
- Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr.* 2015 Jun;20(3):254-79. doi: 10.1017/S109285291500019X. Epub 2015 May 4.
- Giotakos O, Markianos M, Vaidakis N, et al. Aggression, impulsivity, plasma sex hormones, and biogenic amine turnover in a forensic population of rapists. *J Sex Marital Ther.* May-Jun 2003;29(3):215-25. doi: 10.1080/00926230390155113
- Ramirez-Bermudez J, Perez-Neri I, Montes S, et al. Imbalance between nitric oxide and dopamine may underlie aggression in acute neurological patients. *Neurochem Res.* 2010 Oct;35(10):1659-65. doi: 10.1007/s11064-010-0227-y. Epub 2010 Aug 1.
- Daderman AM, Lidberg L. Relapse in violent crime in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites (5-HIAA, HVA and HMPG) in male forensic psychiatric patients convicted of murder: a 16-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;(412):71-4. doi: 10.1034/j.1600-0447.106.s412.16.x
- Terbeck S, Savulescu J, Chesterman LP, Cowen PJ. Noradrenaline effects on social behavior, intergroup relations, and moral decisions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Jul;66:54-60. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.031. Epub 2016 Apr 25.
- Comai S, Tau M, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part I: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Feb;32(1):83-94. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f8770
- Cheng J, Xiong Z, Duffney LJ, et al. Methylphenidate exerts dose-dependent effects on glutamate receptors and behaviors. *Biol Psychiatry.* 2014 Dec 15;76(12):953-62. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.003. Epub 2014 Apr 12.
- Coccaro EF, Lee R, McCloskey M. Norepinephrine Function in Personality Disorder: Plasma Free MHPG Correlates Inversely with Life History of Aggression. *CNS Spectr.* 2003 Oct;8(10):731-6. doi: 10.1017/s1092852900019106

23. Chichinadze KN, Domianidze TR, Matitaishvili TT, et al. Possible relation of plasma testosterone level to aggressive behavior of male prisoners. *Bull Exp Biol Med*. 2010 Jul;149(1):7-9. doi: 10.1007/s10517-010-0861-z
24. Miczek KA, DeBold JF, Gobrogge K, et al. The Role of Neurotransmitters in Violence and Aggression. In: Sturmey P, editor. *The Wiley Handbook of Violence and Aggression*. New York; 2017. P. 1-13. doi: 10.1002/9781119057574.whbva019
25. Gulsun M, Oznur T, Aydemir E, et al. Possible relationship between amino acids, aggression and psychopathy. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(2):91-100. doi: 10.3109/13651501.2016.1144771. Epub 2016 Mar 16.
26. Кибитов АО, Кузнецова МН. Молекулярные механизмы алкогольной зависимости: роль глутаматных рецепторов мозга. *Вопросы наркологии*. 2019;5(176):58-98. doi: 10.47877/0234-0623_2019_5_58 [Kibitov AO, Kuznetsova MN. Molecular mechanism of alcohol addiction: the role of glutamate receptors of the brain. *Voprosy narkologii*. 2019;5(176):58-98. doi: 10.47877/0234-0623_2019_5_58 (In Russ.)].
27. Coccaro EF, Lee R, Vezina P. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2013 Sep;47(9):1247-53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.001. Epub 2013 Jun 18.
28. Bjork JM, Moeller FG, Kramer GL, et al. GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2001 Mar 25;101(2):131-6. doi: 10.1016/s0165-1781(01)00220-7
29. Lee R, Petty F, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid GABA concentration: relationship with impulsivity and history of suicidal behavior, but not aggression, in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):353-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.004. Epub 2008 May 19.
30. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABA receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav*. 2003 Sep;44(3):242-57. doi: 10.1016/j.yhbeh.2003.04.002
31. Yu YZ, Shi JX. Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomed Environ Sci*. 2009 Feb;22(1):44-9. doi: 10.1016/S0895-3988(09)60021-0
32. Horn M, Potvin S, Allaire JF, et al. Male inmate profiles and their biological correlates. *Can J Psychiatry*. 2014 Aug;59(8):441-9. doi: 10.1177/070674371405900807
33. Pajer K, Tabbah R, Gardner W, et al. Adrenal androgen and gonadal hormone levels in adolescent girls with conduct disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Nov;31(10):1245-56. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.09.005
34. Maras A, Laucht M, Gerdes D, et al. Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Oct;28(7):932-40. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00119-1
35. Dmitrieva TN, Oades RD, Hauffa BP, Eggers C. Dehydroepiandrosterone sulphate and corticotropin levels are high in young male patients with conduct disorder: comparisons for growth factors, thyroid and gonadal hormones. *Neuropsychobiology*. 2001;43(3):134-40. doi: 10.1159/000054881
36. Archer J, Graham-Kevan N, Davies M. Testosterone and aggression: A reanalysis of Book, Starzyk, and Quinsey's (2001) study. *Aggress Violent Behav*. 2005 Feb;10(2):241-61. doi: 10.1016/j.avb.2004.01.001
37. Узбеков МГ, Максимова НМ, Бриллиантова ВВ и др. К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):5-14. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14 [Uzbekov MG, Maksimova NM, Brilliantova VV, et al. On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurological diseases. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2018;2(99):5-14. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14 (In Russ.)].
38. Terburg D, Morgan B, van Honk J. The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *Int J Law Psychiatry*. Jul-Aug 2009;32(4):216-23. doi: 10.1016/j.ijlp.2009.04.008. Epub 2009 May 15.
39. Montoya ER, Terburg D, Bos PA, van Honk J. Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motiv Emot*. 2012 Mar;36(1):65-73. doi: 10.1007/s11031-011-9264-3. Epub 2011 Nov 25.
40. Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin*. 2011 Feb;29(1):49-64, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.006
41. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Oct;15(9):1351-71. doi: 10.1017/S146114571100201X. Epub 2012 Feb 20.
42. Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS. The neurobiological bases for development of pharmacological treatments of aggressive disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2007;5(2):135-47. doi: 10.2174/157015907780866929
43. Trifu SC, Tudor A, Radulescu I. Aggressive behavior in psychiatric patients in relation to hormonal imbalance (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Oct;20(4):3483-7. doi: 10.3892/etm.2020.8974. Epub 2020 Jul 7.
44. Макушкина ОА, Гурина ОИ, Вяткина АИ. Изучение уровня серотонина, дофамина и показателей гормонального профиля у лиц с психическими расстройствами с агрессивным противоправным поведением. *Российский психиатрический журнал*. 2020;(2):46-54. doi: 10.24411/1560-957X-2020-10206 [Makushkina OA, Gurina OI, Vyatkina AI. Study of serotonin, dopamine and hormone profile indicators in individuals with mental disorders with aggressive illegal behavior. *Rossiyskiy psikiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2020;(2):46-54. doi: 10.24411/1560-957X-2020-10206 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.10.2021/12.11.2021/15.11.2021

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.

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

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

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

Влияние антидепрессантов разных классов на регуляцию процессов сна и бодрствования при депрессии

Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю., Ломиашвили Л.М.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

Проблемы со сном широко распространены среди пациентов, страдающих психическими расстройствами. Нарушения сна, прежде всего инсомния, особенно часто встречаются при депрессии. Пациенты с депрессией предъявляют разнообразные жалобы на расстройства сна, которые часто подтверждаются при полисомнографическом исследовании. Большинство антидепрессантов ухудшают сон, поэтому препараты, способствующие его восстановлению, представляют особую ценность для клинической практики. Агомелатин (вальдоксан) обладает способностью быстро улучшать ночной сон у пациентов с депрессией, что проявляется в облегчении засыпания, увеличении общей продолжительности сна, длительности быстрого (REM) и медленного (SWS) сна, а также улучшении дневного функционирования.

Ключевые слова: депрессия; расстройства сна; антидепрессанты; агомелатин.

Контакты: Григорий Михайлович Усов; usovgm@list.ru

Для ссылки: Усов ГМ, Коломыцев ДЮ, Ломиашвили ЛМ. Влияние антидепрессантов разных классов на регуляцию процессов сна и бодрствования при депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):82–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-82-88

Impact of different classes of antidepressants on sleep and wakefulness regulation in depression

Usov G.M., Kolomytsev D.Yu., Lomiashvili L.M.

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk
12, Lenin St., Omsk 644099, Russia

Sleep disturbances are common in patients with mental disorders. Sleep disturbances, in particular insomnia, are widespread in depression. Depressed patients have a lot of sleep complaints that are often confirmed by polysomnography. Most antidepressants impair sleep, so drugs that help to restore sleep are of particular value in clinical practice. Agomelatine (valdoxan) rapidly improves sleep in depressed patients by making it easier to fall asleep, increasing total sleep time, duration of rapid eye movement (REM), and slow-wave sleep (SWS), and improving functioning during the day.

Keywords: depression; sleep disorders; antidepressants; agomelatine.

Contact: Grigoriy Mikhaylovich Usov; usovgm@list.ru

For reference: Usov GM, Kolomytsev DYU, Lomiashvili LM. Impact of different classes of antidepressants on sleep and wakefulness regulation in depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):82–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-82-88

Расстройства сна формально относятся к психическим и поведенческим расстройствам и включены в две основные психиатрические классификации: Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) и раздел F Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [1, 2]. Однако диссомнические нарушения встречаются в практике врача любой специальности. S. Wilson и D. Nutt [3] указывают, что «до 40% всех пациентов, обращающихся к врачам первичного звена, имеют те или иные нарушения сна, а в психиатрической практике этот показатель растет; почти у каждого пациента, страдающего депрессией, наблюдаются расстройства сна разной интенсивности» [3].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):82–88

Проблемы со сном относятся к числу типичных клинических проявлений многих психических расстройств, при этом инсомния является наиболее частым нарушением [4, 5]. При мании и депрессии инсомния практически всегда наблюдается в развернутой стадии заболевания, а также часто встречается на этапе продрома, являясь важным предвестником надвигающегося обострения [6–8]. Помимо инсомнии, при психических расстройствах отмечается повышенная частота парасомний, расстройств циркадианного ритма и гиперсомнии. Например, наличие циркадианной дизритмии при шизофрении и деменции значительно снижает реабилитационный потенциал больных [9–13]. В связи с этим вопросы о продолжительности и качестве сна должны быть обязательной частью оценки психического состояния пациента.

Расстройства сна при депрессии

В соответствии с МКБ-10 диагноз депрессивного эпизода устанавливается на основании трех основных и семи дополнительных критериев [2]. Наличие у пациента определенного количества этих критериев позволяет верифицировать факт наличия диагностически значимой депрессии, а также оценить тяжесть текущего эпизода расстройства настроения. Среди десяти указанных критериев только один дополнительный определенно связан с нарушениями цикла сна и бодрствования: «расстройства сна» без каких-либо дополнительных уточнений. Кроме того, МКБ-10 позволяет диагностировать наличие или отсутствие соматического синдрома в рамках депрессивного эпизода легкой или средней степени тяжести. Он верифицируется при наличии как минимум четырех из восьми соматических симптомов, два из которых относятся к типичным для депрессии расстройствам регуляции ритма сна и бодрствования: пробуждение по утрам на 2 ч и более раньше обычного времени, а также усиление тяжести депрессии по утрам. Таким образом, можно утверждать, что расстройства сна не играют значительной роли в современной модели диагностики депрессии.

Несмотря на то что расстройства сна отводится весьма скромная роль в диагностике депрессий, в реальной клинической практике диссомнические нарушения служат одними из наиболее частых ее проявлений. Инсомния часто является самостоятельной причиной, по которой пациенты с депрессией обращаются за помощью, а улучшение сна обычно способствует повышению приверженности антидепрессивной терапии [14–16]. До 80% пациентов с депрессией жалуются как минимум на одно из следующих нарушений сна: затрудненное засыпание, фрагментированный сон (ночные пробуждения), беспокоящие сновидения, ранние пробуждения, сокращение продолжительности сна, отсутствие чувства отдыха после сна с повышенной сонливостью и утомляемостью в дневное время [17, 18]. У незначительной части пациентов (5–10%)

продолжительность сна при депрессии увеличивается [19, 20], что характерно для атипичной и биполярной депрессии [21, 22].

Объективные данные однозначно указывают на наличие типичных нарушений архитектуры сна при депрессии. Наряду с повышением уровня кортизола в ранние утренние часы эти изменения являются наиболее характерными биологическими маркерами депрессии. Именно поэтому полисомнографические изменения при аффективных расстройствах на протяжении многих лет активно изучаются как потенциальные индикаторы ответа на лечение и начинающегося обострения. Расстройства сна при депрессии имеют прогностическое значение, так как существуют убедительные доказательства меньшей эффективности психотерапии у пациентов с изменениями на полисомнограмме [23, 24]. Точной корреляции между жалобами пациентов на расстройства сна и объективными сомнографическими проявлениями, как правило, не наблюдается, поэтому при оценке состояния пациента в клинической практике необходимо использовать оба этих подхода [25].

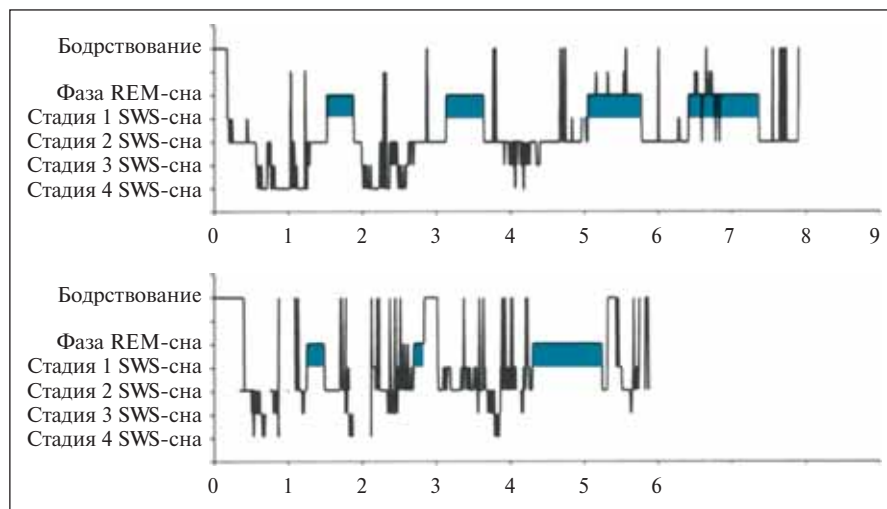
В 1981 г. D. Kupfer выделил четыре основных полисомнографических признака депрессии [26]:

- сокращение латентного периода фазы быстрого движения (rapid eye movement, REM) сна до менее чем 60 мин (у здоровых людей время от момента засыпания до начала первой фазы быстрого сна составляет около 80 мин);
- сокращение общей продолжительности медленно-волнового (slow-wave sleep, SWS) сна, особенно его III стадии (дельта-сон);
- увеличение продолжительности REM-фазы и частоты движения глаз, особенно в первый цикл сна;
- прерывистость сна (частые пробуждения) и меньшая его эффективность: отмечается большое количество ночных пробуждений, а также полное пробуждение ото сна раньше, чем обычно (см. рисунок).

Влияние антидепрессантов на сон

Регуляция цикла «сон — бодрствование» осуществляется широким спектром нейротрансмиттеров и мозговых рецепторов. Любые лекарственные средства, воздействующие на эти системы, будут оказывать влияние на сон. Гипнотические свойства существующих снотворных препаратов определяются их агонизмом к ГАМК-А-рецепторам и мелатониновым MT₁- и MT₂-рецепторам либо антагонизмом к H₁-гистаминовым, 5HT_{2A}-серотониновым, M₁-холинергическим, OX₁- и OX₂-орексиновым, а также NK₁-тахикининовым рецепторам [3, 27, 28].

Большинство антидепрессантов обладают выраженным влиянием на архитектуру сна, особенно на REM-сон, поскольку их основные и вторичные фармакологические



Полисомнографическая картина сна у здорового человека (вверху) и при депрессии (внизу) [3]
Polysomnography of sleep pattern in a healthy person (above) and in depression (below) [3]

свойства реализуются посредством влияния на нейромедиаторные системы. Некоторые антидепрессанты также вызывают дневную сонливость. Оба этих эффекта выражены в одинаковой степени и у больных депрессией, и у здоровых добровольцев, т. е. являются маркерами прямого фармакологического действия препаратов. Однако антидепрессанты также влияют на медленный сон и на субъективное восприятие качества сна, которое более выражено у больных депрессией, поскольку отражает терапевтическое действие препаратов. Эффекты антидепрессантов на сон реализуются через их влияние на нейромедиаторные системы мозга, прежде всего за счет увеличения синаптической концентрации моноаминов. Наибольшее число применяемых сегодня антидепрессантов обладают способностью блокировать обратный захват серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — СИОЗС) или серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты — ТЦА и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — СИОЗСН). Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) также повышают уровень серотонина и норадреналина, подавляя процесс их разрушения данным ферментом. Некоторые антидепрессанты (миансерин, миртазапин) блокируют ауторецепторы, ответственные за поддержание уровня моноаминов в синаптической щели по механизму отрицательной обратной связи, подавление которой сопровождается усилением высвобождения норадреналина и серотонина из пресинаптической терминали. Многие антидепрессанты также обладают дополнительным действием (обычно — блокирующим) на другие рецепторы: М-холинергические, α_1 - и α_2 -адренергические, H_1 -гистаминовые и серотониновые, — которое также может оказывать влияние на регуляцию процессов сна и бодрствования [27–29].

СИОЗС оказывают существенное влияние как на быстроволновой, так и на медленноволновой сон. Выделяют два основных эффекта СИОЗС на быстрый сон: сокращение общей продолжительности REM-сна в течение ночи и удлинение периода времени до наступления первой фазы быстрого сна. Оба этих эффекта принято обозначать общим термином «REM-супрессия», она свойственна всем СИОЗС и в наибольшей степени выражена в начале терапии. По мере увеличения длительности курса терапии продолжительность REM-сна несколько увеличивается, тогда как период до наступления первой фазы REM-сна остается удлиненным на протяжении всего времени приема антидепрессанта. REM-супрессия, вызванная СИОЗС, объясняется увеличением синаптической концентрации серотонина, приводящей к чрезмерной стимуляции серотониновых 5HT₁-рецепторов, расположенных в регионах ствола головного мозга, ответственных за инициацию REM-сна. Изменения медленного сна и поддержание непрерывности сна на фоне терапии СИОЗС также выражены в одинаковой степени у больных депрессией и здоровых лиц. Они проявляются увеличением продолжительности поверхностного сна (1-я и 2-я стадии SWS-сна) и частыми ночными пробуждениями. Фрагментация сна, обусловленная активацией 5HT_{2A}-рецепторов, может быть серьезной проблемой для пациентов, требующей дополнительного назначения снотворных с целью уменьшения выраженности лекарственной инсомнии

[29–31]. Положительное влияние некоторых СИОЗС на сон с первых дней терапии может быть объяснено их значимыми вторичными фармакологическими свойствами, например седативным действием [32] или способностью блокировать биodeградацию мелатонина [33].

Влияние ТЦА на REM-сон подобно таковому СИОЗС. Кломипрамин и имипрамин, являясь мощными блокаторами обратного захвата серотонина, вызывают наиболее выраженную REM-супрессию, в то время как тримипрамин практически не оказывает данного эффекта, поскольку является слабым блокатором реаптейка. ТЦА также различаются между собой по влиянию на засыпание, поддержание непрерывности сна и медленноволновой сон. Кломипрамин, дезипрамин и имипрамин ухудшают сон в первые дни терапии, увеличивая количество ночных пробуждений, однако через несколько недель данный эффект исчезает у больных депрессией, но сохраняется у здоровых добровольцев. Амитриптилин и дотепин, напротив, быстро улучшают сон у здоровых людей, но не у больных депрессией. Тримипрамин обладает выраженной способностью облегчать засыпание, повышать эффективность сна и увеличивать его продолжительность и у больных, и у здоровых. Медленный сон активизируется после назначения большинства ТЦА, но подавляется кломипрамином и имипрамином. Не оказывают влияния на медленный сон у пациентов с депрессией дезипрамин, нортриптилин и амитриптилин. Различное влияние на сон препаратов данного класса объясняется их различиями в степени блокады обратного захвата моноаминов, а также наличием или отсутствием вторичных фармакологических свойств (блокада α_1 -адренорецепторов, H_1 -гистаминовых рецепторов, 5HT_{2A}-серотониновых рецепторов и др.) [29–31].

Большинство других антидепрессантов также подавляют REM-сон и SWS-сон. Помимо СИОЗС и некоторых ТЦА, данные свойства демонстрируют необратимые и обратимые ИМАО, СИОЗСН. Таким образом, в большинстве случаев назначение антидепрессанта не улучшает сон у больного депрессией, а усугубляет имеющиеся инсомнические нарушения. Однако по мере развития антидепрессивного эффекта и уменьшения тяжести депрессии происходит постепенная нормализация сна, т. е. на смену ранним фармакологическим эффектам препарата приходит его терапевтическая эффективность. Вследствие этого при купирующей терапии депрессии потребность в дополнительном назначении гипнотиков максимальна в начале приема антидепрессанта, после чего она снижается [3, 29–31].

Несмотря на общие закономерности влияния антидепрессантов на сон, существуют препараты данного класса, которые не оказывают на него существенного влияния. Например, ребоксетин — блокатор обратного захвата норадреналина, дополнительно обладающий непрямым действием на серотониновую передачу. Он в значительно меньшей степени, чем ТЦА и СИОЗС, подавляет REM-сон и не оказывает значимого действия на продолжительность сна. Бупропион обладает способностью блокировать обратный захват дофамина и норадреналина. Препараты, усиливающие дофаминовую трансмиссию, не оказывают влияния на REM-сон, что отмечается и у бупропиона. Тианептин является стимулятором обратного захвата серото-

нина, т. е. не повышает его уровень в синаптической щели и не вызывает чрезмерной стимуляции постсинаптических серотониновых рецепторов, ответственных за подавление быстрого и медленного сна [3, 29–31]. Вортиоксетин компенсирует повышение уровня серотонина, вызванное блокадой его обратного захвата, антагонизмом к серотониновым рецепторам [34].

Наибольший интерес для практикующих врачей представляют антидепрессанты, оказывающие положительное влияние на сон, т. е. способствующие облегчению засыпания, поддержанию непрерывности сна и восстановлению его нормальной архитектуры. На сегодняшний день в России доступно четыре таких препарата, причем гипнотическое действие трех из них (тразодон, мirtазапин, флувоксамин) связано со вторичными фармакологическими свойствами и только у одного антидепрессанта (агомелатин) — с основным механизмом действия. Тразодон является слабым блокатором обратного захвата серотонина, что определяет отсутствие у него грубого влияния на быстрый и медленный сон, обусловленного чрезмерной стимуляцией серотониновых рецепторов. Снотворное действие тразодона связано с его способностью блокировать 5HT_{2A}-рецепторы и α_1 -адренорецепторы, вследствие чего в низких дозах (до 100 мг/сут) он применяется в качестве корректора расстройств сна, связанных с приемом СИОЗС. Однако тразодон имеет достаточно длительный период полувыведения, поэтому многие пациенты предъявляют жалобы на дневную сонливость на фоне приема препарата [27, 28].

Миртазапин и его предшественник миансерин блокируют пресинаптические α_2 -адренорецепторы, что приводит к опосредованному повышению синаптической концентрации серотонина и норадреналина за счет подавления отрицательной обратной связи. Миртазапин вызывает минимальную задержку наступления REM-сна, но обладает отчетливой и длительно сохраняющейся способностью увеличивать продолжительность сна у пациентов с депрессией. Эта способность реализуется через блокаду серотониновых 5HT_{2A}-рецепторов и гистаминовых H₁-рецепторов [27, 28].

Среди СИОЗС единственным препаратом, улучшающим сон у пациентов с депрессией, является флувоксамин. Данный эффект антидепрессанта обусловлен его способностью блокировать процесс биотрансформации мелатонина в печени. Исследования показали, что мелатонин метаболизируется преимущественно цитохромом 1A2 при минимальном участии цитохрома 2C19. Обе реакции мощно подавляются флувоксаминем, что приводит к повышению ночной концентрации мелатонина в крови [27, 28, 33] и улучшению сна в различных популяциях больных депрессией [35–37].

Агомелатин и его влияние на инсомнию при депрессии

В отличие от трех перечисленных антидепрессантов, снотворный эффект агомелатина непосредственно обусловлен его основным механизмом действия. Агомелатин (вальдоксан) сочетает в себе свойства агониста мелатониновых MT₁- и MT₂-рецепторов и антагониста серотониновых 5HT_{2C}-рецепторов. Каждый из двух этих механизмов по отдельности способствует нормализации нарушенных цирка-

дианных (суточных) ритмов и улучшению сна. Кроме того, синергетическое влияние на названные рецепторы активирует каскад вторичных нейротрансмиттерных и нейротрофических процессов, в том числе усиление высвобождения норадреналина и дофамина в префронтальной коре, обеспечивающее антидепрессивные свойства агомелатина [27, 28, 38, 39]. Особенности антидепрессивного профиля и хорошей переносимости агомелатина определяют высокую степень удовлетворенности терапией как пациентов, так и врачей [40, 41].

Открытое исследование влияния агомелатина на архитектуру сна при депрессии показало, что прием на ночь 25 мг препарата на протяжении 6 нед сопровождается повышением эффективности сна, а также увеличением его общей продолжительности и длительности SWS-сна. Удлинение фазы медленноволнового сна отмечалось преимущественно в первом цикле, что является важным маркером нормализации архитектуры сна. На фоне терапии агомелатином не наблюдалось удлинения латентного периода до наступления первой фазы REM-сна и изменения общей длительности быстроволнового сна [42]. Сравнительная оценка влияния 24-недельного курса терапии агомелатином (25–50 мг/сут) и эсциталопрамом (10–20 мг/сут) на полисомнографические параметры пациентов с депрессией была выполнена в мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. На фоне приема агомелатина отмечалось значимое сокращение длительности периода засыпания при отсутствии изменений продолжительности REM-латентного периода, что обуславливало сохранение исходного числа циклов сна. Терапия эсциталопрамом, напротив, сопровождалась значимым увеличением длительности REM-латентного периода и сокращением числа циклов сна. Нормализация ночного сна на фоне приема агомелатина ассоциировалась с улучшением самочувствия после пробуждения и значительно менее выраженной дневной сонливостью, чем у пациентов, получавших эсциталопрам [43].

В самом масштабном пострегистрационном исследовании агомелатина ХРОНОС (более 6 тыс. пациентов) были подтверждены его высокая эффективность и хорошая переносимость в терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. Наряду с выраженным антидепрессивным действием агомелатин способствовал быстрой (к 7-му дню терапии) и качественной нормализации ночного сна во все временные периоды (засыпание, поддержание непрерывности сна, утреннее пробуждение), уменьшая выраженность ранней, средней и поздней инсомнии. Улучшение качества сна сопровождалось улучшением показателей дневной активности при отсутствии седативного эффекта и поведенческой токсичности. По мнению автора статьи, несмотря на методологические ограничения исследования, большой объем выборки и ее стандартизация с помощью жестких критериев включения/исключения позволили получить убедительные данные об эффективности агомелатина в терапии данных депрессивных состояний и широком спектре его фармакологической активности [44].

Для оценки эффективности антидепрессивного и нормализующего сон эффектов агомелатина в реальной клинической практике на большой выборке пациентов было выполнено 6-недельное обсервационное исследова-

ние РИТМ, дизайн которого не предполагал использования жестких критериев исключения [45]. Было показано, что на фоне быстрой (к концу 1-й недели терапии) и значимой редукции депрессивной симптоматики отмечалось существенное улучшение показателей эффективности и качества сна. Оценка динамики показателей инсомнии по трем пунктам Шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-17) продемонстрировала улучшение сна с очень большой степенью статистической значимости ($p \leq 0,0001$) уже на 1-й неделе терапии (особенно это касалось показателей, отражающих трудности засыпания и пробуждение в ночное время), с практически полной нормализацией сна через 4 нед терапии. К концу исследования исходный общий балл индекса инсомнии уменьшился с $4,8 \pm 1,4$ до $1,3 \pm 1,4$. Динамика средних баллов по субшкалам субъективной оценки сна Лидского опросника для оценки сна (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ) показала, что в ходе терапии не только уменьшалась выраженность инсомнии, но и одновременно улучшалось постсомническое состояние (самочувствие в дневное время, ролевая активность, координация движений после пробуждения). Еще одним важным результатом исследования было доказательство положительного влияния агомелатина на сон вне зависимости от тяжести депрессии.

В ходе открытого мультицентрового исследования эффективности и безопасности агомелатина ВИВАЛЬДИ динамика состояния пациентов оценивалась с помощью клинических и полисомнографических методов. Статистически значимая редукция тяжести депрессии была отмечена к концу 1-й недели терапии, а к концу 6-й недели 49,5% пациентов достигли асимптоматической ремиссии. Параллельно со снижением тяжести депрессивной симптоматики отмечалось улучшение субъективных показателей сна у обследуемых с 12,2 до 19,8 балла наряду с уменьшением выраженности дневной сонливости по шкале Epworth's 6,7 до 4,3 балла. По данным полисомнографии, на фоне приема агомелатина наблюдалось увеличение общей продолжи-

тельности сна, длительности фаз быстрого и медленного сна, а также увеличение количества циклов сна и доли пациентов с нормальным числом этих циклов (от 4 до 6) в течение ночи [46].

Заключение

Расстройства сна — одно из наиболее частых клинических проявлений депрессии, встречающееся почти у всех пациентов. Диссомнические нарушения оказывают выраженное неблагоприятное влияние на самочувствие больных депрессией, нередко выступая на первый план в клинической картине и жалобах пациента. Большинство зарегистрированных антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН, многие ТЦА, ИМАО) обладают способностью усугублять имеющиеся нарушения сна в силу своих фармакологических свойств (прежде всего, за счет усиления серотониновой трансмиссии). Лишь четыре антидепрессанта (тразодон, мirtазапин, флувоксамин и агомелатин) сочетают в себе тимоаналептические свойства со способностью улучшать сон у больных депрессией, причем у первых трех препаратов гипнотический эффект обусловлен вторичными фармакологическими свойствами, а у агомелатина (вальдоксана) он напрямую связан с основным механизмом действия. Результаты исследований и опыт практического применения агомелатина однозначно свидетельствуют о выраженном антидепрессивном действии препарата, которое развивается с конца 1-й недели терапии и сопровождается способностью быстро нормализовать нарушенную при депрессии регуляцию циркадианных ритмов. Наиболее типичными эффектами агомелатина на сон у пациентов с депрессией являются увеличение общей продолжительности сна, сокращение времени засыпания и количества ночных пробуждений, на фоне которых уменьшается выраженность дневной сонливости и улучшается социальное функционирование. Полученные данные позволяют рекомендовать агомелатин (вальдоксан) в качестве антидепрессанта первого выбора при депрессиях с диссомническими нарушениями вне зависимости от их тяжести.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. Дмитриева ТБ, Голланд ВБ, Казаковцева БА, редакторы. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в РФ. Москва: РИО ГНЦ ССП им. В.П. Сербского; 1998. 360 с. [Dmitrieva TB, Holland VB, Kazakovtseva BA, editors. *Psikhicheskiye rasstroystva i rasstroystva povedeniya (F00–F99). Klass V MKB-10, adaptirovanny dlya ispol'zovaniya v RF* [Mental and behavioral disorders (F00–F99). Class V ICD-10, adapted for use in the Russian Federation]. Moscow: RIO GNTs SSP im. V.P. Serbskiy; 1998. 360 p. (In Russ.)].
3. Wilson S, Nutt D. (2013–09). Sleep Disorders (Oxford Psychiatry Library). Oxford, UK: Oxford University Press; 2013. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199674558.001.0001/med-9780199674558> (accessed 26.07.2021).
4. Полуэктов МГ. Расстройства сна в практике психиатра. *Современная терапия психических расстройств*. 2012;(4):11–6. [Poluektov MG. Sleep disorders in psychiatric practice. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2012;(4):11–6 (In Russ.)].
5. Голенков АВ. Нарушения сна при психических расстройствах. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2014;(2):22–9. [Golenkov AV. Sleep disorders in mental disorders. effective pharmacotherapy. *Nevrologiya i psikiatriya. Spetsvypusk "Son i yego rasstroystva"*. 2014;(2):22–9 (In Russ.)].
6. Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression. *J Affect Disord*. 2014;167:93–7. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.060. Epub 2014 Jun 6.
7. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Sep;72(9):673–82. doi: 10.1111/pcn.12688. Epub 2018 Jul 4.
8. Hensch T, Wozniak D, Spada J, et al. Vulnerability to bipolar disorder is linked to sleep and sleepiness. *Transl Psychiatry*. 2019 Nov 11;9(1):294. doi: 10.1038/s41398-019-0632-1
9. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, et al. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*. 2015 Mar;15(1):65–74. doi: 10.1111/psyg.12069. Epub 2014 Dec 16.

10. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, et al. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol*. 2017 Aug;37(4):395-406. doi: 10.1055/s-0037-1604351. Epub 2017 Aug 24.
11. Cosgrave J, Wulff K, Gehrman P. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 May;31(3):176-82. doi: 10.1097/YCO.0000000000000419
12. Ferrarelli F. Sleep disturbances in schizophrenia and psychosis. *Schizophr Res*. 2020 Jul;221:1-3. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.022. Epub 2020 May 26.
13. Li P, Gao L, Gaba A, et al. Circadian disturbances in Alzheimer's disease progression: a prospective observational cohort study of community-based older adults. *Lancet Healthy Longev*. 2020 Dec;1(3):e96-e105. doi: 10.1016/s2666-7568(20)30015-5. Epub 2020 Nov 12.
14. Левин ЯИ. Депрессия и сон. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000;2(1):20-3. [Levin YaI. Depression and sleep. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(1):20-3 (In Russ.)].
15. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):104-15. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00968.x
16. Fang H, Tu S, Sheng J, et al. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019 Apr;23(4):2324-32. doi: 10.1111/jcmm.14170. Epub 2019 Feb 7.
17. Lacruz ME, Schmidt-Pokrzywniak A, Dragano N, et al. Depressive symptoms, life satisfaction and prevalence of sleep disturbances in the general population of Germany: results from the Heinz Nixdorf Recall study. *BMJ Open*. 2016 Jan 4;6(1):e007919. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007919
18. Pandi-Perumal SR, Monti JM, Burman D, et al. Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113239. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113239. Epub 2020 Jun 16.
19. Hawkins DR, Taub JM, van de Castle RL. Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1985 Aug;142(8):905-10. doi: 10.1176/ajp.142.8.905
20. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Dauvilliers Y. Depression and Hypersomnia: A Complex Association. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):395-405. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.03.016. Epub 2017 May 26.
21. Lojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Sep 20;13:2447-56. doi: 10.2147/NDT.S147317. eCollection 2017.
22. Grigolon RB, Trevizol AP, Cerqueira RO, et al. Hypersomnia and Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis of proportion. *J Affect Disord*. 2019 Mar 1;246:659-66. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.030. Epub 2018 Dec 18.
23. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473-81. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.4/plfranzen
24. Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin*. 2015 Mar;10(1):17-23. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.009. Epub 2014 Dec 12.
25. Steiger A, Pawlowski M, Kimura M. Sleep electroencephalography as a biomarker in depression. *Chrono Physiol Ther*. 2015;5:15-25 doi: 10.2147/CPT.S41760
26. Kupfer DJ. The application of EEG sleep in the treatment of depression. In: Mendlewicz J, van Praag HM, editors. *Advances in Biological Psychiatry*. Basel, Switzerland: S. Karger; 1981. P. 87-93.
27. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. Cambridge University Press; 2013.
28. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide. 5th ed. Cambridge University Press; 2014.
29. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs*. 2005;65(7):927-47. doi: 10.2165/00003495-200565070-00003
30. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol*. 2005 Dec;20(8):533-59. doi: 10.1002/hup.726
31. Wichniak A, Wierzbicka A, Walecka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Aug 9;19(9):63. doi: 10.1007/s1920-017-0816-4
32. Мосолов СН. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. Москва: Артинфопаблишинг; 2007. С. 29-30. [Mosolov SN. *Trevozhnyye i depressivnyye rassstroystva: komorbidnost' i terapiya* [Anxiety and depressive disorders: comorbidity and therapy]. Moscow: ArtinfoPublishing; 2007. P. 29-30 (In Russ.)].
33. Hartter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
34. Baldwin DS, et al. Poster presented at the 13th International Forum on Mood and Anxiety Disorders (IFMAD), November 20-22, 2013. Monaco; 2013.
35. Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, et al. A Preliminary Study of Fluvoxamine Maleate on Depressive State and Serum Melatonin Levels in Patients after Cerebral Infarction. *Intern Med*. 2012;51(10):1187-93. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6699. Epub 2012 May 15.
36. Смулевич АБ, Ильина НА, Читлова ВВ. Место флувоксамина в лечении депрессии в России: открытое неконтролируемое рандомизированное многоцентровое обсервационное исследование. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;18(1):4-10. [Smulevich AB, Ilyina NA, Chitlova VV. Fluvoxamine in Treatment of Depression in Russian Patients: An Open-Label Uncontrolled and Randomized Multicenter Observational Study. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;18(1):4-10 (In Russ.)].
37. Hao Y, Hu Y, Wang H, et al. The Effect of Fluvoxamine on Sleep Architecture of Depressed Patients with Insomnia: An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. *Nat Sci Sleep*. 2019 Nov 4;11:291-300. doi: 10.2147/NSS.S220947. eCollection 2019.
38. Волеель БА. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;10(3):35-9. [Volel BA. Valdoxan (agomelatine): an innovative mechanism of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2008;10(3):35-9 (In Russ.)].
39. Иванов СВ. Агомелатин (вальдоксан) — первый мелатонинергический антидепрессант. В кн.: Мосолов СН, редактор. *Хронобиологическая теория аффективных расстройств*. Москва: АВАНПОРТ; 2014. С. 218-65. [Ivanov SV. Agomelatine (Valdoxan) is the first melatonergic antidepressant. In: Mosolov SN, editor. *Chronobiologicheskaya teoriya affektivnykh rasstroystv* [Chronobiological theory of affective disorders]. Moscow: AVANPORT; 2014. P. 218-65 (In Russ.)].
40. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 [Medvedev V, Retyunskiy KYu, Ovchinnikov AA, et al. The differences in the estimation of depression severity by psychiatrists and patients during the combined treatment with agomelatine (a multicenter study "EMOTIA"). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 (In Russ.)].
41. Medvedev V, Retyunskii K, Ovchinnikov A, et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neurosci Behav Physiol*. 2018;48:367-76. doi: 10.1007/s11055-018-0572-x
42. Quera-Salva MA, Vanier B, Laredo J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;10(5):691-6. doi: 10.1017/S1461145707007754. Epub 2007 May 4.

43. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Sep;26(5):252-62. doi: 10.1097/YIC.0b013e328349b117
44. Иванов СВ. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;11(6):14-7. [Ivanov SV. Valdoxan (agomelatine) in the treatment of moderate and severe non-psychotic depression in outpatient and hospital practice (results of the Russian multicenter study "CHRONOS"). *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2009;11(6):14-7 (In Russ.)].
45. Смулевич АБ, Андриященко АВ, Бескова ДА. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;12(4):4-11. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Beskova DA. Treatment of non-psychotic depression with the antidepressant agomelatine (Valdoxan): results of the RITM observational multicenter study. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2010;12(4):4-11 (In Russ.)].
46. Полуэктов МГ, Левин ЯИ. Результаты российского мультицентрового открытого observationalного несравнительного исследования эффективности и безопасности вальдоксана (агомелатин) при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством и нарушениями сна (исследование ВИВАЛЬДИ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):39-44. [Poluektov MG, Levin YaI. The results of the Russian multicenter open observational non-comparative study on the efficacy and safety of valdoxan (agomelatine) in the treatment of patients with major depressive disorder and insomnia (the VIVALDI study). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(12):39-44 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.11.2021/25.12.2021/10.01.2022

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.

Усов Г.М. <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>
Коломыцев Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9330-4438>
Ломиашвили Л.М. <https://orcid.org/0000-0003-0251-5545>

Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбалгии

Головачева А.А., Головачева В.А., Парфенов В.А.

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

Для лечения хронической неспецифической поясничной боли (люмбалгии) рекомендуется комбинированный подход, включающий лекарственные и нелекарственные методы. Высокой доказанной эффективностью при хронической люмбалгии обладают кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Кинезиотерапия включает тренинг правильных поз, обучение правильному двигательному режиму в течение дня, комплекс лечебной гимнастики и дыхательных упражнений, постизометрическую релаксацию и другие виды физических упражнений. НПВП уменьшают боль, улучшают функциональное состояние и могут повышать приверженность пациентов кинезиотерапии, облегчая болевой синдром уже в первые дни лечения. Выбор конкретного НПВП проводится индивидуально, с учетом сочетанных заболеваний и риска развития возможных побочных эффектов. Обсуждается применение мелоксикама (Мовалис) при боли в спине.

Ключевые слова: люмбалгия; боль в спине; лечение; кинезиотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам; Мовалис.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronica@gmail.com

Для ссылки: Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбалгии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):89–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96

Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago

Golovacheva A.A., Golovacheva V.A., Parfenov V.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

A combined approach is recommended to treat chronic non-specific low back pain (lumbago), including pharmacological and non-pharmacological methods. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have a high level of evidence in chronic lumbago. Kinesiotherapy includes posture and daily motor activity regimen training, a complex of therapeutic and breathing exercises, post-isometric relaxation, and other physical exercises. NSAIDs reduce pain, improve functional status, and increase patients' adherence to kinesiotherapy, relieving pain in the first days of treatment. A specific NSAID administration is usually individualized, considering the comorbidities and the risk of possible side effects. The use of meloxicam (Movalis) for back pain is discussed.

Keywords: lumbago; back pain; treatment; kinesiotherapy; non-steroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam; Movalis.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronica@gmail.com

For reference: Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):89–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96

Боль в поясничной области (люмбалгия) относится к числу наиболее распространенных причин обращения к врачу [1–3]. Рост распространенности люмбалгии связан с увеличением в популяции числа лиц с ожирением и гиподинамией, а также лиц старших возрастных групп [4]. В современных условиях, особенно в связи с пандемией COVID-19, в общей популяции продолжает увеличиваться распространенность гиподинамии, длительных статических нагрузок на область шеи и спины.

Хроническая люмбалгия значительно снижает качество жизни и приводит к нетрудоспособности взрослого насе-

ления [4]. Наиболее часто, в 90–95% случаев, люмбалгия является неспецифической (скелетно-мышечной) [5, 6]. В связи с этим актуально рассмотрение наиболее эффективного подхода в лечении неспецифической люмбалгии (НЛ).

Лечение хронической НЛ

Основные принципы лечения хронической НЛ совпадают в большинстве национальных и международных рекомендаций [3]. Комбинированное лечение рассматривается как наиболее эффективный подход при хрониче-

ской НЛ и включает информирование пациента о заболевании (индивидуальные образовательные беседы, школы для пациентов с болью в спине), рекомендации поддерживать активный образ жизни, кинезиотерапию, методы психологии и психотерапии (когнитивно-поведенческую терапию, майндфулнесс), а также оптимальную медикаментозную терапию [7–10]. Разработан и активно внедряется в зарубежную медицинскую практику новый психологический метод — когнитивно-функциональная терапия [11]. Комбинированное лечение хронической НЛ направлено на устранение неправильных представлений о боли и ее прогнозе, увеличение всех форм активности, а также на подбор рациональной медикаментозной терапии [12]. Среди лекарственных средств доказана эффективность при НЛ нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6].

Кинезиотерапия

«Кинезиотерапия» — это термин, означающий «лечение движением». Синонимами являются «физическая терапия», «лечебная физкультура», «восстановительная гимнастика» [13]. Кинезиотерапия обладает достоверной эффективностью и высоким уровнем рекомендаций для лечения хронической НЛ [5, 14]. Показано, что кинезиотерапия не только приводит к облегчению боли, но и повышает функциональную активность в течение дня, улучшает эмоциональное состояние [14]. Повышение физической активности в течение дня снижает риски развития сердечно-сосудистых и других заболеваний, поэтому в долгосрочной перспективе кинезиотерапия способствует улучшению качества жизни и состояния здоровья в целом [15, 16]. Кинезиотерапия включает лечебные методики, направленные на выполнение пассивных и активных движений. Кинезиотерапевтические техники могут быть как динамическими, так и статическими. Цель этих методик — уменьшение мышечного напряжения, увеличение эластичности мышц и амплитуды движений, улучшение кровообращения и уменьшение асептического воспаления [13, 17].

Существующие в настоящее время двигательные методики, применяемые при лечении НЛ, многообразны. В лечении болевого синдрома клинически доказали свою эффективность кинезиотерапевтические техники, которые включают тренинг правильных поз, лечебную гимнастику, аэробные упражнения, постизометрическую релаксацию, упражнения на растяжку, увеличивающие эластичность мышц и общую гибкость, а также на укрепление мышц [18, 19]. При хронической НЛ эксперты не рекомендуют такие пассивные методы терапии, как физиотерапия, вытяжение, ношение фиксирующих поясов и корсетов. Пассивные методы терапии, в отличие от кинезиотерапии, могут замедлять выздоровление или даже способствовать поддержанию хронического течения боли за счет малоподвижности пациента, закрепления «болевого» поведения, появления дополнительных скелетно-мышечных источников боли из-за неправильных паттернов движений [20].

Тренинг правильных поз включает информирование пациента о правильном положении тела, позволяющем предотвратить возникновение или уменьшить выраженность уже появившейся боли в спине. Пациенту предоста-

вляется информация о разгрузочных эффектах различных поз: при каждом анатомическом или функциональном нарушении существует оптимальное положение позвоночника. Например, пациентов обучают приемам поднятия тяжестей, а также объясняют правильную динамику при выполнении других действий в повседневной жизни. При этом пациентам рассказывают о необходимости двигательной активности, так как указанные оптимальные положения могут привести лишь к временному уменьшению боли, но не восстанавливают функциональную активность [13].

Ключевым методом терапии хронической НЛ является лечебная гимнастика [5]. В период острой боли лечебную гимнастику обычно не назначают, поскольку она может привести к усилению боли при выполнении сгибаний, разгибаний и вращений туловищем [21]. При острой НЛ упражнения целесообразно назначать после того, как боль ослабеет, для профилактики повторных обострений [8, 22]. При подострой и хронической НЛ лечебная гимнастика составляет основу лечения [5, 23]. Раннее начало физических упражнений снижает вероятность хронического течения боли [24]. При сохранении боли в течение 4 нед и более лечебная гимнастика расценивается как метод, ускоряющий регресс боли и снижающий риск ее хронизации [12]. Лечебная гимнастика способствует значительному уменьшению боли, повышению повседневной активности, улучшению эмоционального состояния и качества жизни [23, 25, 26]. При занятиях лечебной гимнастикой рекомендуется избегать резких движений и чрезмерных нагрузок, используется умеренная дозированная физическая нагрузка. При выполнении упражнений кинезиотерапевт помогает принять наиболее физиологическое положение, сформировать правильный стереотип движения [13].

Нет убедительных данных с высоким уровнем доказательности, свидетельствующих о преимуществе одних видов упражнений перед другими при боли в спине [14, 27]. Подбор упражнений и видов физической активности проводится с учетом интересов и возможностей пациента. Но существуют данные систематических обзоров и метаанализов о достоверной эффективности и безопасности определенных видов упражнений при боли в спине, о некотором небольшом приоритете одних видов упражнений перед другими при этом состоянии. Так, упражнения для двигательного контроля эффективны, безопасны и имеют некоторые преимущества в отношении облегчения боли и повышения функциональной активности у пациентов с болью в спине [28]. По данным другого систематического обзора и метаанализа, упражнения для двигательного контроля и общие упражнения обладают сходной эффективностью в облегчении боли и повышении функциональной активности при подострой и хронической НЛ, именно эти два вида упражнений авторы рекомендуют пациентам, страдающим болью в спине свыше 6 нед (*уровень рекомендаций В*) [29]. Большое значение уделяется дыхательной гимнастике, которая применяется для снижения физической нагрузки во время выполнения упражнений. При правильном выполнении дыхательных упражнений снижается мышечно-тоническое напряжение и опосредованно уменьшается боль [30].

Продолжается изучение техник кинезиотерапии, интенсивности и частоты занятий кинезиотерапией, форматов проведения занятий (групповые и индивидуальные), их сочетания с психологическими и психотерапевтическими методами. Поскольку нет данных о преимуществе каких-либо одних упражнений или техник перед другими, большее значение придается регулярности занятий кинезиотерапией, ежедневной физической активности, следованию рекомендациям по движениям, позам и эргономике [14, 23]. Наиболее эффективно начинать занятия под руководством специалиста по кинезиотерапии или лечебной гимнастике, что позволит пациенту запомнить и выполнять упражнения правильно, избегая технических ошибок в движениях. После нескольких встреч со специалистом пациент может заниматься кинезиотерапией самостоятельно. Групповой формат занятий может быть более эффективен, чем индивидуальный, для пациентов с симптомами депрессии, тревоги [14]. При повышенной тревожности и отвлекаемости на беспокойные, негативные мысли во время занятий пациенту может быть предложен специальный вид упражнений — осознанные физические упражнения (mind body exercise), которые включают в себя техники медитации [31, 32].

Показано, что персонализированный подход повышает эффективность кинезиотерапии при боли в спине [33–35]. Программа занятий составляется с учетом особенностей болевого синдрома, возможностей и предпочтений пациента. В таблице представлены различные виды физических упражнений, которые могут рекомендоваться пациентам с болью в спине на регулярной основе [14].

*Виды физических упражнений,
которые могут быть рекомендованы
пациентам с хронической НЛ*

*Types of exercises
that may be recommended for patients
with chronic nonspecific lumbago*

Группа	Виды упражнений
Биомеханические упражнения	Стретчинг (комплекс упражнений на растяжение мышц) Упражнения для двигательного контроля, включающие упражнения для стабилизации тазобедренно-поясничного комплекса мышц (core stability programmes) Пилатес Общий комплекс упражнений Упражнения на объем движений Упражнения Маккензи Упражнения по методу Фельденкрайза
Аэробные упражнения	Плавание Пешая ходьба по составленной программе Скандинавская ходьба Аэробная гимнастика
Осознанные физические упражнения	Йога Тай-чи
Комбинированные упражнения	Сочетание различных упражнений из трех вышеприведенных групп

Когнитивно-функциональная терапия

Часто пациенты с НЛ ошибочно полагают, что физическая активность усилит боль и приведет к органическому повреждению позвоночника, суставов, спинномозговых корешков или сосудов. Вследствие этих неправильных представлений пациенты ограничивают свою активность в течение дня и не выполняют упражнения из комплекса лечебной гимнастики. У них развиваются состояния, способствующие хронизации боли: кинезиофобия (страх движений), катастрофизация боли (чрезмерно негативные и нереалистичные представления о боли и прогнозе заболевания), «болевы» позы и «болевое» ограничительное поведение в течение дня (чрезмерный прием обезболивающих, длительное пребывание в постели, приверженность пассивным методам лечения, желание продолжать обследования позвоночника). Когнитивно-функциональная терапия направлена на все перечисленные факторы поддержания хронической боли у пациентов с НЛ [11].

В процессе когнитивно-функциональной терапии пациенту разъясняется, что усиление боли в ответ на дозированные физические нагрузки представляет собой нормальную реакцию, физические нагрузки под контролем кинезиотерапевта не приведут к прогрессированию заболевания, а будут способствовать тренировке мышц и в дальнейшем — уменьшению боли [30]. Целесообразно объяснить, что постепенное увеличение физической активности полезно и не приведет к дополнительному повреждению. Ошибочные представления пациентов о причинах боли негативно влияют на эмоциональное состояние, усиливая боль в спине и приводя к снижению двигательной и всех других форм активности [36]. Индивидуальный подход к ведению пациента с болью основывается на выяснении у конкретного пациента всех индивидуальных причин боли и поддерживающих факторов, изменении неправильных представлений пациента о боли и ее прогнозе на альтернативные и реалистичные, повышении мотивации пациента к двигательной активности в течение дня, формированию приверженности пациента регулярным физическим упражнениям и правильному двигательному режиму.

Нестероидные противовоспалительные препараты

По данным обзора 15 зарубежных руководств по лечению боли в нижней части спины [5], а также в соответствии с российскими рекомендациями по ведению пациентов с болью в спине, НПВП являются препаратами выбора в лечении острой, подострой и хронической НЛ [23, 25]. Другие препараты — парацетамол, бензодиазепины, пероральные глюкокортикоиды, противосудорожные средства, антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), опиоиды — не рекомендуются для лечения НЛ. Опиоидные препараты могут быть назначены только в тех случаях, когда НПВП противопоказаны, не переносятся пациентом или неэффективны в облегчении сильной боли [14]. Терапия НПВП приводит к облегчению боли, повышает функциональную активность [5, 23, 25] и приверженность пациентов повседневной активности, физическим нагрузкам и кинезиотерапии [14]. В клинической

практике часто наблюдаются ситуации, когда пациенты не придерживаются рекомендаций врача по повседневной двигательной активности и не занимаются кинезиотерапией из-за того, что при физических нагрузках начинает появляться или усиливаться боль. Назначение НПВП в период проведения первых занятий может эффективно и быстро облегчать боль, что повышает приверженность пациента кинезиотерапии [37]. В среднем при НЛ продолжительность приема НПВП составляет от 5 до 14 дней (в зависимости от конкретного препарата), а продолжительность кинезиотерапии — от одного до нескольких месяцев [14].

НПВП рекомендуется назначать в минимальной терапевтической дозе и на короткий срок, чтобы снизить риск развития возможных побочных эффектов [5, 14, 23, 25]. Не следует назначать пациентам более одного НПВП. Продолжительность приема НПВП не должна составлять более 10–14 дней [38–41]. Большинство исследователей считают, что разные НПВП сходны по силе действия, но различаются по спектру побочных эффектов. Среди возможных побочных эффектов, вызванных приемом НПВП, — желудочно-кишечные (желудочная и кишечная диспепсия, эрозивный гастрит, энтеропатия, язвы, кровотечения, перфорации), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, дистрофия миокарда, недостаточность кровообращения, острая коронарная недостаточность) осложнения, токсическое влияние на печень и др. [38–42]. Выбор конкретного НПВП для каждого пациента осуществляется индивидуально, с учетом сочетанных заболеваний, фармакологических взаимодействий с другими препаратами, рисками развития побочных эффектов, возраста пациента и предшествующего опыта применения НПВП.

По данным Кокрейновского метаанализа, проведенного в 2011 г., отмечено преимущество НПВП перед плацебо при НЛ [38]. НПВП широко используются в клинической практике для лечения неврологических и ревматических заболеваний, облегчения боли при травмах и после операций, для купирования периодических женских болей. В российских аптеках представлено большое количество НПВП, но лишь некоторые из них являются оригинальными и имеют собственную базу клинических исследований, посвященных их безопасности и эффективности.

В зависимости от механизма действия выделяют несколько групп НПВП: неселективные ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 (диклофенак, кетопрофен, напроксен, ибупрофен, индометацин), преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, этодоллак), высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы — целекоксиб, эторикоксиб). Механизм действия НПВП направлен на подавление ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты — ЦОГ, которая участвует в выработке провоспалительных простагландинов. Существуют две изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Развитие побочных эффектов связано с ингибированием изоформы ЦОГ-1. Поэтому более безопасными НПВП считаются те, которые не влияют или мало влияют на активность ЦОГ-1 [43].

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 противопоказаны пациентам с заболеваниями желудочно-ки-

шечного тракта (ЖКТ), поскольку они повышают риск обострения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ [44]. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 не рекомендуется назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как НПВП этой группы увеличивают риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [45]. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают выраженного влияния на ЖКТ и сердечно-сосудистую систему. К преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2 относятся мелоксикам.

Профиль безопасности мелоксикама: клинические данные

Безопасность мелоксикама продемонстрирована в клинических исследованиях и крупных метаанализах. В исследовании MELISSA, включавшем 9323 пациента, показано превосходство мелоксикама над диклофенаком по профилю безопасности в отношении ЖКТ [46]. Мелоксикам имеет столь же низкий риск осложнений со стороны ЖКТ, как и целекоксиб, — такое заключение сделали авторы крупного метаанализа, включавшего 1561 случай серьезных поражений верхних отделов ЖКТ на фоне приема коксибов и традиционных НПВП [44]. По сравнению с другими НПВП мелоксикам характеризуется самым низким риском развития сердечно-сосудистых событий, на что указывают результаты крупного метаанализа, включавшего пациентов ($n = 92\,163$), принимавших НПВП более 14 дней и госпитализированных из-за сердечной недостаточности [47]. При изучении профиля безопасности 27 НПВП самый низкий риск развития сердечной недостаточности отмечался у мелоксикама — отношение шансов (ОШ) 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–1,22, самый высокий риск — у кеторолака (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,41–1,62), индометацина (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,33–1,71). Североамериканский метаанализ 28 исследований (24 196 пациентов, принимавших НПВП) показал низкий риск развития желудочно-кишечных и тромбоэмболических осложнений у мелоксикама в сравнении с другими НПВП [48]. Авторы английского систематического обзора, в котором оценивалась сердечно-сосудистая безопасность различных НПВП, заключили, что мелоксикам характеризуется очень низким риском развития инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с коксибами и другими традиционными НПВП [49]. В канадском систематическом обзоре, включившем 19 исследований (2422 пациента), было показано, что среди НПВП мелоксикам обладает наименьшим комбинированным риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,04–1,25) [50]. Важно отметить, что риск развития нежелательных явлений обычно возникает при длительном приеме НПВП.

Эффективность и безопасность мелоксикама в лечении люмбагии: клинические данные

В настоящее время проведено множество зарубежных и российских клинических исследований, в которых показаны эффективность и безопасность применения мелоксикама при НЛ [51–55]. В двух французских рандоми-

зированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях изучалась эффективность пероральной формы мелоксикама в дозах 7,5 и 15 мг при боли в спине [52]. В исследованиях принял участие 1021 пациент с острой болью в спине, из них 532 пациента получали терапию в течение 7 дней, 489 пациентов — в течение 14 дней. Авторы сделали вывод, что дозы мелоксикама 7,5 и 15 мг обладали сходным противоболевым эффектом и значительно снижали боль в период между первым и седьмым днем терапии, обе дозы препарата хорошо переносились пациентами. По противоболевому эффекту мелоксикам значимо ($p < 0,05$) превосходил плацебо и был сходен с диклофенаком (как стандартным НПВП в сравнительных клинических исследованиях), при этом мелоксикам лучше переносился пациентами. Изучались эффективность и безопасность так называемой «ступенчатой» терапии мелоксикамом, которая состоит из инъекционного введения препарата в первые сутки и перорального приема в последующие дни лечения. К. Colberg и соавт. [56] сравнивали действие мелоксикама (15 мг/сут однократно внутривенно, а затем 15 мг/сут перорально в течение 7 дней) и диклофенака (75 мг/сут внутримышечно однократно, а затем 100 мг/сут перорально в течение 7 дней) у 183 больных с острой НЛ. Через 1 нед лечения боль полностью регрессировала у 64 и 47% пациентов, получавших мелоксикам и диклофенак соответственно ($p < 0,05$). Умеренные или выраженные болевые ощущения остались лишь у 8 и 12% пациентов соответственно. Важно отметить, что у 13% пациентов, получавших мелоксикам, боль была полностью купирована уже в 1-е сутки терапии. Пациенты лучше переносили терапию мелоксикамом, чем диклофенаком. Похожие результаты были получены Н. Bosch и соавт. [57], которые провели сравнительное исследование мелоксикама 15 мг/сут (однократно внутривенно, затем перорально) и пироксикама 20 мг/сут (в 1-е сутки внутримышечно, затем перорально) у 169 пациентов с острой НЛ. Через 7 дней лечения боль была полностью прошла у 54 и 48% больных соответственно. Эффективность терапии мелоксикамом и пироксикамом статистически не различалась. Пациенты хорошо переносили лечение, при этом частота развития побочных эффектов была меньше на фоне приема мелоксикама, чем на фоне приема пироксикама (1,2 и 7% соответственно). В нашей стране проведено бо-

лее десяти клинических исследований, которые показали эффективность и благоприятный профиль безопасности мелоксикама при боли в спине [51, 53–55, 58].

Мовалис — оригинальный препарат мелоксикама, выпускаемый в форме раствора для внутримышечных инъекций и таблеток для приема внутрь. Период полувыведения мелоксикама составляет 20 ч, поэтому его можно применять один раз в сутки. Для получения быстрого лечебного эффекта можно использовать ступенчатую терапию, которая заключается во внутримышечном введении 15 мг Мовалиса в первые 3 дня лечения, а затем следует прием препарата внутрь (7,5 или 15 мг). Эффективность и безопасность ступенчатой терапии препаратом Мовалис при люмбагии продемонстрирована в клиническом исследовании, включавшем 2078 пациентов с НЛ [58]. На фоне приема препарата боль полностью купировалась в среднем через $8,61 \pm 5,53$ сут. Авторы определили факторы, влияющие на результаты лечения боли в спине. Так, наилучший результат был отмечен у больных моложе 65 лет, имевших первый эпизод НЛ и хороший ответ на НПВП в анамнезе. Недостаточный результат (сохранение боли в спине через 2 нед лечения) был связан с наличием исходно сильной боли (≥ 7 баллов по визуальной аналоговой шкале), боли в покое, ночью и люмбаишиалгии. Достигнуть обезболивающего эффекта наиболее быстро, сохранить достигнутый эффект как можно дольше и предупредить рецидив боли в спине позволяет комбинированный подход — прием мелоксикама (Мовалиса), поддержание повседневной активности и кинезиотерапия [51, 55].

Заключение

В лечении хронической НЛ эффективен междисциплинарный подход, включающий лекарственные и нелекарственные методы. Кинезиотерапия и НПВП относятся к основным методам лечения хронической НЛ. НПВП могут повышать приверженность пациентов с люмбагией двигательной активности в течение дня и занятиям кинезиотерапией. Выбор конкретного НПВП проводится индивидуально, в зависимости от сочетанных заболеваний и риска развития возможных побочных эффектов. Среди НПВП мелоксикам отличается от других препаратов хорошим профилем безопасности в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Devereaux M. Low back pain. *Med Clin North Am.* 2009 Mar;93(2):477–501, x. doi: 10.1016/j.mcna.2008.09.013
2. 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
3. Давыдов ОС. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 годы.

Российский журнал боли. 2015;40(3-4):11–8. Доступно по ссылке:

<https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>
[Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Rossiyskiy zhurnal boli.* 2015;40(3-4):11–8. Available from: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf> (In Russ.)].

4. Hawker GA. The assessment of musculoskeletal pain. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2017;35 Suppl 107(5):8–12. Epub 2017 Sep 28.

5. 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.
6. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075–94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
7. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee

- of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
8. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J.* 2011 Jan;20(1):19-39. doi: 10.1007/s00586-010-1518-3. Epub 2010 Jul 18.
9. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 2;(9):CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3
10. Hong JY, Song K-S, Cho JH, Lee JH. An updated overview of low back pain management in primary care. *Asian Spine J.* 2017 Aug;11(4):653-60. doi: 10.4184/asj.2017.11.4.653. Epub 2017 Aug 7.
11. O'Sullivan PB, Caneiro JP, O'Keeffe M, et al. Cognitive functional therapy: an integrated behavioral approach for the targeted management of disabling low back pain. *Phys Ther.* 2018 May 1;98(5):408-23. doi: 10.1093/ptj/pzy022
12. Morley S. Efficacy and effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic pain: progress and some challenges. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S99-S106. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.042. Epub 2010 Dec 14.
13. Ачкасов ЕЕ, Задорина ГН, Ламкова ИА, Москвичева ВС. Кинезиотерапия при боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(Прил. 2):33-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-33-39 [Achkasov EE, Zadorina GN, Lamkova IA, Moskvicheva VS. Kinesiotherapy for back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(Suppl. 2):33-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-33-39 (In Russ.)].
14. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London; 2016 Nov. Clinical Guidelines. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng5
15. Paolucci T, Attanasi C, Cecchini W, et al. Chronic low back pain and postural rehabilitation exercise: a literature review. *J Pain Res.* 2018 Dec 20;12:95-107. doi: 10.2147/JPR.S171729. eCollection 2019.
16. Sitthipornvorakul E, Klinphon T, Sihawong R, Janwantanakul P. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018 Apr;34:38-46. doi: 10.1016/j.msksp.2017.12.003. Epub 2017 Dec 12.
17. Borisovskaya A, Chmelik E, Karnik A. Exercise and Chronic Pain. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:233-53. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_16
18. Zaworski K, Latosiewicz R. The effectiveness of manual therapy and proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) compared with traditional kinesiotherapy in the treatment of non-specific low back pain. *Ann Phys Rehabil Med.* 2018;61:e15. doi: 10.1016/j.rehab.2018.05.033
19. Macedo LG, Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Motor control exercise for persistent, nonspecific low back pain: a systematic review. *Phys Ther.* 2009 Jan;89(1):9-25. doi: 10.2522/ptj.20080103. Epub 2008 Dec 4.
20. White NT, Delitto A, Manal TJ, Miller S. The American Physical Therapy Association's top five choosing wisely recommendations. *Phys Ther.* 2015 Jan;95(1):9-24. doi: 10.2522/ptj.20140287. Epub 2014 Sep 15.
21. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2017 Feb 18;389(10070):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
22. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2 (Erratum in: *Lancet.* 2013;381(9867):628).
23. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
24. Dugan SA. The role of exercise in the prevention and management of acute low back pain. *Clin Occup Environ Med.* 2006;5(3):615-32, vii-viii. doi: 10.1016/j.coem.2006.03.003
25. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
26. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateyeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 (In Russ.)].
27. Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP, et al. Motor Control Exercise for Nonspecific Low Back Pain: A Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016 Aug 15;41(16):1284-95. doi: 10.1097/BRS.0000000000001645
28. Niederer D, Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2020 Jan 15;15(1):e0227423. doi: 10.1371/journal.pone.0227423. eCollection 2020.
29. Brumitt J, Matheson JW, Meira EP. Core stabilization exercise prescription, part 2: a systematic review of motor control and general (global) exercise rehabilitation approaches for patients with low back pain. *Sports Health.* 2013 Nov;5(6):510-3. doi: 10.1177/1941738113502634
30. Chou R, Loeser JD, Owens DK, et al. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: an evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 May 1;34(10):1066-77. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a1390d
31. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. Yoga for depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2013 Nov;30(11):1068-83. doi: 10.1002/da.22166. Epub 2013 Aug 6.
32. Wang F, Lee EK, Wu T, et al. The effects of tai chi on depression, anxiety, and psychological well-being: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med.* 2014 Aug;21(4):605-17. doi: 10.1007/s12529-013-9351-9
33. Wewege MA, Booth J, Parmenter BJ. Aerobic vs. resistance exercise for chronic non-specific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(5):889-99. doi: 10.3233/BMR-170920
34. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, et al. Pilates for low back pain: complete republication of a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016 Jun;41(12):1013-21. doi: 10.1097/BRS.0000000000001398

35. Searle A, Spink M, Ho A, Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil*. 2015 Dec;29(12):1155-67. doi: 10.1177/0269215515570379. Epub 2015 Feb 13.
36. O'Keeffe M, O'Sullivan P, Purtill H, et al. Cognitive functional therapy compared with a group-based exercise and education intervention for chronic low back pain: a multicenter randomised controlled trial (RCT). *Br J Sports Med*. 2020 Jul;54(13):782-9. doi: 10.1136/bjsports-2019-100780. Epub 2019 Oct 19.
37. Парфенов ВА, Головачева ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с. [Parfenov VA, Golovacheva VA. *Khronicheskaya bol' i yeye lecheniye v nevrologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. (In Russ.)].
38. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
39. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
40. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):480-92. doi: 10.7326/M16-2458. Epub 2017 Feb 14.
41. 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.)].
42. 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.)].
43. Shen FH, Samartzis D, Andersson GB. Nonsurgical management of acute and chronic low back pain. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006 Aug;14(8):477-87. doi: 10.5435/00124635-200608000-00005
44. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):498-506. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.007. Epub 2006 Dec 3.
45. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
46. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937
47. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
48. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012
49. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
50. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
51. Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):36-41. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41 [Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimeeva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):36-41. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41 (In Russ.)].
52. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P, Lieu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S17-23. doi: 10.1007/PL00022375
53. Алексеев ВВ. Применение мелоксикама в лечении лумбоишиалгического синдрома. *ПМЖ*. 2003;11(7):416-8. Доступно по ссылке: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Pri menenie_meloksikama_v_lechenii_lyumboishialgicheskogo_sindroma/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Pri%20menenie%20meloksikama%20v%20lechenii%20lyumboishialgicheskogo%20sindroma/) [Alekseyev VV. The use of meloxicam in the treatment of lumboschialgic syndrome. *RMZh*. 2003;11(7):416-8. Available from: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Pri menenie_meloksikama_v_lechenii_lyumboishialgicheskogo_sindroma/ (In Russ.)].
54. Гузева ВИ, Гайгалас ЛМ, Разумовский МА. Мовалис в лечении острых дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(5):58-9. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36861358> [Guzeva VI, Gaygalas LM, Razumovskiy MA. Movalis in the treatment of acute dorsoopathies. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(5):58-9. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36861358> (In Russ.)].
55. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(3-4):41-6. doi: 10.14412/2074-2711-2009-54 [Gerasimova ON, Parfenov VA. Treatment for acute nonspecific back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(3-4):41-6. doi: 10.14412/2074-2711-2009-54 (In Russ.)].
56. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner FL. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. *Curr Med Res Opin*. 1996;13(7):363-77. doi: 10.1185/03007999609111556
57. Bosch HC, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):29-38. doi: 10.1185/03007999709113340
58. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погожева ЕЮ и др. Эффективность мелоксикама при острой боли в спине: данные наблюдательного неинтервенционного многоцентрового ис-

следования. *Журнал неврологии и психиатрии*
им. С.С. Корсакова. 2018;118(6):24-30.
doi: 10.17116/jnevro20181186124

[Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al.
The efficacy of meloxicam in acute back pain:
results of an observational non-interventional

multicenter study. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii*
imeni S.S. Korsakova. 2018;118(6):24-30.
doi: 10.17116/jnevro20181186124 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.12.2021/29.01.2022/03.02.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

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

Polyradiculoneuropathy of Guillain-Barré during pregnancy: a case report of a successful maternal and fetal outcome

Benjilany A., Bouhtouri Y., Kouach J.

Department of Obstetrics and Gynecology, Military Hospital of Instruction Mohamed V, Rabat, Morocco

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute autoimmune, inflammatory, demyelinating disease affecting the peripheral nervous system, responsible for a typical ascending flaccid paralysis with the classic albuminocytological dissociation in the cerebrospinal fluid. Its occurrence during pregnancy is a rare eventuality. Through the clinical observation of a 33-year-old pregnant woman who had GBS during third trimester and a literature review, we will study the clinical, diagnostic, therapeutic and maternal-fetal prognostic aspects of this pathology during pregnancy.

Keywords: pregnancy; polyradiculoneuropathy; Guillain-Barré syndrome.

Contact: Benjilany Aoubakr; benjilany.ab@gmail.com

For reference: Benjilany A, Bouhtouri Y, Kouach J. Polyradiculoneuropathy of Guillain-Barré during pregnancy: a case report of a successful maternal and fetal outcome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):97–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-97-98

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute autoimmune inflammatory polyradiculoneuritis of the peripheral nervous system [1]. The typical form was described by Georges Guillain and Jean Alexandre Barré, but many variants have been identified more recently. The incidence is 1/100,000, with no clear gender predominance. There is habitually a recent history of respiratory or digestive viral infection (70% of cases). It occurs very rarely during pregnancy.

Observation

Mrs. F.Z., 33 years old, with no medical or surgical history. The current pregnancy is estimated at 37 amenorrhea weeks (AW) according to an early ultrasonography, having benefited from 3 prenatal consultations and 3 obstetrical ultrasounds, with a prenatal check-up objectifying a gestational diabetes, unrecognized with no maternal-fetal consequences.

At 32 AW, she presented a rapidly progressive worsening heaviness and fatigability of both lower limbs, followed two days later by heaviness of both upper limbs, without subjective sensory or sphincter disorders, evolving in a context of apyrexia and conservation of general state. It's undeniably an ascending bilateral and symmetrical tetraparesis, with an acute installation. The extension phase of symptoms lasted 2 weeks before a plateau is reached. Neurological examination showed a motor deficit in the four limbs, predominantly distal and in the lower limbs, associated with osteotendinous areflexia in all four limbs. There were neither superficial or deep sensory disorders, nor damages of cranial pairs. The electroneuromyogram showed a mixed mechanism motor neurogenic disorder with demyelination predominance of the four limbs, mainly in the lower limbs; indeed, there was an abolition of the H reflex, alterations of F waves' conduction speeds, a decreased motor nerve conduction velocity with prolonged distal motor conduction latencies. The cytological and biochemical study of cerebrospinal fluid (CSF) showed no cytology with an albuminorachy at 0.46 g/L, then an albuminocytological dissociation. Viral (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, HSV) and bacterial (Syphilis, Lyme disease, brucellosis, *Campylobacter jejuni*)

serologies were negative. Immunological analysis (anti-DNA, antinuclear, antiphospholipid antibodies, cryoglobulinemia) was normal.

Diagnosis of Guillain-Barré syndrome was therefore retained on the basis of clinical criteria, electroneuromyogram and biological data. She was hospitalized in Neurology Department. Therapeutic management included a cure of polyvalent immunoglobulin (TEGELINE®) at a dose of 400 mg/kg/day for five days with daily motor rehabilitation. Evolution was marked by a clear downward recovery of the motor deficit after one week.

Patient consulted in our formation at 35 AW, for assessment of pregnancy. Vaginal birth was accepted by multidisciplinary staff subject to the absence of complications. She presented at 37 SA and 3 days, for management of her delivery, in which clinical examination found a hemodynamically and neurologically stable patient, in the early stages of labor with a uterine height greater than the gestational age (37 cm with a fatty pannicle of 2 cm), obstetrical ultrasound showed an evolving monofetal pregnancy in summit presentation, biometries corresponded to gestational age with an estimation of fetal weight at 3600 g, the amniotic fluid quantity was normal. Active labor management (artificial rupture of membranes + oxytocin) was instituted, allowing a vaginal delivery of a female newborn, APGAR score 10/10 at 1, 5 and 10 minutes of life, birth weight of 3750 g, received and examined by the pediatrician, judged in good health and then given to the mother for early breastfeeding. Immediate postpartum was without particularities, patient did not present any neurological complications.

Patient was seen again in the Department of Neurology after a month of postpartum, neurological examination was strictly normal except for a weakness of osteotendinous reflexes in the left lower limb.

Discussion

Less than 2% of pregnant women have a neurological pathology [1]. Acute polyradiculoneuritis is involved in 1.5% of cases [1]. This incidence does not seem to be different from that observed in the general population. It occurs very rarely during pregnancy.

Neurological damage does not seem to arise at a specific term of pregnancy, although in the majority of cases, symptoms are encountered in last trimester, and more particularly in early postpartum period. Indeed, the retrospective study of Cheng et al. on a group of pregnant women with acute polyradiculoneuritis concluded that the risk of occurrence was mostly increased during two first weeks of postpartum [2].

Pathophysiological mechanism remains the same and is immunological, humoral, cellular or mixed [3]. From cases described in literature, it is difficult to conclude whether the immunological state generated by pregnancy favors or protects against acute polyradiculoneuritis. Moreover, the existence of recurrent forms in pregnant women and the aggravation of symptoms during peripartum period could suggest a hormonal role [1, 4]. Evolution and prognosis of GBS is not impacted by pregnancy. In our patient, motor and especially respiratory evolution was uneventful.

GBS in pregnancy does not affect fetal development and does not increase abortion or fetal death risk, suggesting that the agent causing GBS does not cross the placental barrier or affect the fetus [5, 6]. Nelson et al. reported a fetal survival rate of 96% in 29 patients with GBS during pregnancy, which is not different from that in unaffected pregnant women [7]. However, severe forms of acute polyradiculoneuritis appears to carry an increased risk of preterm delivery [5].

Respiratory distress represents the major complication in pregnant women, caused by increased ventilatory requirements and decreased residual capacity during pregnancy [5]. However, severe cases of GBS complicated by maternal respiratory distress have been reported with a satisfying fetal development and an ordinary delivery, when early respiratory support, minimal benzodiazepine sedation and early caesarean section are performed [5].

Therapeutic management of pregnant women with GBS has no particularities [5, 8]. Recently, it has been shown that immunoglobulins alone at an effective dose are sufficient to reach a clinical improvement [3]. Indeed, in our patient, a patent clinical improvement was noted in the first week after a five-day cure of immunoglobulin. Yik-Si Chan et al. have shown that there is no maternal-fetal risk and that immunoglobulins should be considered as the treatment of choice for GBS during pregnancy [9]. Other authors consider this treatment to be more effective than plasmapheresis because of less blood spoliation and infectious risk [9, 10].

Prevention of hemodynamic, respiratory, and infectious complications must be rigorous. Besides, clinical and ultrasound monitoring of fetal development must be part of therapeutic management [11].

Delivery is achieved in the majority of cases by vaginal delivery, without particular difficulties in parturients with GBS [11]. However, it has been noted that in GBS, induction of labor and/or cesarean section seem to cause a deterioration of delivery conditions and recovery delay [7, 10]. No fetal malformations have been described at birth, even when GBS occurs at first trimester [1].

Conclusion

Guillain-Barré syndrome remains a rare pathology during pregnancy, requiring close collaboration between obstetrician and neurologist once the diagnosis is confirmed. Its occurrence and evolution do not seem to be impacted by pregnancy. Similarly, except in severe cases, GBS does not seem to affect pregnancy and fetal development. However, prevention of respiratory, hemodynamic and infectious complications must be rigorous and regular clinical and ultrasound monitoring of fetal development must be an integral part of therapeutic management.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bouaggad A, Boudier MA, Laraki M, et al. Syndrome de Guillain-Barré et grossesse. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1994 Feb;89(2):86-7.
2. Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, et al. Increased incidence of Guillain-Barré syndrome in post-partum. *Epidemiology*. 1998 Nov;9(6):601-4.
3. Toyka KV. Eighty-three years of the Guillain-Barré syndrome: clinical and immunopathologic aspects, current and future treatments. *Rev Neurol*. 1999 Oct;155(10):849-56.
4. Gerda GZ. A case of acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in early pregnancy. *Am J Perinatol*. 2001 Jun;18(4):213-5. doi: 10.1055/s-2001-15506
5. Gautier PE, Hantson P, Vekemans MC, et al. Intensive care management of Guillain-Barré syndrome during pregnancy. *Intensive Care Med*. 1990;16(7):460-2. doi: 10.1007/BF01711227
6. Smith JL. Campylobacter jejuni infection during pregnancy: longterm consequences of associated bacteremia, Guillain-Barré syndrome, and reactive arthritis. *J Food Prot*. 2002 Apr;65(4):696-708. doi: 10.4315/0362-028x-65.4.696
7. Nelson LH, Mc Lean WT. Management of Landary – Guillain-Barré syndrome pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985 Mar;65(3 Suppl):25S-29S.
8. Rockrel A, Wissel J, Rolfs A. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. An indication for caesarian section? *J Perinat Med*. 1994;22(5):393-8. doi: 10.1515/jpme.1994.22.5.393
9. Yik-Si Chan L, Hang-yuet Tsui M, Ngong Leung T. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Apr;83(4):319-25.
10. Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzelak B, Putowski L, et al. Pregnancy with systemic lupus erythematosus and four IVF failures treated with intravenous gamma globulin infusions. *Int J Gynecol Obstet*. 2004 Apr;85(1):54-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2003.07.002
11. Boughammoura-Bouatay A, Hizem Y, Chebel S, et al. Guillain-Barré syndrome and pregnancy. *Rev Med Interne*. 2005 Apr;26(4):325-6. doi: 10.1016/j.revmed.2004.12.002. Epub 2005 Jan 18.

Received/Reviewed/Accepted
24.09.2021/01.11.2021/08.11.2021

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.

Множественная невропатия краниальных нервов, ассоциированная с COVID-19

Максимова М.Ю.¹, Груша Я.О.^{2,3}, Фетцер Е.И.^{2,3}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва; ³кафедра глазных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Полиморфизм клинических проявлений коронавирусной инфекции нередко создает для врача большие диагностические трудности, особенно у больных с преобладанием неврологических симптомов. Среди последних особое место занимают невропатии краниальных нервов, которые могут быть одним из первых симптомов заболевания или же проявляться на фоне развернутой клинической картины. Нарушение обоняния и вкуса считается ранним проявлением инфекции SARS-CoV-2. Подобно вовлечению обонятельной луковицы, описано множественное поражение черепных нервов (например, VII, VI и III). У пациентов с множественной невропатией краниальных нервов, ассоциированной с COVID-19, чаще наблюдается частичное восстановление нарушенных функций. В статье представлено описание и обсуждение редкого клинического случая множественной невропатии краниальных нервов, ассоциированной с COVID-19, с последовательным вовлечением в патологический процесс обонятельных (I), правого зрительного (II) нервов, лобной ветви тройничного (V) нерва, лицевых (VII) и подъязычных (XII) нервов. Приведены данные о клинических проявлениях и диагностических критериях этой формы патологии.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; множественная невропатия краниальных нервов.

Контакты: Марина Юрьевна Максимова, ncnmaximova@mail.ru

Для ссылки: Максимова МЮ, Груша ЯО, Фетцер ЕИ. Множественная невропатия краниальных нервов, ассоциированная с COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):99–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-99-103

COVID-19 associated multiple cranial neuropathies

Maksimova M.Yu.¹, Grusha Ya.O.^{2,3}, Fettser E.I.^{2,3}

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ³Department of Eye Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²11A,B, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

The polymorphism of the clinical manifestations of coronavirus infection often creates great diagnostic difficulties for the practitioners, especially in patients with a predominance of neurological symptoms. Of the latter, cranial neuropathies take a particular place, as they may be either one of the first symptoms or appear during the disease progression. Impairment of smell and taste is considered an early manifestation of SARS-CoV-2 infection. Similar to the involvement of the olfactory bulb, multiple cranial nerves involvement (for example, VII, VI, and III) has been described. Patients with COVID-19 associated multiple cranial neuropathies are more likely to experience partial recovery of impaired function. We present and discuss a rare case of COVID-19 associated multiple cranial neuropathies with a sequential involvement of the olfactory (I), right visual (II), frontal branch of the trigeminal (V), facial (VII), and hypoglossal (XII) nerves. Data on clinical manifestations and diagnostic criteria for this form of pathology are presented.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; multiple cranial neuropathies.

Contact: Marina Yuryevna Maksimova, ncnmaximova@mail.ru

For reference: Maksimova MYu, Grusha YaO, Fettser EI. COVID-19 associated multiple cranial neuropathies. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):99–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-99-103

За последние 20 лет в мире произошло три крупных пандемии (эпидемии). Первая пандемия возникла в провинции Гуандун на юге Китайской Народной Республики в 2002–2003 гг. и была вызвана вирусом SARS-CoV-1 [1]. Вторая пандемия зафиксирована в Саудовской Аравии в 2012 г. и была связана с вирусом MERS-CoV [2]. Вирусы SARS-CoV-1 и MERS-CoV привели к эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) с летальностью до 9,6 и 34,4% случаев со-

ответственно [3]. Пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в городе Ухань (провинция Хубэй) Китайской Народной Республики в декабре 2019 г. [4].

Вирусы SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2 являются бета-коронавирусами и имеют высокую степень гомологичности геномной последовательности [5]. Вирус SARS-CoV-2 обладает сродством к рецептору ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2; англ. angiotensin-con-

verting enzyme 2, ACE2), который экспрессируется в эндотелиоцитах, нейронах и нейроглиоцитах. Этим, вероятно, и объясняется высокая нейротропность вируса SARS-CoV-2 по сравнению с другими коронавирусами [6].

Основными характеристиками COVID-19 являются лихорадка, сухой кашель, диарея, общая слабость, одышка, боль в мышцах, двусторонняя пневмония с повышением плотности легочной ткани по типу «матового стекла» на компьютерных томограммах [7].

Однако при COVID-19 в патологический процесс может вовлекаться любой отдел нервной системы. Неврологические проявления часто полисимптомные и многообразные, отличаются вариабельностью и тяжестью течения. В группу церебральных и спинальных нарушений входят головная боль, болезненность при движении глазных яблок, головокружение, дезориентация, психомоторное возбуждение, нарушение сознания, атаксия, эпилептические приступы, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбоз мозговых вен и венозных синусов, острый менингоэнцефалит, острая некротизирующая энцефалопатия, острый диссеминированный энцефаломиелит, миелит [8]. К поражениям периферической нервной системы относятся аносмия, дисгевзия, потеря зрения, глазодвигательные нарушения, периферический парез мимической мускулатуры, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера Фишера, дистальная симметричная невропатия, множественная невропатия краниальных нервов [9].

Малое число описаний в литературе синдрома множественной краниальной мононевропатии при COVID-19 свидетельствует о его редкости в клинической практике. Настоящее наблюдение позволяет, как нам кажется, выявить определенные закономерности неврологических нарушений в клиническом проявлении COVID-19, которые могут быть использованы при его диагностике.

В качестве иллюстрации представляем клинический случай.

Пациент X, 54 лет, в октябре 2020 г. перенес внебольничную двустороннюю полисегментарную вирусную пневмонию (объем поражения легочной ткани справа — 27%, слева — 31%; степень тяжести — КТ2) с дыхательной недостаточностью 1-й степени. Диагноз коронавирусной инфекции был верифицирован лабораторно методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из ротоглотки и носоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2.

На 3-и сутки с момента заболевания на фоне лихорадки до 38 °С, сухого кашля, общей слабости, полисегментарной пневмонии пациент отметил нарушение обоняния и внезапную потерю зрения. При офтальмологическом обследовании была выявлена окклюзия центральной артерии сетчатки правого глаза. Через 10 дней от начала заболевания появились онемение и колющая боль в области лба. Постепенно развились перекося лица справа, невозможность закрыть правый глаз, скованность мышц правой половины лица. В течение нескольких дней лицо стало неподвижным, больной отметил затруднение движений языка в полости рта.

В остром периоде заболевания пациенту назначались фавипиравир 800 мг 2 раза в день, тоцилизумаб 8 мг/кг внутривенно капельно (две инфузии), эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ / 0,4 мл 2 раза в день подкожно, ацетилсалициловая ки-

слота + магния гидроксид 75 мг утром, гипотензивная терапия. Во все время заболевания COVID-19 и впоследствии коронеопротекторная терапия не проводилась. Пациент эпизодически применял сосудосуживающие капли и тетрациклиновую мазь в оба глаза.

Выписан из стационара на 26-е сутки с момента госпитализации после получения двух отрицательных результатов ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 мазков, взятых на 24-е и 25-е сутки с интервалом 24 ч, с клиническим выздоровлением.

Из анамнеза известно, что в течение длительного времени у пациента отмечается артериальная гипертензия с повышением артериального давления до 160/90–100 мм рт. ст., диффузный токсический зоб. Регулярно принимает гипотензивные препараты и кардиомагнил (ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид).

При обследовании в Научном центре неврологии (НЦН): общее состояние удовлетворительное. Ориентирован в пространстве, времени и собственной личности правильно, критика к своему состоянию сохранена. Данные объективного осмотра: кожные покровы физиологической окраски, высыпаний нет. Гиперемия конъюнктивы. В легких дыхание жесткое. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота пульса: 84 удара в 1 мин. Частота сердечных сокращений: 84 удара в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный.

В неврологическом статусе: аносмия, отсутствие зрения правым глазом, двусторонний периферический паралич мимической мускулатуры, легкий парез мышц языка, постоянная «сверлящая» боль с приступообразным усилением в лобно-височных областях, анестезия в области лба и век. В покое лицо неподвижно, маскообразно — глаза широко открыты, лоб без морщин, углы рта опущены. Пациент не может нахмуриться, поднять брови, при зажмуривании веки не смыкаются, глазные щели расширены, при попытке закрыть глаза глазные яблоки закатываются вверх и кнаружи, при этом роговица не прикрыта полностью (симптом Белла), наблюдается слезотечение. Во время еды пища застревает между щекой и зубами, слюна и жидкая пища плохо удерживаются во рту. Поверхность языка неровная, морщинистая, складчатая с двух сторон. Фибриллярных подергиваний нет. Пациент не может длительное время держать высунутым язык. Движения языка в полости рта нарушены незначительно. Жевание пищи затруднено. Глотание не нарушено. Легкая дизартрия. Объем движений и мышечная сила в руках и ногах достаточные. Сухожильные рефлексы оживлены. Патологических рефлексов нет. Рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив.

В общем анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи отклонений от нормальных значений не выявлено.

При дуплексном сканировании: атеросклеротический стеноз внутренних сонных артерий до 30%.

Трансторакальная эхокардиография: без существенных изменений.

Электроэнцефалография: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга.

МРТ головного мозга (режимы T2 и T2-FLAIR): множественные мелкоочаговые и диффузные изменения в белом веществе полушарий большого мозга (признаки микроангиопатии).

За время нахождения в отделении НЦН пациент получал гипотензивную, антиоксидантную терапию (этилметилгидроксипиридина сукцинат), витаминотерапию, лейкопластырное натяжение кожи лица, лечебную гимнастику, массаж мимической мускулатуры.

При обращении в НИИ глазных болезней установлено, что острота зрения правого глаза составляла 0, левого глаза с коррекцией — 5 строчек. Внутриглазное давление ОУ в пределах нормальных значений. При осмотре выявлены двусторонний паралич лицевой мускулатуры, отсутствие чувствительности в области лба и век. Движения глазных яблок в полном объеме, безболезненные, девиации по Гиршбергу не выявлено. Область проекции слезной железы не изменена. Глазные щели: ОД — 14,0 мм, ОС — 13,0 мм. Двусторонний параличический выворот нижних век, более выраженный справа. Лагофтальм ОУ 8,0 мм, симптом Белла выражен незначительно. Отмечается слезостояние. При надавливании на область проекции слезного мешка патологического отделяемого из нижней слезной точки нет. При биомикроскопии: конъюнктив раздражена, гиперемизована больше справа, отмечено наличие слизистого прозрачного отделяемого в конъюнктивальном мешке ОУ. При биомикроскопии с флуоресцеином: на ОС выявлены множественные точечные дефекты эпителия в центральной зоне роговицы; роговичный эпителий ОД диффузно отечен, парацентрально — эрозия диаметром 2,0 мм, прилегающая строма также отечна. Передняя камера ОУ средней глубины, радужка структурна. На ОС — зрачок правильной формы, прямая зрачковая реакция на свет несколько вялая. На ОД — рубеоз радужки, зрачок продолговатой формы, реакции на свет отсутствуют. ОУ — определяются умеренные помутнения в кортикальных слоях хрусталика, фибриллярная деструкция стекловидного тела. Диск зрительного нерва ОД бледный, монотонный, границы четкие. Артерии сужены. Диск зрительного нерва ОС монотонный, границы четкие, экскавация физиологическая, артерии сужены, вены неравномерны. Сетчатка прилежит. Рефлекс в макулярной зоне отсутствует. Локальная диспигментация на средней периферии.

В связи с нейропаралитическим и нейротрофическим генезом поражения роговицы и невозможностью применения мягкой контактной линзы пациенту в качестве экстренной меры защиты глазной поверхности выполнена шовная тарзорафия ОД. После хирургического вмешательства: глазная щель сомкнута с медиальной и латеральной стороны, в центре высота глазной щели — 1,5 мм.

Назначена корнеопротекторная терапия ОС, включающая применение геля с декспантенолом в течение дня в сочетании с каплями, содержащими 0,18% раствор гиалуроновой кислоты, а также мази с витамином А на ночь и тейпирование.

Пациенту предложено проведение реконструктивно-пластических операций на веках правого и левого глаза, от которых пациент воздержался.

Таким образом, у пациента выявлен синдром множественной невропатии краниальных нервов с последовательным вовлечением обонятельных нервов, правого зрительного нерва, лобной ветви тройничного нерва, лицевых и подъязычных нервов. Сенсорная невропатия лобных нервов характеризуется «сверлящей» болью с приступообразным усилением и нарушением чувствительности в лобно-височ-

ных областях. Невропатия лицевых нервов проявляется двусторонним периферическим параличом мимической мускулатуры. К клиническим симптомам невропатии подъязычных нервов относятся неровная, морщинистая, складчатая поверхность языка, затруднения движений языка, легкая дизартрия.

Пациент повторно обращался в НЦН к неврологу и офтальмологу в феврале и августе 2021 г. Регресса неврологической симптоматики не отмечено.

Обсуждение

Передача коронавирусной инфекции происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями, обеспечивающими одновременное заражение многих лиц от одного больного [4]. Коронавирусы обладают выраженным тропизмом к эпителию и поражают слизистые оболочки респираторного тракта, конъюнктивы, ротовой полости, пищевода и желудка [10], иннервация которых осуществляется концевыми разветвлениями обонятельного (I), тройничного (V), лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) нервов. Идентификация РНК вируса SARS-CoV-2 играет решающую роль в диагностике COVID-19. РНК вируса SARS-CoV-2 обнаруживают в слезной жидкости, мазках из ротоглотки и носоглотки, слюне, мокроте, промывных водах бронхов, цереброспинальной жидкости, в образцах паренхимы легких и мозговой ткани при аутопсии умерших от COVID-19 [11, 12].

Поражение периферической нервной системы при COVID-19 может быть представлено множественной краниальной невропатией, полиневропатией, невропатиями отдельных черепных и периферических нервов, которые нередко сочетаются друг с другом [9].

Причины развития невропатий при COVID-19 остаются неясными. В части случаев вирус SARS-CoV-2, по-видимому, направлен против антигенов шванновских клеток и миелина. В других случаях невропатии могут быть обусловлены васкулитом мелких *vasa nervorum*, приводящим к ишемии нервов. Невропатии при COVID-19 могут проявляться множественной моновропатией, асимметричной полиневропатией и классической симметричной полиневропатией [13, 14].

Краниальная невропатия может быть изолированной или встречается в рамках множественной моновропатии. Чаще других вовлекаются обонятельный (I), лицевой (VII), языкоглоточный (IX), зрительный (II) и блуждающий (X) нервы [15].

Нарушения обоняния, часто в сочетании с расстройством вкуса, возникают на ранних стадиях коронавирусной инфекции [16], до развития основных симптомов болезни, и обычно регрессируют в течение первых 3 нед.

При специализированных опросах anosmia отмечается у 34–88% пациентов с COVID-19. При отсутствии затруднений носового дыхания, ринореи, боли в горле снижение обоняния является клиническим маркером данной инфекции [17]. Система обонятельного нерва рассматривается как возможный путь проникновения вируса в головной мозг [13, 17]. В нескольких исследованиях при МРТ в режиме T2 был выявлен гиперинтенсивный сигнал в обонятельных луковицах и кортикальных отделах обонятельного анализатора [18]. Однако, по мнению некоторых

авторов, нарушение обоняния при COVID-19 возможно не только при невропатии обонятельных нервов, но и при попадании вируса на слизистую оболочку носа с развитием дегенерации волосков нейросенсорных обонятельных клеток [13, 19].

К расстройствам вкуса при COVID-19 относят дисгевзии, агевзию и гипогевзию. Выпадение вкусовых ощущений на передних двух третях языка связано с невропатией язычного нерва или барабанной струны; невропатия последней обычно сочетается с невропатией лицевого нерва. Выпадение вкуса на задней трети языка отмечают при невропатии языкоглоточного нерва. Изолированное нарушение вкуса при COVID-19 практически не встречается, оно обычно сочетается с дисфункцией обонятельной системы [17].

Общие симптомы невропатии лицевого нерва при COVID-19 заключаются в параличе всей мимической мускулатуры лица [20]: лобные складки исчезают, угол рта опущен, бровь приподнята вверх, вследствие паралича круговой мышцы глаза отсутствуют полноценные мигательные движения и полное смыкание век (лагофthalm). Нередко наблюдается симптом Белла, заключающийся в том, что при попытке зажмуривания видна роговица и глазное яблоко на парализованной стороне отклоняется вверх и кнаружи.

Причиной нарушения зрения при коронавирусной инфекции может быть задняя ишемическая невропатия зрительного нерва или окклюзия центральной артерии сетчатки. Потеря зрения может быть полной или частичной, односторонней или двусторонней [17].

Невропатия глазодвигательных, тройничного и преддверно-улиткового нервов при COVID-19 чаще наблюдается как один из компонентов множественной краниальной мононевропатии [15]. При частичном выпадении функции глазодвигательного нерва наблюдается опущение верхнего века при сохранности движений глаза и функций зрачка. При полной офтальмоплегии возможны птоз (одно- или двусторонний), диплопия, анизокория, отклонение глазных яблок кнаружи, отсутствие реакции зрачков на свет и аккомодации. Часты жалобы на затуманивание зрения, обусловленное парезом аккомодации и диплопией. Вовлечение в патологический процесс тройничного нерва характеризуется гипестезией, иногда невралгией [17]. При патологии тройничного нерва отсутствие чувствительной иннервации приводит к тому, что в результате раздражающего воздействия факторов окружающей среды на конъюнктиву или роговицу не возникают защитные мигательные движения и роговица остается обнаженной, в результате повреждается эпителий. Также немаловажен факт отсутствия нейротрофического компонента в развитии роговичных осложнений.

При невропатии преддверно-улиткового нерва наблюдаются вестибулярные расстройства в виде головокру-

жения, сопровождающегося тошнотой и рвотой, снижение слуха и атаксия [17].

Дисфункция блуждающего нерва при COVID-19 проявляется развитием дыхательной недостаточности по типу острого респираторного дистресс-синдрома. В числе первых клинических симптомов невропатии блуждающего нерва появляются кашель, приступы удушья, хриплый, вибрирующий голос, затруднение глотания. Поражение висцеральных ветвей блуждающего нерва также сопровождается нарушениями сердечной деятельности, функций пищевода, желудка и кишечника. Вследствие наличия периферических связей краниальных нервов и смежной локализации ядер блуждающего, языкоглоточного, тройничного и лицевого нервов в продолговатом мозге дисфункция блуждающего нерва часто включает симптомокомплекс невропатий языкоглоточного (IX), тройничного (V) и лицевого (VII) нервов [13].

Множественная невропатия краниальных нервов (мультифокальная невропатия), характеризующаяся одновременным или последовательным вовлечением отдельных нервных стволов, обычно возникает у пациентов с уже установленным диагнозом COVID-19 и поражением легких. Ключевой особенностью проявлений множественной краниальной невропатии является асимметричность, однако при прогрессировании COVID-19 в результате суммации поражений вовлекаются обе стороны, поэтому клиническая картина начинает походить на полиневропатию, которая характеризуется относительно симметричной симптоматикой [9, 15, 17].

COVID-ассоциированная множественная краниальная мононевропатия обычно имеет монофазное течение. О терапевтических возможностях при различных формах мультифокальной невропатии при COVID известно мало. В острой фазе заболевания в отдельных случаях применяют глюкокортикоиды и внутривенные иммуноглобулины. К сожалению, попытки лечения часто оказываются безуспешными. При тенденции к хроническому течению лечение носит преимущественно симптоматический характер. Полный регресс симптомов при мультифокальной краниальной невропатии у пациентов с COVID-19 наблюдается редко, лишь в наиболее легких случаях. У 70% пациентов частичное восстановление функций черепных нервов происходит в течение первых 6 мес. Стойкие остаточные явления наблюдаются часто. Если к 6-му месяцу нет никаких сдвигов в направлении восстановления, это плохой прогностический признак [17].

Нами представлен крайне редкий случай COVID-ассоциированной множественной краниальной мононевропатии с последовательным вовлечением в патологический процесс обонятельных (I), правого зрительного (II) нервов, лобной ветви тройничного (V) нерва, лицевых (VII) и подъязычных (XII) нервов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005 Dec;69(4):635-64. doi: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005
2. Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res.* 2013 Oct;100(1):286-95. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.015. Epub 2013 Sep 6.
3. Alshukairi AN, Zheng J, Zhao J, et al. High Prevalence of MERS-CoV Infection in Camel Workers in Saudi Arabia. *mBio.* 2018 Oct 30;9(5):e01985-18. doi: 10.1128/mBio.01985-18

4. World Health Organization. 11 march 2020. Available from: <http://www.int.ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
5. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):719-25. doi: 10.1002/jmv.25766. Epub 2020 Mar 28.
6. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, et al. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020 Sep;27(9):1764-73. doi: 10.1111/ene.14277. Epub 2020 May 22.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
8. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020 Oct 1;143(10):3104-20. doi: 10.1093/brain/awaa240
9. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Feb 14;21(3):9. doi: 10.1007/s11910-021-01102-5
10. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):687-95. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30193-4. Epub 2020 May 7.
11. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
12. Serrano GE, Walker JE, Arce R, et al. Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease. *medRxiv.* 2021 Feb 18:2021.02.15.21251511. doi: 10.1101/2021.02.15.21251511
13. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020 Oct;41(10):2657-69. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3. Epub 2020 Jul 28.
14. Gholami M, Safari S, Ulloa L, Motaghinejad M. Neuropathies and neurological dysfunction induced by coronaviruses. *J Neurovirol.* 2021 Jun;27(3):380-96. doi: 10.1007/s13365-021-00977-x. Epub 2021 May 13.
15. Finsterer J, Scorza FA, Scorza C, Fiorini A. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Aug 11. doi: 10.17305/bjbms.2021.6341. Online ahead of print.
16. Lüers JC, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O. The COVID-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngorhinootologie.* 2020 May;99(5):287-91. doi: 10.1055/a-1095-2344. Epub 2020 Mar 26.
17. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osharov M, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020 Oct 15;417:117085. doi: 10.1016/j.jns.2020.117085. Epub 2020 Aug 7.
18. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol.* 2021 Jan;28(1):28-35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006. Epub 2020 Oct 19.
19. Bilinska K, von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the ACE2 Virus Entry Protein in the Nervous Terminalis Reveals the Potential for an Alternative Route to Brain Infection in COVID-19. *Front Cell Neurosci.* 2021 Jul 5;15:674123. doi: 10.3389/fncel.2021.674123. eCollection 2021.
20. Lima MA, Silva MTT, Soares CN, et al. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol.* 2020 Dec;26(6):941-4. doi: 10.1007/s13365-020-00912-6. Epub 2020 Oct 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
24.09.2021/29.12.2021/10.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>
Груша Я.О. <https://orcid.org/0000-0002-6461-8243>
Фетцер Е.И. <http://orcid.org/0000-0002-3729-7480>

Множественная невропатия черепных нервов как проявление паранеопластического синдрома при тимоме

Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Идилова Л.И., Степанов В.Н., Измайлова А.М., Петриков С.С.

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Неврологические симптомы могут быть проявлением онкологического заболевания как при непосредственном вовлечении нервной системы (инвазия опухоли, метастазирование, компрессия нервной ткани новообразованием), так и при ее опосредованном повреждении у пациентов с паранеопластическими синдромами. Неврологические проявления при данном синдроме чаще вызывают новообразования, продуцирующие нейроэндокринные белки (мелкоклеточный рак легкого, нейробластома) или вовлекающие органы иммунной системы (тимомы, лимфомы, плазмцитомы). Иногда паранеопластический синдром опережает выявление и верификацию опухоли, поэтому онкопоиск может быть успешной диагностической тактикой у пациентов с неврологическими симптомами неустановленной этиологии.

В качестве иллюстрации такого диагностического подхода в данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с множественной невропатией черепных нервов в дебюте злокачественной тимомы. Симптомы множественной невропатии развились у 20-летней пациентки в течение 2 мес, предшествующих госпитализации в стационар. Дифференциально-диагностический ряд включал в себя инфекционные, аутоиммунные, сосудистые заболевания, болезни, проявляющиеся гиперостозом костей черепа, а также онкологические заболевания. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением выявила патологическое накопление контрастного вещества глазодвигательными, тройничными, преддверно-улитковыми и блуждающими нервами. При компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости выявлены признаки новообразований средостения, правого легкого, печени, правого надпочечника и левой почки. Прижизненное патолого-анатомическое исследование материала, полученного с помощью видеоторакоскопической биопсии из новообразования средостения, выявило злокачественную тимому. Пациенты с множественными краниальными невропатиями нередко встречаются в неврологической практике. Установление причины данного состояния является сложной медицинской задачей ввиду большого количества заболеваний, с которыми будет необходимо провести дифференциальную диагностику.

Ключевые слова: паранеопластический синдром; невропатия черепных нервов; краниальная невропатия; злокачественная тимомы; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Евгений Владимирович Шевченко; neurodoctor.e@gmail.com

Для ссылки: Рамазанов ГР, Шевченко ЕВ, Идилова ЛИ и др. Множественная невропатия черепных нервов как проявление паранеопластического синдрома при тимоме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):104–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-104-107

Multiple cranial neuropathies as a manifestation of paraneoplastic syndrome in thymoma
Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Idilova L.I., Stepanov V.N., Izmailova A.M., Petrikov S.S.
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department, Moscow
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

Neurological symptoms could be a manifestation of cancer both with direct involvement of the nervous system (tumor invasion, metastasis, compression of nerve tissue by neoplasm) and its mediated damage in patients with paraneoplastic syndromes. Neurological manifestations in this syndrome are more likely to cause neoplasms that produce neuroendocrine proteins (small-cell lung cancer, neuroblastoma) or involve immune system organs (thymomas, lymphomas, plasmacytomas). The paraneoplastic syndrome can be observed ahead of tumor detection and verification in some cases, so cancer screening can be a successful evaluation tactic in patients with neurological symptoms of undetermined etiology.

To illustrate this diagnostic approach, we present the clinical case of a patient with multiple cranial neuropathies as a malignant thymoma manifestation. Symptoms of multiple neuropathies developed in the 20-year-old woman within two months prior to hospitalization. The differential diagnosis included infectious, autoimmune, vascular diseases, diseases manifested by hyperostosis of the skull bones, and oncological diseases. Magnetic resonance imaging of the brain with contrast revealed a pathological accumulation of contrast in the oculomotor, trigeminal, vestibulocochlear, and vagus nerves. Computed tomography of the thorax and abdomen showed signs of neoplasms of the mediastinum, right lung, liver, right adrenal gland, and left kidney. Antemortem pathology study of the material obtained by Video-assisted thoracoscopic biopsy from a mediastinal neoplasm revealed a malignant thymoma.

Patients with multiple cranial neuropathies are often encountered in neurological practice. However, establishing the cause of this condition is a complex medical task due to many diseases with which it will be necessary to conduct a differential diagnosis.

Keywords: paraneoplastic syndrome; multiple cranial neuropathies; cranial neuropathy; malignant thymoma; magnetic resonance imaging.

Contact: Evgeniy Vladimirovich Shevchenko; neurodoctor.e@gmail.com

For reference: Ramazanov GR, Shevchenko EV, Idilova LI, et al. Multiple cranial neuropathies as a manifestation of paraneoplastic syndrome in thymoma. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):104–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-104-107

Поражение нервной системы является нередким осложнением онкологических заболеваний различной локализации и разного гистологического типа [1, 2]. По данным P.D. Clouston и соавт. [2], неврологические проявления возникают у 20% больных со злокачественными новообразованиями. Вовлечение в патологический процесс нервной системы может происходить при инвазии опухоли и метастазировании, компрессии новообразованием нервной ткани или опосредованно, по причине метаболических изменений, нарушения функции иммунной системы и гемостаза. Такое опосредованное поражение органов и систем называют паранеопластическим синдромом.

Повреждение нервной системы при паранеопластическом синдроме возникает у 0,25–1% пациентов со злокачественными опухолями различной локализации [2, 3]. Данный синдром возникает при новообразованиях, продуцирующих нейроэндокринные белки (мелкоклеточный рак легкого, нейробластома) или вовлекающих органы иммунной системы (тимомы, лимфомы, плазмоцитомы) [4, 5].

Патология нервной системы при паранеопластическом синдроме может принимать форму энцефалита, миелита, моно- или полиневропатии [5]. По данным M.A. Kanikannan и соавт. [3], в 64,4% случаев паранеопластический синдром служит проявлением поражения периферической нервной системы.

Паранеопластический синдром может на несколько лет опережать выявление и верификацию опухоли [6]. Онкопоиск может быть успешной диагностической тактикой у пациентов с неврологическими симптомами неустановленной этиологии [3]. В данной статье мы хотим проиллюстрировать такой диагностический подход клиническим примером.

Пациентка А., 20 лет, обратилась в Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (далее – Институт) по направлению невролога поликлиники для прохождения радиохирургического лечения на аппарате «гамма-нож» с диагнозом «нейрофиброматоз II типа». Из анамнеза известно, что за 2 мес до обращения в Институт у пациентки произошло снижение слуха с двух сторон, возник птоз левого века. В течение 2 нед ее беспокоит диффузная головная боль, родственники стали отмечать сонливость в течение суток. В заключении по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, выполненной через 2 нед от дебюта симптоматики, указаны нев-

риномы правого тройничного, обоих преддверно-улитковых нервов (изображения не предоставлены). В анамнезе жизни нет указаний на наследственную отягощенность, в том числе нейрофиброматоз II типа у родственников, также нет указаний на перенесенные и хронические заболевания, травмы и операции.

При осмотре: кожные покровы бледно-розовые, сыпи нет, температура тела 36,5 °С. Дыхание самостоятельное, свободное, при аускультации легких – везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в 1 мин. Артериальное давление – 130/90 мм рт. ст., пульс ритмичный с частотой 72 в 1 мин. В неврологическом статусе: поверхностное оглушение, оценка по Шкале комы Глазго 14 баллов, менингеальных симптомов не выявлено. Зрачки равные, прямая и содружественная фотореакции живые. Птоз левого века, расходящийся вертикальный страбизм за счет левого глазного яблока. Чувствительность лица снижена справа. Слабость верхней и нижней мимической мускулатуры левой половины лица, снижение слуха с двух сторон. Глоточный рефлекс живой, симметричный, глотание и фонация не изменены.

МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненная в Институте в день поступления, выявила патологическое накопление контрастного вещества глазодвигательными (III), тройничными (V), преддверно-улитковыми (VIII) и блуждающими (X) нервами с двух сторон, а также утолщение III, V, VIII пар черепных нервов (рис. 1).

Диагноз нейрофиброматоз II типа был исключен ввиду несоответствия клиническим и радиологическим критериям.

Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

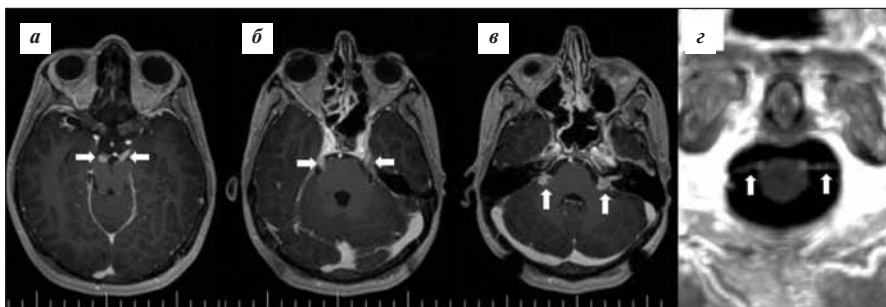


Рис. 1. Аксиальные МР-томограммы головного мозга, взвешенные по T1, после контрастного усиления. Отмечаются утолщение нервов и накопление ими контрастного вещества (отмечено стрелками): а – глазодвигательными, б – тройничными, в – вестибуло-кохлеарными. Накопление контрастного вещества блуждающими нервами (г) отмечено стрелками

Fig. 1. T1-weighted axial MR images of the brain after contrast enhancement. Thickening of the nerves and their contrast enhancement are noted (marked by arrows): a – oculomotor, b – trigeminal, c – vestibulocochlear. Contrast enhancement of vagus nerves (d) is indicated by arrows

Лабораторная диагностика в объеме клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи не выявила отклонений от референсных значений. Отмечали повышение уровня С-реактивного белка до 30 мг/л. Серологические маркеры гемоконтактных заболеваний (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис) были отрицательными.

Выполнена люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) прозрачная до и после центрифугирования, концентрация белка — 0,90 г/л, лактата — 2,2 ммоль/л, глюкозы — 3,20 ммоль/л. Цитоз составил 4 клетки в 1 мкл, из них эритроцитоз — 0.

Анализ ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции не обнаружил генетического материала вирусов *Herpes Simplex I* и *II*, Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, а также *Toxoplasma gondii* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Электронейромиография не выявила отклонений при оценке функционального состояния нервов конечностей.

Для визуализации очагового поражения, характерного для саркоидоза, была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением, по результатам которой выявлены признаки новообразований средостения, правого легкого, печени, правого надпочечника и левой почки (рис. 2).

Пациентка осмотрена офтальмологом: среды обоих глаз прозрачны, патологии глазного дна не выявлено.

При ультразвуковом исследовании периферических лимфатических узлов выявлены признаки лимфаденопатии.

После выполнения видеоторакоскопической биопсии новообразования переднего средостения пациентке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сут внутривенно в течение 5 сут. Отмечали уменьшение интенсивности головной боли и восстановление ясного сознания.

По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала выявлена гистологическая картина злокачественной тимомы.

После установления диагноза пациентке было рекомендовано продолжение лечения в онкологическом стационаре, от которого пациентка отказалась.

Обсуждение. В данном клиническом примере представлена пациентка с подострым развитием клинической картины двусторонней краниальной невропатии.

Диагноз «нейрофиброматоз II типа» был исключен в соответствии с Манчестерскими критериями (1992) [7]. Результаты проведенной МРТ позволили исключить очаговое повреждение ствола мозга. При этом на томограммах, полученных после внутривенного введения контрастного вещества, обращало на себя внимание повышение сигнала от черепных нервов. Данный признак проявляется при нарушении целостности гематоневрального барьера и обусловлен выходом контрастного вещества за пределы сосудистого русла с распространением его в периневрии. Симптом не является специфичным и встречается при различных патологических состояниях. Тем не менее в большинстве случаев он возникает вторично и свидетельствует в пользу генерализации патологического процесса [8]. Анализ ЦСЖ позволил исключить инфекционное заболевание мозговых оболочек и выявить повышение концентрации белка. Выполнение КТ органов грудной клетки было направлено на поиск признаков очагового поражения легких в рамках диагностики саркоидоза, однако обнаружение но-

вообразования средостения и последующее гистологическое исследование биоптата данного новообразования явились ключом к диагнозу.

В нашем клиническом наблюдении паранеопластическая полиневропатия, представленная краниальной невропатией, послужила первым клиническим проявлением злокачественной тимомы. Дебют паранеопластического синдрома с краниальной невропатией является редким вариантом течения данного синдрома: описано несколько клинических случаев у пациентов с раком мочевого пузыря, периапулярным раком, мелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы. В серии клинических наблюдений, опубликованных в период с 2005 по 2016 г., как и в представленном примере, невропатия была двусторонней с поражением II, III, IV, VI, VII, VIII пар черепных нервов [6, 9–11].

МРТ является важным методом диагностики паранеопластической полиневропатии. На томограммах при этом может наблюдаться протяженное утолщение черепных нервов с накоплением контрастного вещества. Дифференциальная диагностика при такой картине включает саркоидоз, лимфому, инфекционные заболевания и карциноматоз

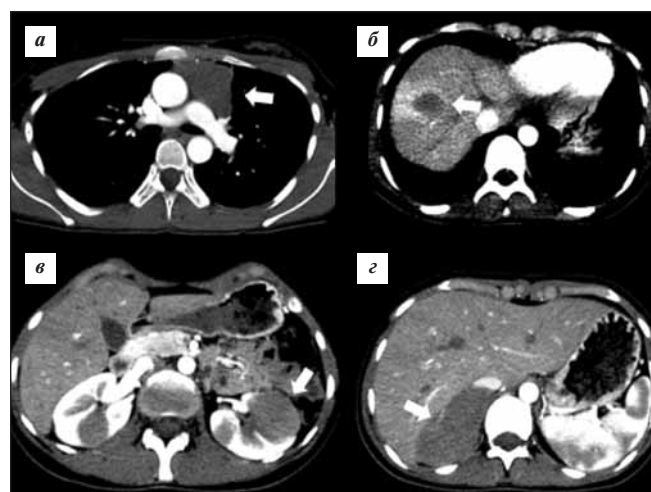


Рис. 2. Аксиальные компьютерные томограммы грудной клетки и брюшной полости после контрастного усиления. а — мягкотканное объемное образование переднего средостения (указано стрелкой) без признаков инвазии в сосуды; б — патологическое образование в S_{VIII} сегменте печени (указано стрелкой) с кольцевидным периферическим контрастированием в артериальную фазу; в — мягкотканное объемное образование с признаками васкуляризации в правом надпочечнике (указано стрелкой); г — мягкотканное объемное образование левой почки с неоднородным контрастированием в артериальную фазу и киста правой почки (указана стрелкой)

Fig. 2. Axial computed tomography scans of the chest and abdomen after contrast enhancement. а — soft tissue anterior mediastinum mass (indicated by arrow) without signs of invasion into the vessels; б — S_{VIII} segment of the liver mass (indicated by arrow) with ring-shaped peripheral contrast enhancement in the arterial phase; в — soft tissue mass with signs of vascularization in the right adrenal gland (indicated by arrow); д — soft tissue left kidney mass with inhomogeneous contrast enhancement in the arterial phase and a cyst of the right kidney (indicated by arrow)

оболочек мозга, синдром Гийена–Барре. При этом саркоидоз, лимфома и карциноматозный менингит чаще характеризуются узловым накоплением контрастного вещества и вовлекают другие области нервной системы [12].

Пациенты с множественными краниальными невропатиями нередко встречаются в неврологической практике. Установление причины данного состояния является сложной медицинской задачей ввиду большого количества заболеваний, с которыми будет необходимо провести дифференциальную диагностику. Следует отметить, что заболевания, проявляющиеся множественной краниальной невропатией, в 30% случаев являются неизлечимыми и приводят к тяжелой инвалидизации или летальному исходу в течение 3–6 мес от дебюта болезни [13].

Дифференциально-диагностический ряд должен включать различные инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, а также васкулиты, коллагенозы, синдром Шегрена, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена–Барре, энцефалит Бикерстаффа, интрамедуллярные новообразования, болезнь Педжета, токсическое повреждение нервной системы (ингибиторы кальциневрина) [13].

Таким образом, двусторонняя невропатия черепных нервов требует как диагностики инфекционных, воспалительных аутоиммунных, сосудистых и токсических заболеваний, болезней, проявляющихся гиперостозом костей черепа, так и проведения онкопоиска для исключения злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чертоусова АЕ, Черникова ИВ. Паранеопластические синдромы в неврологии. *Нервные болезни*. 2018;(1):32–8. doi: 10.24411/2226-0757-2018-11995 [Chertousova AE, Chernikova IV. Paraneoplastic syndromes in neurology. *Nervnyye bolezni*. 2018;(1):32–8. doi: 10.24411/2226-0757-2018-11995 (In Russ.)].
2. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol*. 1992;31(3):268–73. doi: 10.1002/ana.410310307
3. Kanikannan MA, Sirisha Y, Uppin MS, et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study. *J Neurooncol*. 2015;125(1):197–206. doi: 10.1007/s11060-015-1898-7
4. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):838–54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099
5. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet. Neurology*. 2008;7(4):327–40. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7
6. Hammam T, McFadzean RM, Ironside JW. Anti-hu paraneoplastic syndrome presenting as bilateral sixth cranial nerve palsies. *J Neuroophthalmol*. 2005;25(2):101–4. doi: 10.1097/01.wno.0000165103.01237.fl
7. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, et al. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology*. 2002;59(11):1759–65. doi: 10.1212/01.wnl.0000035638.74084.f4
8. Saremi F, Helmy M, Farzin S, et al. MRI of cranial nerve enhancement. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(6):1487–97. doi: 10.2214/AJR.04.1518
9. Kaido M, Yuasa Y, Yamamoto T, et al. A case of possible paraneoplastic neurological syndrome presenting as multiple cranial nerve palsies associated with gallbladder cancer. *RinshoShinkeigaku*. 2016;56(9):617–21. doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-000906
10. Renna R, Plantone D, Batocchi AP. Teaching NeuroImages: a case of hearing loss in a paraneoplastic syndrome associated with anti-Hu antibody. *Neurology*. 2012;79(15):e134. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e262b
11. Paul R, Ghosh AK, Sinha A, Bhattacharya R. Paraneoplastic optic neuritis as the first manifestation of periamputary carcinoma. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):73–5. doi: 10.4103/2229-516X.149255
12. Madhavan AA, Carr CM, Morris PP, et al. Imaging Review of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2176–87. doi: 10.3174/ajnr.A6815
13. Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1714–7. doi: 10.1001/archneur.62.11.1714

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.09.2021/28.11.2021/13.12.2021

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.

Рамазанов Г.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Шевченко Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-9750-3509>

Идилова Л.И. <https://orcid.org/0000-0003-3104-7840>

Степанов В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>

Измайлова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5979-5667>

Петриков С.С. <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

COVID-19 в семье с редким генетическим заболеванием нервной системы

Мартынов М.Ю.^{1,2}, Куташов В.А.³, Ульянова О.В.³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Приведено описание семейного случая туберозного склероза (ТС), осложненного COVID-19. Присоединение COVID-19 отягощает течение ТС и может приводить к неблагоприятному исходу. Рассмотрена роль mTORC1 (mechanistic/mammalian Target of Rapamycin Complex 1) в развитии и функционировании нервной системы и в патогенезе ТС и COVID-19, в частности в поражении головного мозга и легких. Показано, что у больных ТС присоединение COVID-19 утяжеляет течение эпилепсии. Отмечено, что наличие лимфангиолейомиоматоза может предрасполагать к проникновению вируса SARS-CoV-2 в легкие вследствие повышенной экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в пневмоцитах II типа и отягощать прогноз. Рассмотрены вопросы прекращения/продолжения терапии эверолимусом у больных ТС при присоединении COVID-19.

Ключевые слова: туберозный склероз; головной мозг; эпилепсия; лимфангиолейомиоматоз; COVID-19; SARS-CoV-2; mTORC1; рапамцин; эверолимус.

Контакты: Михаил Юрьевич Мартынов; m-martin@inbox.ru

Для ссылки: Мартынов МЮ, Куташов ВА, Ульянова ОВ. COVID-19 в семье с редким генетическим заболеванием нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):108–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-108-114

COVID 19 in a family with rare genetic disease of the nervous system

Martynov M.Yu.^{1,2}, Kutashov V.A.³, Ulyanova O.V.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;

³N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build 10,

Moscow 117513, Russia; ³10, Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia

We present familial tuberous sclerosis (TS) case complicated by COVID-19. COVID-19 aggravates the course of TS and may lead to a fatal outcome. We review the role of mTORC1 (mechanistic/mammalian Target of Rapamycin Complex 1) in the development and functions of the nervous system and the pathogenesis of TS and COVID-19 with emphasis on the involvement of the brain and lungs. We observed that COVID-19 worsens the course of epilepsy in patients with TS. In TS patients, lymphangioleiomyomatosis may predispose to SARS-CoV-2 invasion into the respiratory system because of the increased expression of ACE2 and TMPRSS2 in type II pneumocytes and thus may worsen the prognosis. We also review the current data on the continuation/termination of everolimus administration in patients with TS associated with COVID-19.

Keywords: tuberous sclerosis; brain; epilepsy; lymphangioleiomyomatosis; COVID-19; SARS-CoV-2; mTORC1; rapamycin; everolimus.

Contact: Mikhail Yurievich Martynov; m-martin@inbox.ru

For reference: Martynov MYu, Kutashov VA, Ulyanova OV. COVID 19 in a family with rare genetic disease of the nervous system. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):108–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-108-114

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является причиной одной из наиболее серьезных пандемий за последние десятилетия. Это связано с ее продолжающимся распространением, системностью поражения, осложнениями и достаточно высокой смертностью.

К настоящему времени установлено влияние иммунного ответа и сопутствующих соматических заболеваний и факторов риска на течение COVID-19 [1, 2]. Меньше известно о течении COVID-19 у больных с редкими ге-

нетическими заболеваниями. L. Malle и соавт. [3] отмечают, что у лиц с болезнью Дауна чаще наблюдается более тяжелое течение COVID-19: в частности, эта группа пациентов более подвержена развитию острого респираторного дистресс-синдрома и септическим осложнениям. Предполагается, что это может быть связано с особенностями измененного при болезни Дауна иммунного ответа [4, 5]. При другом генетическом заболевании — болезни Гоше — L. Fiergo и соавт. [6] не выявили значимых отличий

от группы сравнения в отношении риска заражения и тяжести течения COVID-19, а изучение титров IgG к вирусу SARS-CoV-2 показало активную выработку гуморального иммунитета у лиц с болезнью Гоше, переболевших COVID-19.

Одним из редких генетических заболеваний, при котором проводится иммуносупрессивная терапия, является туберозный склероз (ТС). Согласно данным Е.Р. Henske и соавт. [7], в США проживает около 50 тыс. больных ТС, а в мире — до 2 млн. Расчетное число больных ТС в Российской Федерации составляет около 7 тыс. человек [8].

ТС относится к факоматозам и проявляется образованием и прогрессированием гамартром в головном мозге (ГМ), кожных покровах, почках, сердце, легких и в других органах и тканях. Заболевание передается аутосомно-доминантно и обусловлено мутациями в генах *TSC1* (9q34, гамартин) или *TSC2* (16p13.3, туберин). В норме гены *TSC1* и *TSC2* препятствуют клеточной пролиферации и опухолевому росту. Гамартин, соединяясь с туберином, инактивирует комплекс mTORC1 (mechanistic [прежнее название — mammalian] Target of Rapamycin Complex 1) [9], который регулирует метаболизм и пролиферацию клеток (рис. 1). При мутациях комплекс гамартин–туберин не образуется, что приводит к постоянной активации mTORC1 и клеточной пролиферации [10, 11]. До 80–85% случаев заболевания возникает вследствие мутаций в гене *TSC2* и обуславливает системное поражение и более тяжелое клиническое течение [12, 13].

К настоящему времени установлена функциональная связь между иммунной системой и mTORC1. Комплекс mTORC1 регулирует метаболизм покоя и активации макрофагов, дендритных и Т-клеток [14, 15], влияет на выработку интерферона I типа [16]. Он может использоваться вирусами [17], включая вирус SARS-CoV-2 [18, 19], для изменения иммунного ответа хозяина.

Основным препаратом, назначаемым при ТС, является блокатор mTORC1, производное рапамицина — эве-

ролимус. Применение эверолимуса значительно уменьшает объем субэпидимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА), ангиолипом в почках и ангиофибром на кожных покровах, урежает частоту эпилептических приступов [20–22]. Доза препарата рассчитывается с учетом площади поверхности тела (3–5 мг/м²) и в большинстве случаев составляет 4,5–6,5 мг/сут [20, 23]. Коррекция дозы или отмена эверолимуса проводится при присоединении инфекционных осложнений и при назначении препаратов, влияющих на активность CYP3A4/PgP.

Прогноз при ТС в значительной степени определяется поражением ГМ, легких и почек [24, 25]. При COVID-19 легкие, ГМ и почки также являются частыми органами-мишенями [2]. Потенциально это обуславливает возможность развития осложнений со стороны органов-мишеней при присоединении COVID-19. Однако на текущий момент связь между ТС, риском заражения и тяжестью течения COVID-19 не известна, и тактика применения эверолимуса при присоединении COVID-19 не определена. В клинической практике [26] показано, что у больных ТС и/или лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ) с предположительными симптомами COVID-19, но отрицательной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на вирус SARS-CoV-2 возможно продолжение приема эверолимуса в дозах 3–5 мг/сут. Отмена эверолимуса рекомендовалась только при развитии пневмонии и/или других осложнений со стороны легких.

Таким образом, в условиях пандемии COVID-19 перед пациентами с ТС и перед врачами встает несколько вопросов, в частности, увеличивает ли ТС вероятность заражения COVID-19 и как влияет COVID-19 на течение ТС? Какое влияние на течение COVID-19 оказывает исходное поражение ГМ и внутренних органов при ТС? Какой должна быть тактика применения эверолимуса, и может ли он влиять на течение COVID-19?

На настоящий момент имеются лишь единичные публикации по этой тематике, и ответы на эти вопросы только формируются.

Приводим клиническое наблюдение семьи, в которой отец и дети страдали ТС Бурневилля–Прингла, и отец и дочь умерли от COVID-19, подтвержденного повторной положительной ПЦР на вирус SARS-CoV-2.

Семья состоит из родителей и двух детей (брат, 1998 г. р., и сестра, 2000 г. р.) и проживает в отдаленной деревне Воронежской области. Диагноз ТС в семье был установлен отцу и сибсам в 2014 г.: брату в возрасте 16 лет, сестре в возрасте 14 лет. У брата первые симптомы заболевания проявились в 1,5 года, у сестры — в 2 мес. В обоих случаях заболевание дебютировало генерализованными тонико-клоническими судорогами. Оба ребенка были поставлены на учет в психоневрологический диспансер по месту жительства с диагнозом «задержка психоречевого развития с судорожным синдромом»

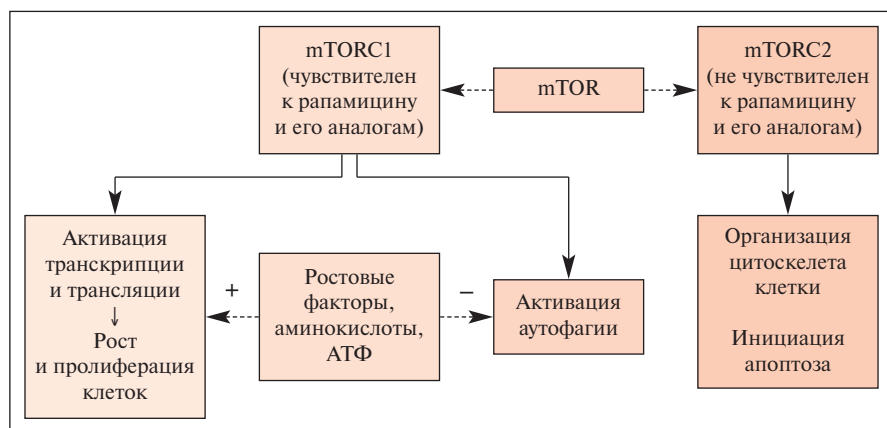


Рис. 1. Киназа mTOR и комплексы mTORC1 и mTORC2. mTOR (mechanistic/mammalian target of rapamycin) — высококонсервативная серин/треониновая протеинкиназа, входит в состав комплексов mTORC1 и mTORC2, регулирующих различные процессы клеточного цикла; открыта при изучении рапамицина; АТФ — аденозинтрифосфат

Fig. 1. mTOR kinase and mTORC1 and mTORC2 complexes

и неоднократно находились на стационарном лечении в Воронежской областной детской клинической больнице. В 2014 г. у брата были обнаружены новообразования почек, а при магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ — очаги, характерные для ТС, что послужило основанием для расширенного обследования всей семьи. После генетического, клинического и инструментального обследования (см. таблицу) у отца и детей был диагностирован ТС с мутацией в гене TSC2. Анамнестические данные относительно ТС у родителей отца отсутствуют. После установления диагноза отцу и детям для постоянного приема был назначен эверолимус в дозе 10 мг/сут, кроме этого субсам для лечения эпилепсии был назначен энкорат хроно 500 мг 2 раза в сутки. Отец в 2019 г. перенес ОНМК, осенью 2020 г. у него был диагностирован рак пищевода, в ноябре 2020 г. он заболел COVID-19, от осложнений которого умер 20.12.2020.

Со слов матери и исходя из данных медицинской документации, дочь заболела 27.10.2020, когда поднялась температура до 38 °С, появились слабость и кашель. 29.10.2020 осмотрена врачом, для амбулаторного лечения были назначены парацетамол, цефтриаксон 2,0 г/сут (5 дней), азитромицин 500 мг/сут (5 дней), флемоксин 500 мг 3 раза в сутки. В связи с присоединением инфекции и назначением азитромицина (умеренный ингибитор СYP3A4) прием эверолимуса был прекращен. Несмотря на проводимое лечение, сохранялись повышенная температура и симптомы поражения дыхательных путей. 16.11.2020 для исключения COVID-19 была выполнена ПЦР, которая оказалась отрицательной. Несмотря на проводимую терапию, состояние ухудшалось — нарастала дыхательная недостаточность. 22.11.2020 при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) были диагностированы левосторонняя абсцедирующая пневмония и левосторонний гидроторакс, в связи с чем 24.11.2020 пациентка была госпитализирована в Больницу скорой медицинской помощи №1 (БСМП №1) г. Воронежа.

В БСМП №1 больная была повторно обследована на COVID-19: ПЦР от 25.11.2020 — отрицательная, IgM и IgG к вирусу SARS-Cov-2 — в пределах референсных значений. Пациентка консультирована пульмонологом, терапевтом, неврологом и кардиологом. С учетом данных КТ ОГК от 26.11.2020 (двусторонняя пневмония), посева мокроты (E. coli БРЛС +10*4), отсутствия изменений в моче и в цереброспинальной жидкости (бесцветная, прозрачная, белок — 0,33 г/л,

н. — 0, лимф. — 1 в п/з, глюкоза — 4,1 ммоль/л, роста микрофлоры нет) тяжесть состояния была связана с инфекционно-воспалительным поражением легких, и была назначена комбинированная антибактериальная терапия: амикацин 1 г/сут и меропенем 3 г/сут. Несмотря на антибактериальную терапию, изменения в легких нарастали. 30.11.2020 ПЦР на SARS-CoV-2 оказалась положительной, и 02.12.2020 для дальнейшего специализированного лечения пациентка была переведена в Воронежскую областную клиническую больницу №1 (ВОКБ №1).

В ВОКБ №1 при поступлении повторная ПЦР на вирус SARS-CoV-2 также положительная. При осмотре: общее состояние — тяжелое, уровень сознания — оглушение. Рост — 162 см, масса тела — 60 кг, площадь тела — 1,64 м². Температура тела 36,7 °С. Кожные покровы бледные, сухие, акроцианоз. На лице — множественные ангиофибромы диаметром около 2 мм, участки гипопигментации на ягодицах и на передней поверхности туловища. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отеков нет. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений — 21 в минуту, SpO₂ — 96% при дыхании воздухом. Перкуторно слева — коробочный звук, справа — укорочен. Дыхание ослабленное, слева — влажные крупнопузырчатые хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс — 115 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД — 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Мочеиспускание по катетеру.

В неврологическом статусе: контакт затруднен из-за снижения уровня сознания до оглушения и выраженного интеллектуального снижения. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели одинаковые, зрачки равномерные, фотореакции сохранены, D≈S. Движения глазных яблок в полном объеме. Носогубные складки симметричны. Спонтанного нистагма нет. Глоточные рефлексы вызываются без четкой разницы сторон. Язык в полости рта по средней линии. Глубокий тетрапарез с повышением тонуса по спастическому типу, гипо- и атрофиями мышц конечностей, оживлением сухожильных рефлексов (D≈S) и патологическими рефлексами с обеих стоп. Сгибательные контрактуры в суставах. Координацию и чувствительность проверить не удается из-за недостаточного контакта с больной.

Генетические и клинические проявления ТС у отца и детей Genetic and clinical manifestations of TS in the father and children

Обследуемый	Ген	Клинические проявления				
		кожные покровы	сердце	почки	легкие	ГМ
Отец	TSC	Гипопигментные пятна, белая прядь волос, ангиофибромы на туловище	Нет данных	Поликистоз	Нет данных	Нет данных
Сестра	TSC2	Гипопигментные пятна, ангиофибромы на лице и на туловище	Рабдомиома	Множественные ангиолипумы	ЛАМ	Кальцинированные туберы, СЭУ (КТ ГМ, см. рис. 2)
Брат	TSC2	Гипопигментные пятна, ангиофибромы на лице и на туловище	Нет данных	Множественные ангиолипумы	Нет данных	Туберы, миграционные тракты, СЭГА и СЭУ (МРТ ГМ)

В анализах крови: анемия ($Hb - 55 \text{ г/л}$, эр. — $3,09 \cdot 10^{12}/\text{л}$), лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и лимфопенией (л. — $21,0 \cdot 10^9/\text{л}$, н. — 74%, п. — 9%, лимф. — 8%), повышение уровня тромбоцитов — $514 \cdot 10^9/\text{л}$, гипопропротеинемия (белок — 48 г/л). Электрокардиография: ЧСС — 128 уд/мин, миграция суправентрикулярного водителя ритма, нарушение процессов реполяризации. На КТ ГМ: кальцинированные субэпендимальные узлы (СЭУ) и туберы в обоих полушариях (рис. 2). На КТ ОГК: двусторонняя полисегментарная пневмония, левосторонний пневмогидроторакс и осумкованный гидроторакс, дисковидные ателектазы.

Консультация пульмонолога: ТС с поражением ГМ, кожи, сердца и почек, ЛАМ, COVID-19 (вторая положительная ПЦР от 02.12.2020). Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанного генеза, осложненная левосторонним пиопневмотораксом. Рекомендовано: консультация торакального хирурга, контроль показателей гомеостаза, комбинированная антибактериальная терапия.

Консультация торакального хирурга: COVID-19, ТС, ЛАМ. Щелевидная полость в нижней доле левого легкого, адекватно дренирующаяся через бронх. Левосторонний малый осумкованный гидроторакс. На момент осмотра показаний к хирургическому лечению нет. Рекомендовано: комбинированная антибактериальная терапия, постуральный дренаж, муколитики, КТ ОГК в динамике.

Консультация невролога: COVID-19, ТС с интеллектуальным снижением, глубоким тетрапарезом, симптоматическая эпилепсия.

В ОРИТ ВОКБ №1 продолжена комбинированная антибактериальная терапия (меропенем — 1,0 г 3 раза в сутки, линезолид — 600 мг 2 раза в сутки), а также начата интенсивная терапия. Для коррекции дыхательной недостаточности назначена кислородная поддержка: с 02.12.2020 — неинвазивная вентиляция легких с потоком кислорода 5–10 л/мин, а с 05.12.2020 в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью — искусственная вентиляция легких. С 06.12.2020 начата инотропная поддержка. С первых суток пребывания в ВОКБ №1 возникли сначала единичные, а затем серийные генерализованные тонико-клонические судороги, в связи с чем противосудорожная терапия была дополнена конвулексом (2000 мг/сут в/в через инфузомат) и сибазоном (0,5% 2 мл в/в). Несмотря на проводимую терапию, нарастали дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства и угнетение сознания от оглушения (02.12.2020), сопора (03.12.2020) до комы (05.12.2020), и 08.12.2020 в 23:30 при явлениях сердечной и дыхательной недостаточности больная скончалась.

Патолого-анатомическое заключение: причиной смерти больной М., 2000 г. р., страдавшей ТС с поражением ГМ, легких, сердца, кожи и почек, явился COVID-19, осложненный двусторонней полисегментарной

пневмонией с формированием абсцесса нижней доли левого легкого и эмпиемы слева.

Обсуждение

Факторы, способствовавшие тяжелому течению COVID-19. Системное поражение внутренних органов и ГМ, которое более характерно для мутаций в гене *TSC2*, усугубило течение COVID-19 и способствовало неблагоприятному исходу заболевания.

Основной вклад в неблагоприятный исход заболевания у пациентки, согласно клиническим и радиологическим данным, внесло поражение легких — ЛАМ. При ТС ЛАМ диагностируется примерно в 1/3 случаев, практически всегда у женщин детородного возраста, серьезно осложняет течение заболевания и является третьей причиной смерти после поражения почек и ГМ [24]. В настоящем случае наличие ЛАМ могло predispose к проникновению вируса SARS-CoV-2 через дыхательные пути и его диссеминации. По данным Y. Tang и соавт. [27], хроническая активация mTORC1 способствует повышению экспрессии генов *ACE2* и *TMPRSS2* в пневмоцитах II типа, что делает их более уязвимыми к проникновению вируса SARS-CoV-2. С другой стороны, блокаторы mTORC1 могут самостоятельно способствовать проникновению вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и легких посредством уменьшения активности трансмембранных белков, активируемых интерфероном I типа [28]. Кроме этого, у женщин с мутациями в гене *TSC2* одной из характерных черт является повышенная выработка провоспалительных цитокинов в легких, что predispose к формированию в них воспалительного фенотипа [29].

Другой причиной, осложнившей течение COVID-19, стало исходное поражение ГМ вследствие ТС. mTORC1 определяется во всех отделах нервной системы и играет ключевую роль в ее антенатальном развитии и функционировании (рис. 3) [30]. При ТС постоянная активация mTORC1, начиная с антенатального периода, приводит к различным морфологическим и биохимическим нарушениям. Основные структурные изменения включают фокальную корковую дисплазию (туберы) и радиальные миграционные тракты, а также СЭУ и СЭГА. Эти изменения по данным КТ/МРТ ГМ присутствовали у брата и у сестры. На биохимическом уровне дисфункция mTORC1 приводит к нарушениям транспорта через клеточные мембраны и передачи в синапсах, к постоянной активации ангиогенеза и воспаления [31–33].

При COVID-19 ГМ также является одной из основных мишеней. По данным R. Chen и соавт. [34], экспрессия гена *ACE2* отмечается в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и эндотелиоцитах в разных отделах ГМ, но в большей степени в сосудистых сплетениях и в сером веществе

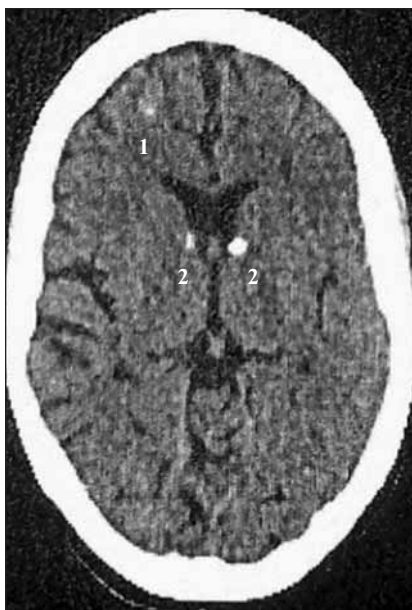


Рис. 2. Кальцинированные тубер (1) и СЭУ (2) у больной М.

Fig. 2. Calcified tuber (1) and subependymal nodules (2) in patient M.

больших полушарий, что делает их наиболее уязвимыми. В качестве одной из основных причин, приводящих к неврологическим расстройствам при COVID-19, рассматривается эндотелиальная дисфункция с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и реактивными воспалительными изменениями астро- и микроглии и вторичным поражением нейронов [35]. Эти изменения усиливают нейромедиаторные нарушения и фоновое провоспалительное состояние, уже существующие при ТС, что способствует нарастанию неврологических нарушений.

Одним из наиболее частых клинических проявлений поражения ГМ при ТС является эпилепсия, что и наблюдалось у сестры и у брата. Особенности клинического течения эпилепсии в значительной степени зависят от количества, размеров и локализации тубервов, миграционных трактов и других структурных изменений [36]. Кроме этого, в экспериментальных [37] и клинических [38] исследованиях показана связь тяжести эпилепсии с мутациями в гене *TSC2*. Инфекционные осложнения обычно способствуют учащению и утяжелению эпилептических приступов и необходимости коррекции противосудорожной терапии. В настоящем наблюдении присоединение COVID-19 привело к учащению и утяжелению эпилептических приступов, что потребовало усиления противосудорожной терапии. Это совпадает с данными М. Sun и соавт. [39], которые у больных эпилепсией наблюдали учащение и утяжеление приступов при присоединении COVID-19, что обуславливало необходимость увеличения дозы или изменения схемы противосудорожной терапии и отягощало прогноз.

Применение блокаторов mTORC1 при присоединении COVID-19. Присоединение инфекции у больных ТС обуславливает необходимость уменьшения дозы эверолимуса при нетяжелой инфекции или прекращение приема препарата при тяжелом инфекционном процессе.

Путь mTORC1, на который направлено действие его блокаторов, играет ключевую роль в ответе на инфекционные агенты, регулируя активацию интерферонов и индуцируемую ими экспрессию генов интерферонного каскада [40], дифференцировку и функции антигенпредставляющих клеток, Т- и В-клеток, а также другие аспекты врожденного и приобретенного иммунитета [14, 15]. Рапамицин *in vitro* уменьшает активацию генов интерферонного каскада [41], приводит к поляризации макрофагов преимущественно по провоспалительному М1-варианту [42], снижает экспрессию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ10), стимулирует активацию тканевого фактора и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [43]. Блокаторы mTORC1 могут способствовать проник-



Рис. 3. Регуляция mTORC1 развития и функционирования головного мозга в ante- и постнатальном периоде

Fig. 3. mTORC1 regulation of brain development and functioning in the ante- and postnatal periods

новению вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и легких посредством уменьшения активности трансмембранных белков, активируемых интерфероном I типа [28]. Важно отметить, что дополнительное к препаратам – блокаторам mTORC1 воздействие на иммунный ответ может оказывать и сам инфекционный агент. Установлено, что вирусы используют и «перенастраивают» mTORC1 хозяина для проникновения в клетку и репликации [17]. Эту особенность имеет и вирус SARS-CoV-2, структурные и неструктурные фрагменты молекулы которого уменьшают экспрессию интерферона I типа и активацию интерферон-индуцируемых генов [18, 19], способствуют дисфункции дендритных и Т-клеток [44]. В свою очередь, недостаток интерферона I типа в сочетании с активацией ФНО α и ИЛ6 способствует преобладанию провоспалительных эффектов, включая возможность развития цитокинового шторма при COVID-19 [45].

Таким образом, присоединение COVID-19 может существенно отягощать течение ТС вплоть до неблагоприятного исхода. Основными факторами, влияющими на прогноз в этих случаях, являются исходная выраженность системного поражения внутренних органов (в первую очередь легких) и ГМ, а также возможное изменение иммунного ответа у больных ТС в сочетании с влиянием вируса SARS-CoV-2 на иммунитет через сигнальный путь mTORC1.

1. Le Bert N, Clapham HE, Tan AT, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617
2. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955. eCollection 2020.
3. Malle L, Gao C, Hur C, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet Med*. 2021 Mar;23(3):576-80. doi: 10.1038/s41436-020-01004-w. Epub 2020 Oct 16.
4. Araya P, Waugh KA, Sullivan KD, et al. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Nov 26;116(48):24231-41. doi: 10.1073/pnas.1908129116. Epub 2019 Nov 7.
5. Dieudonne Y, Uring-Lambert B, Jeljel MM, et al. Immune defect in adults with Down syndrome: insights into a complex issue. *Front Immunol*. 2020 May 8;11:840. doi: 10.3389/fimmu.2020.00840. eCollection 2020.
6. Fierro L, Nesheiwat N, Naik H, et al. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Experience from 181 patients in New York. *Mol Genet Metab*. 2021 Jan;132(1):44-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.12.288. Epub 2020 Dec 15.
7. Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 26;2:16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35
8. Дорофеева МЮ, Белоусова ЕД, Пивоварова АМ и др. Первые результаты функционирования Регистра больных tuberous sclerosis. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(5):113-20. [Dorofeeva MYu, Belousova ED, Pivovarova AM, et al. The first results of tuberous sclerosis registry. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(5):113-20 (In Russ.).]
9. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13571-6. doi: 10.1073/pnas.202476899. Epub 2002 Sep 23.
10. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):64-80. doi: 10.1086/316951. Epub 2000 Dec 8.
11. Dufner Almeida LG, Nanhoe S, Zonta A, et al. Comparison of the functional and structural characteristics of rare TSC2 variants with clinical and genetic findings. *Hum Mutat*. 2020 Apr;41(4):759-73. doi: 10.1002/humu.23963. Epub 2019 Dec 19.
12. Пархитко АА, Фаворова ОО, Хабибуллин ДИ и др. Киназа mTOR: регуляция, роль в поддержании клеточного гомеостаза, развитии опухолей и старении. *Биохимия*. 2014;79(2):128-43. [Parkhitko AA, Favorova OO, Khabibullin DI, et al. Kinase mTOR: regulation and role in maintenance of cellular homeostasis, tumor development and aging. *Biochemistry (Moscow)*. 2014;79(2):128-43 (In Russ.).]
13. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017 Mar 9;168(6):960-76. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004
14. Katholnig K, Linke M, Pham H, et al. Immune responses of macrophages and dendritic cells regulated by mTOR signalling. *Biochem Soc Trans*. 2013 Aug;41(4):927-33. doi: 10.1042/BST20130032
15. Linke M, Fritsch SD, Sukhbaatar N, et al. mTORC1 and mTORC2 as regulators of cell metabolism in immunity. *FEBS Lett*. 2017 Oct;591(19):3089-103. doi: 10.1002/1873-3468.12711. Epub 2017 Jun 23.
16. Fekete T, Agics B, Bencze D, et al. Regulation of RLR-mediated antiviral responses of human dendritic cells by mTOR. *Front Immunol*. 2020 Sep 11;11:572960. doi: 10.3389/fimmu.2020.572960. eCollection 2020.
17. Le Sage V, Cinti A, Amorim R, Moulard AJ. Adapting the stress response: viral subversion of the mTOR signaling pathway. *Viruses*. 2016 May 24;8(6):152. doi: 10.3390/v8060152
18. Oh SJ, Shin OS. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein targets RIG-I-like receptor pathways to inhibit the induction of interferon response. *Cells*. 2021 Mar 2;10(3):530. doi: 10.3390/cells10030530
19. Wang W, Zhou Z, Xiao X, et al. SARS-CoV-2 NSP12 attenuates type I interferon production by inhibiting IRF3 nuclear translocation. *Cell Mol Immunol*. 2021 Apr;18(4):945-53. doi: 10.1038/s41423-020-00619-y. Epub 2021 Feb 26.
20. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):125-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9. Epub 2012 Nov 14.
21. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):111-9. doi: 10.1093/ndt/gfv249
22. Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 13;14(1):39. doi: 10.1186/s13023-019-1012-x
23. Willems LM, Rosenow F, Schubert-Bast S, et al. Efficacy, retention and tolerability of Everolimus in patients with Tuberous Sclerosis Complex: a survey-based study on patients' perspectives. *CNS Drugs*. 2021 Oct;35(10):1107-22. doi: 10.1007/s40263-021-00839-4. Epub 2021 Jul 17.
24. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):389-403. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.002
25. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: key findings from the final analysis of the TOSCA study focusing mainly on renal angiomyolipomas. *Front Neurol*. 2020 Sep 16;11:972. doi: 10.3389/fneur.2020.00972. eCollection 2020.
26. Peron A, La Briola F, Bruschi F, et al. Tuberous sclerosis complex (TSC), lymphangioleiomyomatosis, and COVID-19: The experience of a TSC clinic in Italy. *Am J Med Genet A*. 2020 Nov;182(11):2479-85. doi: 10.1002/ajmg.a.61810. Epub 2020 Aug 17.
27. Tang Y, Kwiatkowski DJ, Henske EP. mTORC1 hyperactivation in lymphangioleiomyomatosis leads to ACE2 upregulation in type II pneumocytes: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021 Feb 11;57(2):2002737. doi: 10.1183/13993003.02737-2020. Print 2021 Feb.
28. Shi G, Chiramel AI, Majdoul S, et al. Rapalogs down modulate intrinsic immunity and promote cell entry of SARS-CoV-2. *bioRxiv [Preprint]*. 2021:2021.04.15.440067. doi: 10.1101/2021.04.15.440067
29. Lesma E, Ancona S, Sircchia SM, et al. TSC2 epigenetic defect in primary LAM cells. Evidence of an anchorage-independent survival. *J Cell Mol Med*. 2014 May;18(5):766-79. doi: 10.1111/jcmm.12237. Epub 2014 Mar 7.
30. Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev*. 2015 Oct;95(4):1157-87. doi: 10.1152/physrev.00038.2014
31. Grabole N, Zhang JD, Aigner S, et al. Genomic analysis of the molecular neuropathology of tuberous sclerosis using a human stem cell model. *Genome Med*. 2016 Sep 21;8(1):94. doi: 10.1186/s13073-016-0347-3

32. Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun*. 2017 Jun 15;8:15816. doi: 10.1038/ncomms15816
33. Zhang B, Zou J, Rensing NR, et al. Inflammatory mechanisms contribute to the neurological manifestations of tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis*. 2015 Aug;80:70-9. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.016. Epub 2015 May 21.
34. Chen R, Wang K, Yu J, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021 Jan 20;11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095. eCollection 2020.
35. Cosentino G, Todisco M, Hota N, et al. Neuropathological findings from COVID-19 patients with neurological symptoms argue against a direct brain invasion of SARS-CoV-2: a critical systematic review. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3856-65. doi: 10.1111/ene.15045. Epub 2021 Aug 17.
36. Дорофеева МЮ, Белоусова ЕД. Особенности течения и лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(6-2):27-31.
[Dorofeeva MYu, Belousova ED. Features of the course and treatment of epilepsy in children with tuberous sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(6-2):27-31 (In Russ.)].
37. Zeng LH, Rensing NR, Zhang B, et al. TSC 2 gene inactivation causes a more severe epilepsy phenotype than TSC 1 inactivation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet*. 2011 Feb 1;20(3):445-54. doi: 10.1093/hmg/ddq491. Epub 2010 Nov 9.
38. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007 Feb;9(2):88-100. doi: 10.1097/gim.0b013e31803068c7
39. Sun M, Ruan X, Li Y, et al. Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:647-53. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1475. Epub 2020 Oct 2.
40. Kaur S, Lal L, Sassano A, et al. Regulatory effects of mammalian target of rapamycin-activated pathways in type I and II interferon signaling. *J Biol Chem*. 2007 Jan 19;282(3):1757-68. doi: 10.1074/jbc.M607365200. Epub 2006 Nov 17.
41. Shi G, Ozog S, Torbett BE, Compton AA. mTOR inhibitors lower an intrinsic barrier to virus infection mediated by IFITM3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Oct 23;115(43):E10069-E10078. doi: 10.1073/pnas.1811892115. Epub 2018 Oct 9.
42. Mercalli A, Calavita I, Dugnani E, et al. Rapamycin unbalances the polarization of human macrophages to M1. *Immunology*. 2013 Oct;140(2):179-90. doi: 10.1111/imm.12126
43. Baker AK, Wang R, Mackman N, Luyendyk JP. Rapamycin enhances LPS induction of tissue factor and tumor necrosis factor-alpha expression in macrophages by reducing IL-10 expression. *Mol Immunol*. 2009 Jul;46(11-12):2249-55. doi: 10.1016/j.molimm.2009.04.011. Epub 2009 May 17.
44. Zhou R, To KK, Wong YC, et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity*. 2020 Oct 13;53(4):864-77.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026. Epub 2020 Aug 4.
45. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-24. doi: 10.1126/science.abc6027. Epub 2020 Jul 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.11.2021/03.12.2021/09.12.2021

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.

Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
Кутапов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-7535-8718>
Ульянова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>

Функциональный писчий спазм как психогенная фокальная дистония

Толмачева В.А.¹, Юзбашян П.Г.², Шишорин Р.М.², Волель Б.А.², Романов Д.В.^{2,3}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1; ^{2,3}Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Представлено описание клинического случая функционального писчего спазма. Заболевание проявлялось в виде болезненности и напряжения в правой кисти при письме, в связи с чем предполагалась кинезиогенная дистония по типу писчего спазма. Однако характер двигательного рисунка, а также имеющиеся дополнительные проявления позволили предположить невротическую природу гиперкинеза. Психиатром установлено сочетанное конверсионное двигательное и недифференцированное соматоформное расстройство в рамках динамики личности драматического кластера в инволюционном возрасте. Была проведена когнитивно-поведенческая терапия, использовался перициазин с положительным эффектом. Обсуждаются особенности собственно гиперкинеза и психического статуса, позволяющие дифференцировать кинезиогенную форму дистонии (писчий спазм) и функциональное двигательное расстройство.

Ключевые слова: двигательные расстройства; мышечная дистония; писчий спазм; кинезиогенная дистония; функциональное двигательное расстройство; конверсионное расстройство.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Юзбашян ПГ, Шишорин РМ и др. Функциональный писчий спазм как психогенная фокальная дистония. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-115-121

Functional writer's cramp as psychogenic focal dystonia

Tolmacheva V.A.¹, Yuzbashyan P.G.², Shishorin R.M.², Volel B.A.², Romanov D.V.^{2,3}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Mental Health Research Center, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{2,3}34, Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

We present a description of a functional writer's cramp case. The disease manifested as pain and tension in the right hand when writing; thus, we suspected kinesigenic dystonia in the form of writer's cramp. However, the motor pattern and the presence of additional manifestations made it possible to assume the neurotic nature of hyperkinesia. A psychiatrist diagnosed a combined conversion motor and undifferentiated somatoform disorder as a part of personality dynamics of the dramatic cluster at the involutionary age. Treatment included cognitive-behavioral therapy and periciazine administration with a positive effect. We discuss the aspects of hyperkinesia and mental status, which help differentiate the kinesigenic form of dystonia (writer's cramp) and functional movement disorder.

Keywords: movement disorders; dystonia; writer's cramp; kinesigenic dystonia; functional movement disorder; conversion disorder.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva VA, Yuzbashyan PG, Shishorin RM, et al. Functional writer's cramp as psychogenic focal dystonia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-115-121

Двигательные расстройства в неврологической практике характерны для множества заболеваний. В их структуре значительная доля (около 20%) принадлежит дистоническим гиперкинезам [1, 2]. Отношение к дистонии как к неврологическому заболеванию сформировалось в середине прошлого столетия, когда D. Marsden [3] и S. Fahn [4] дали определение дистонии и создали классификацию дистонических синдромов. В качестве аргументов, подтверждающих органическую/неврологическую природу фокальных дистоний, авторы использовали тот факт, что в некоторых случаях генерализованная дистония с ранним началом так-

же может манифестировать с фокальной формы, т. е. при фокальных формах речь может идти о раннем этапе одной болезни, которая в дальнейшем прогрессирует. В качестве аргументов в пользу данной точки зрения также указывается на тот факт, что генерализованная дистония с поздним началом, как и фокальная, как правило, не прогрессирует, не наследуется и сопоставима с фокальной по возрасту дебюта. В дальнейшем в пользу такой точки зрения добавились данные о существовании наследственных форм заболевания (включая открытие ассоциированных с дистонией генов) [5].

Одной из наиболее распространенных форм кинезоспецифичных дистоний верхней конечности является писчий спазм. Патофизиология заболевания изучена недостаточно, однако имеющиеся данные указывают на нарушения тормозных механизмов на кортикальном, стволовом и спинномозговом уровнях, а также аномалии сенсорных систем и кортикальной пластичности у генетически предрасположенных лиц [6–14]. Кроме того, в патофизиологию писчего спазма вносят свой вклад и особенности биомеханики движений руки [15].

Предположительно большое значение в провокации заболевания имеет деятельность, связанная с длительным письмом [16, 17].

При прогрессировании заболевания строгая связь с определенным видом движения (письмом) утрачивается и дистония может проявляться при выполнении других задач, что существенно ухудшает качество жизни таких больных. Наиболее эффективным в настоящее время является лечение при помощи локальных инъекций ботулинического токсина [18–20]. Недостатком метода является необходимость проводить повторные инъекции в среднем каждые 3 мес. Для продления терапевтического действия также успешно применяются реабилитационные техники, представляющие собой сенсорные и моторные тренировки [21, 22].

Установление диагноза дистонии нередко представляет значительные трудности. Дистонический гиперкинез не всегда легко распознать, особенно когда заболевание протекает в легкой, субклинической или атипичной форме [23, 24]. Хорошо известны функциональные формы гиперкинеза, в которых под маской цервикальной дистонии скрывается психическое заболевание [25].

Сравнительно мало известно о функциональном писчем спазме, поэтому приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Ш., 56 лет, работает участковым врачом-терапевтом и врачом функциональной диагностики.

История заболевания: пациентка считает себя больной с 28 лет, когда, выйдя из очередного декретного отпуска, начала испытывать дискомфорт при выполнении разного рода «бумажной работы» — заполнении историй болезни, написании справок и заключений. Отметила, что правая рука не разгибается до конца, долгое время после работы оставаясь в полусогнутом положении. Присутствовали ощущения стягивания в кисти и непроизвольное отведение указательного пальца, которое мешало выполнять рабочие обязанности, было «трудно держать ручку». Также ощущала ноющую боль в области запястья, усиливавшуюся при активных движениях. Отмечала, что во время длительного отдыха, например в отпуске, не испытывает дискомфорта и никак не ограничена в движениях. В течение двух лет боли прошли, хотя эпизодические моторные нарушения кисти сохранялись. С 30 до 50 лет состояние было относительно стабильным: присутствовали ощущения стягивания, непроизвольное разгибание указательного пальца во время письма при переутомлении, болевой синдром отсутствовал. Продолжала работать врачом, на профессиональной деятельности сохраняющиеся симптомы не сказывались.

В 48 лет — менопауза с появлением приливов, усилением раздражительности, эпизодами плаксивости. На этом

фоне в возрасте 50 лет после вакцинации против гриппа и увеличения нагрузки на руку на работе, а также разговора с начальством отметила ухудшение в виде появления диффузной тяжести в руке. В течение следующего года развился болевой синдром в правой руке при письме, постепенно стало трудно сводить и разводить пальцы правой кисти, появилось ощущение выраженной слабости. Присоединились нарушения сна, подолгу не могла заснуть, искала удобное положение, в котором боль чувствовалась бы не так сильно. Тогда же обратилась за медицинской помощью, участковым неврологом по месту жительства поставлен диагноз «сегментарная дистония правой руки». Получала физиотерапию, ботулинотерапию в область правого предплечья и кисти без существенного эффекта. Была направлена в Клинику нервных болезней Сеченовского Университета для обследования и подбора терапии.

Неврологический статус: жалуется на ощущения стягивания и боли в первых трех пальцах правой руки, вслед за возникновением которых появляются непроизвольные движения правой кисти, существенно затрудняющие письмо. При клиническом обследовании в статусе — гиперкинетические расстройства правой верхней конечности: при письме непроизвольное сгибание кисти с разгибанием указательного пальца. При вытягивании рук отмечаются непроизвольные движения в пальцах правой руки и неполное сгибание в лучезапястном суставе с разгибанием пальцев. Такие же движения возникают при просьбе удерживать руку в любом положении. При оценке произвольных движений в пальцах правой кисти движения неловкие, замедленные. Отмечаются болезненность в указательном пальце, распространяющаяся на кисть и предплечье, возникающая не во всех диагностических пробах, а также непостоянство двигательного рисунка при повторении одних и тех же проб через некоторые промежутки времени. В покое эпизодически непроизвольные небольшие движения в пальцах.

По данным электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга патологических изменений не выявлено.

Заключение невролога: функциональный писчий спазм.

С учетом особенностей двигательного рисунка гиперкинеза и данных анамнеза предложена консультация психиатра, на которую больная дала информированное согласие.

Психический статус: наследственность манифестными психозами неотягощена. Мать (87 лет) до пенсии также работала участковым терапевтом. В семье — требовательная, властная, авторитарная, за непослушание могла наказать, часто повышала голос. После 35 лет начала страдать от боли в правой руке, неврологами был диагностирован «писчий спазм», боль периодически обостряется до сих пор, принимает анальгетики. Пациентка росла открытым, общительным ребенком, с трудом переносила одиночество. Любила привлекать к себе внимание, с раннего детства стремилась выступать на публике, на семейных вечеринках по собственной инициативе пела, читала стихи. В детском коллективе выбирала себе несколько «доверенных» друзей, среди которых была лидером, командовала ими, активно вовлекала в свои затеи. С 4 лет начала заниматься танцами и пением, с 6 лет — фортепиано. Занималась в детских творческих коллективах, с которыми часто ездила на гастроли. Считала, что успевает лучше, чем остальные сверстники. В школу пошла в 6 лет, адаптировалась также хоро-

шо. Училась на отлично, аккуратно выполняла все задания. Любила отвечать у доски, не испытывала смущения, была всегда уверена в своих знаниях. Состояла в активе школы, с удовольствием участвовала во внеучебных мероприятиях. С шестого класса начала углубленно заниматься химией, участвовала в олимпиадах, готовилась к поступлению в медицинский вуз.

Пациентку с детства беспокоили головные боли, которые она ощущала как сдавление «по типу обруча», особенно в области лба, усиливавшиеся к вечеру или после физической/эмоциональной нагрузки. Взрослым о болях не рассказывала, на активность и настроение ощущения они не влияли.

В возрасте 10 лет тяжело пережила смерть деда, ощущала резкое снижение настроения, подавленность, нарушился сон по типу трудностей засыпания. После похорон в течение месяца перед сном, оставаясь одна в комнате, видела силуэт деда, перемещающийся по комнате, пугалась, плакала, пыталась молиться. После этого спала беспокойно, с пробуждениями. Состояние редуцировалось самостоятельно.

Менструации с 12 лет, регулярные, болезненные. Тяжело переносила предменструальный период: каждый раз за несколько дней до менструации начинала испытывать слабость, утомляемость, была плаксивой и раздражительной.

Окончила школу в 17 лет, поступила в медицинский вуз в Москве. Несмотря на то что ранее надолго от родителей не отлучалась, переезд перенесла легко, ей нравилась атмосфера большого города, быстро в нем освоилась. Однако при этом не могла наладить контакт с ровесницами — соседками по общежитию, вслух и демонстративно осуждала их за «неправильный», по ее мнению, образ жизни, возникали конфликты, вследствие чего многократно меняла комнаты. Училась на «отлично», нравилась выбранная специальность, все свободное время проводила за подготовкой к занятиям, позже начала подрабатывать санитаркой. Была уверена в своем прирожденном «даре» к медицине, хвасталась умением понимать больных, считала, что, будучи санитаркой, обладает знаниями и умениями наравне с хирургами. Намеренно не держала дистанции с пациентами, стремилась завоевать их доверие, расположить к себе.

В возрасте 20 лет тяжело пережила развод родителей, снизилось настроение, стала хуже спать. Испытывала злость, обиду на отца, который, по ее мнению, разрушил семью. Через несколько недель после развода родителей начала ощущать перебои в работе сердца, которые чувствовала как временные «замирания» сердечного ритма с последующей тахикардией. Такое состояние продолжалось в течение полугода, затем постепенно редуцировалось, однако эпизоды «сбоев» сердечного ритма продолжались и впоследствии при сильном волнении.

Замуж вышла в 23 года за однокурсника. Роды в 24, 27 и 35 лет, протекали физиологически. Спадов настроения не отмечала. Семейная жизнь не складывалась, практически сразу после первых родов начала скандалить с супругом, обвиняя его в недостаточной помощи и низком заработке. Постоянно подозревала его в изменах, искала подтверждения своим опасениям, следила за мужем, проверяла его одежду, созванивалась с сослуживцами. Когда все же уличила супруга в измене, нашла его любовницу, устроила публичный скандал с целью вернуть мужа домой. Когда пациентке бы-

ло 33 года, супруги развелись по инициативе мужа. В период развода была плаксива, раздражительна, часто срывалась на детей, утверждала, что чувствовала себя подавленной, не ощущала радости от ранее приятных занятий, с трудом поддерживала контакты с людьми. Однако при этом продолжала общаться с мужчинами и через год вновь вышла замуж. Со вторым супругом отношения также не сложились, через несколько лет по собственной инициативе подала на развод. В настоящее время проживает с мужчиной в гражданском браке.

После окончания университета и ординатуры всю жизнь работала врачом-терапевтом, как в государственных учреждениях, так и в частных клиниках. Многократно проходила курсы повышения квалификации, также получила специальность врача ультразвуковой диагностики. Задерживалась на одном месте работы подолгу, меняла организацию, только если получала материально выгодное предложение. На работе активно участвовала в разного рода активистской деятельности: устраивала корпоративы, собирала коллективы самодеятельности, в которых была идейным вдохновителем и главным действующим лицом.

Пациентка выглядит моложе своего возраста, одета броско, с большим количеством украшений. На лице избыток декоративной косметики, волосы уложены в сложную прическу. В беседе приветлива, открыта. Шизокарных нарушений мышления не обнаруживает. Жалуется на боль и двигательные нарушения в области кисти правой руки. Сообщает, что при нагрузке на кисть ощущает тянущую боль в пальце, периодически распространяющуюся на остальную поверхность кисти как с ладонной, так и с тыльной поверхности по типу «перчатки», переходящую при этом в чувство «невыносимого» жжения — «словно ошпарили кипятком». Отмечает, что из-за этих ощущений не может полностью выполнять движения в суставе, а также происходит произвольное разгибание указательного пальца. Свои жалобы описывает подробно, с драматической окраской. Утверждает, что боль периодически становится «ужасной», «мучительной», от которой «невозможно отвлечься». Двигательные нарушения, несмотря на их объективно небольшую амплитуду, также драматизирует, описывает, что не может справляться не только с профессиональными, но и с обычными бытовыми обязанностями (при этом рекреационной активности, такой как участие в творческой самодеятельности, игре на музыкальных инструментах, нарушения не мешают). Признается, что стала «пользоваться своей болезнью», чтобы избежать «переработок», ссылаясь на усиление боли и «писчего спазма», отказывается от дополнительных нагрузок на работе; многие домашние обязанности, требующие нагрузки на кисть, переложил на мужа.

По характеру описывает себя как эмоциональную, склонную к частым переменам настроения. Признается, что в межличностных отношениях с партнерами нередко прибегала к манипуляциям, апеллируя как к проблемам собственного здоровья, так и к благополучию общих детей. Отмечает, что в течение жизни на сильные стрессовые воздействия, например на конфликты на работе, реагировала не только кратковременным снижением настроения и раздражительностью, но и нарушениями в телесной сфере (болью, прежде всего, в кисти руки; онемением кистей и стоп «по типу перчаток и носков» соответственно; перебоями в работе сердца; ощущением «кома в горле»). Сообща-

ет, что к врачам по этому поводу не обращалась, понимая обратимость неприятных ощущений, которые до последнего времени быстро проходили. Однако все же опасается, что боль и нарушения движения в кисти могут быть обусловлены какой-то нераспознанной тяжелой неврологической патологией. Признается, что неоднократно обращалась к неврологической литературе в поисках «более подходящего диагноза». Образно представляла себя полностью обездвиженной в результате вероятного прогрессирования патологии.

Заключение психиатра: сочетанное конверсионное двигательное (F44.4) и недифференцированное соматоформное расстройство (F45.1) в рамках динамики личности драматического кластера (F60.4) в инволюционном возрасте.

Больной проведен курс краткосрочной когнитивно-поведенческой терапии (пять сеансов), мишенями которой были феномен катастрофизации в рамках тревоги о здоровье, а также дисфункциональные личностные схемы в пределах патохарактерологической структуры драматического кластера. В качестве дополнения к психотерапии также был назначен перидиазин в каплях (титрация до 10 мг/сут, на ночь) под контролем артериального давления. В результате терапии как конверсионная, так и соматоформная симптоматика полностью редуцировались в течение месяца и не возобновлялась в течение последующих 6 мес.

Обсуждение

В представленном наблюдении характер гиперкинетического расстройства отличается от типичной кинезоспецифичной дистонии, в частности, писчего спазма. Заболевание, со слов пациентки, диагностировано в молодом возрасте, однако медицинской документации не представлено. Долгое время протекало благоприятно, напряжение и скованность в предплечье не причиняли неудобств и не вынуждали поменять сферу деятельности, что не характерно для пациентов с типичным писчим спазмом. До формирования собственно гиперкинеза, который сделал письмо невозможным, прошло более 20 лет. Такой длительный «продромальный» период также не типичен для развития писчего спазма. При неврологическом осмотре во время письма у пациентки возникает движение в виде произвольного сгибания кисти с разгибанием указательного пальца, что напоминает характерный паттерн при фокальной мышечной дистонии руки. Однако само по себе нарушение письма не носит изолированный характер. Пациентка жалуется не только на то, что «трудно держать ручку», у нее также отмечается нарушение выполнения и других действий, например сжимания-разжимания кисти в кулак, перебирания пальцами, трудности при сведении и разведении пальцев и т. д. Таким образом, отсутствует специфичность развития дистонии только при письме.

При этом имеет место изменчивость одних и тех же проб в случаях их повторного выполнения, разнесенного во времени, что является одним из «позитивных» признаков конверсионной природы псевдоневрологических расстройств [26, 27]. Кроме того, движения диагностических проб пациентка выполняет замедленно, неловко, одновременно жалуясь на быстро возникающую слабость в кисти. Для дистонии наличие мышечной слабости и замедленности в вовлеченной конечности не характерно [28]. Наобо-

рот, при типичном писчем спазме возникает не слабость, а избыточное напряжение в мышце, которое вынуждает больного прекратить соответствующую деятельность, а также (в части случаев) может вызывать болезненные ощущения.

Важно отметить, что в представленном наблюдении доминирующим и первично возникающим симптомом в жалобах больной является боль, лишь вслед за возникновением которой появляются связанные с ней напряжение и моторные нарушения. В типичных случаях классической дистонии по типу писчего спазма болевые ощущения, напротив, возникают вслед за появлением мышечного напряжения [29]. Также не имеют отношения к диагнозу «писчий спазм» периодические подергивания в пальцах рук, которые наблюдаются у пациентки в покое.

Кроме того, как правило, пациенты с фокальной мышечной дистонией для преодоления насильственного дистонического движения используют различные корригирующие жесты или приспособления [30]. В представленном случае пациентка не использовала вспомогательные приемы.

В представленном наблюдении в период стрессовой ситуации или во время выполнения субъективно неприятной для пациентки деятельности (прежде всего, профессиональной) ощущения значительно усиливаются, а во время комфортного эмоционального состояния (рекреационной активности, игры на музыкальных инструментах) она не испытывает двигательных ограничений, что также указывает на психосоматический генез заболевания.

Психическое состояние пациентки на момент осмотра можно квалифицировать как проявления коморбидных конверсионного и соматоформного расстройства у личности драматического кластера, что обосновывает синдром психогенной дистонии, удовлетворяющей критерию неконгруэнтности [28, 31]; проявления «дистонии» в обсуждаемом случае не соответствуют классической симптоматике писчего спазма.

В пользу конверсионной природы гиперкинезов наряду с нетипичным «двигательным рисунком» свидетельствовали эпизодичность, непостоянство и ситуативность их возникновения, связанность с определенными, субъективно значимыми внешними стрессовыми воздействиями, прежде всего конфликтами на работе, когда пациентка совершала привычные действия «на виду».

Также в пользу истерического характера псевдоневрологических нарушений свидетельствует сочетание расстройств в двигательной и чувствительной сферах, топографически ограниченных кистью [32]. В данном случае речь идет о сопряженном функциональном двигательном (диссоциативном, в терминологии современных классификаций — DSM-5 и МКБ-11) и болевом расстройстве, квалифицируемом с формальной точки зрения современных систематик как соматоформное (расстройство с соматическими симптомами в DSM-5 либо синдром телесного дистресса в МКБ-11). Боль в области кисти в плане психопатологической квалификации можно отнести к разряду истерических алгий (истероалгий) в терминологии отечественных авторов [27, 33], прежде всего, в соответствии с их драматизированными и образными дескриптивными характеристиками, а также изменчивостью интенсивности и локализации в пределах кисти.

Поведение пациентки в болезни соответствует картине истероипохондри: больной свойственно манипулятивное поведение, создание особого «охранительного» режима, включающего отказ от дополнительной нагрузки на работе и перекалывание «неприятных обязанностей» на родственников [34], что также подтверждает характер ипохондрической тревоги. Тревога о здоровье носит драматизированный характер: несмотря на убеждения специалистов, пациентка все же не исключает возможность тяжелой неврологической болезни, «примеряет» на себя симптомы, вычитанные в медицинской литературе, образно представляя устрашающие картины нетрудоспособности вследствие необратимого «повреждения» конечности.

Обращаясь от синдромальной квалификации к вопросу нозологической принадлежности обсуждаемой психической патологии, необходимо отметить следующее. Динамика заболевания пациентки соответствует траектории расстройств личности. Имевшие в начале заболевания (в возрасте 20 лет) вид эпизодических, быстро редуцирующихся двигательных нарушений, моторные расстройства впоследствии (в инволюционном возрасте с наступлением менопаузы) хронифицируются, приобретая вид постоянных, «привычных» стереотипных двигательных актов, ассоциированных с рядом других функциональных (конверсионных и соматоформных) симптомов как в проекции кисти, так и за ее пределами (*clavus hystericus* и пр.) [35].

В пользу такой нозологической квалификации свидетельствует семейный анамнез пациентки («истерическое копирование симптомов» матери, страдавшей писчим спазмом), проявления статики и динамики истерического расстройства личности (драматического кластера В), включая диссоциативные и соматизированные истеро-конверсионные реакции в анамнезе; возможность в результате дифференциальной диагностики исключить другие психические/неврологические заболевания (шизофрению, аффективную патологию, органическое поражение центральной нервной системы).

Диагноз подтверждает эффективность когнитивно-поведенческой психотерапии, которая была направлена на катастрофизацию в рамках тревоги о здоровье, а также на дисфункциональные личностные схемы в пределах патохарактерологической структуры драматического кластера

[36]. Использованный перидиазин может быть эффективен не только при психопатических состояниях, но и, в ряде случаев, при их «дериватах» — конверсионно-диссоциативных (истерических) феноменах [37].

Хотя пациентам с психогенными гиперкинетическими расстройствами также может проводиться ботулинотерапия, в описанном случае от этого метода было решено отказаться. Поскольку ранее ботулотоксин применялся у пациентки без особого эффекта, трудно было рассчитывать на получение положительного эффекта сразу после введения («улучшение на игле»), который в таких случаях расценивается как подтверждение функциональной природы заболевания (эффект плацебо) [38].

Клинический анализ гиперкинетического расстройства в руке, несоответствие классическим критериям дистонии не позволяют отнести его к кинезиоспецифичным дистониям (писчему спазму) [39]. В подобной ситуации, а также в других случаях, когда дистонический гиперкинез имеет нетипичный рисунок, сопровождается другой неврологической симптоматикой, отсутствием эффекта или, наоборот, мгновенным ответом на ботулинотерапию, целесообразна консультация психиатра для оценки психического статуса и особенностей личности. Современные методы лечения функциональных дистоний основаны на общих принципах ведения пациентов с психогенными заболеваниями. Наиболее часто используются когнитивно-поведенческая терапия [40], психодинамическая психотерапия, а также различные физические реабилитационные программы [41]. К сожалению, прогноз для пациентов с функциональной дистонией в целом неблагоприятный [42], нередко они не испытывают улучшения даже после нескольких курсов лечения [38, 43], хотя возможно колебание степени тяжести симптомов с кратковременными ремиссиями [44]. Несмотря на плохую или непостоянную реакцию на лечение, у некоторых пациентов наблюдается улучшение, а иногда наступает даже полная ремиссия [43, 45].

Учитывая отсутствие «золотого стандарта» ведения пациентов, лечение должно быть индивидуальным, адаптированным к типу физических симптомов и уровню сопутствующей психической патологии, с физической реабилитацией, психотерапией и лечением сопутствующих заболеваний [46].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol.* 2009 Sep;8(9):844-56. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70183-8
2. Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2012 Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.
3. Marsden CD. Dystonia: the spectrum of the disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1976;55:351-67.
4. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv Neurol.* 1976;14:1-5.
5. Mencacci NE, Reynolds RH, Garcia Ruiz S, et al. Dystonia genes functionally converge in specific neurons and share neurobiology with psychiatric disorders. *Brain.* 2020 Sep 1;143(9):2771-87. doi: 10.1093/brain/awaa217
6. Sohn HY, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 2004 Oct;56(4):595-9. doi: 10.1002/ana.20270
7. Nelson AJ, Hoque T, Gunraj C, et al. Impaired interhemispheric inhibition in writer's cramp. *Neurology.* 2010 Aug 3;75(5):441-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ebdda0
8. Nisticoo R, Pirritano D, Salsone M, et al. Blink reflex recovery cycle in patients with dystonic tremor: a cross-sectional study. *Neurology.* 2012;78:1363-5.
9. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, et al. Reciprocal inhibition in writer's and other occupational cramps and hemiparesis due to stroke. *Brain.* 1989;112:681-97.
10. Meunier S, Garnerio L, Ducorps A, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol.* 2001 Oct;50(4):521-7. doi: 10.1002/ana.1234
11. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, et al. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain.* 2003 Oct;126(Pt 10):2175-82. doi: 10.1093/brain/awg219. Epub 2003 Jun 23.

12. Scontrini A, Conte A, Defazio G, et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Dec;80(12):1315-9. doi: 10.1136/jnnp.2009.178236. Epub 2009 Jun 18.
13. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain*. 2003 Dec;126(Pt 12):2586-96. doi: 10.1093/brain/awg273. Epub 2003 Sep 23.
14. Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, et al. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain*. 2005 Aug;128(Pt 8):1943-50. doi: 10.1093/brain/awh527. Epub 2005 May 4.
15. Srivarnichapoom P, Shamim EA, Diomi P, et al. Differences in active range of motion measurements in the upper extremity of patients with writer's cramp compared with healthy controls. *J Hand Ther*. 2016 Oct-Dec;29(4):489-95. doi: 10.1016/j.jht.2016.02.001. Epub 2016 Feb 18.
16. Hallett M. Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci*. 2006 Oct;25(4-5):454-63. doi: 10.1016/j.humov.2006.05.004. Epub 2006 Jul 21.
17. Farmer SF, Sheean GL, Mayston MJ, et al. Abnormal motor unit synchronization of antagonist muscles underlies pathological co-contraction in upper limb dystonia. *Brain*. 1998 May;121(Pt 5):801-14. doi: 10.1093/brain/121.5.801
18. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Feb;111(2):161-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.023. Epub 2008 Nov 7.
19. Hallett M, Benecke R, Blitzer A, Comella CL. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicon*. 2009 Oct;54(5):628-33. doi: 10.1016/j.toxic.2008.12.008. Epub 2008 Dec 13.
20. Anandan C, Jankovic J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins (Basel)*. 2021 Jan 8;13(1):42. doi: 10.3390/toxins13010042
21. Zeuner KE, Bara-Jimenez W, Noguchi PS, et al. Sensory training for patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol*. 2002 May;51(5):593-8. doi: 10.1002/ana.10174
22. Park JE, Shamim EA, Panyakaew P, et al. Botulinum toxin and occupational therapy for Writer's cramp. *Toxicon*. 2019 Nov;169:12-7. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.07.010. Epub 2019 Jul 24.
23. Орлова ОР. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2000. 48 с. [Orlova OR. *Fokal'ny'e distonii: klinika, patogenez, lechenie s ispol'zovaniem toksina botulizma: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Focal dystonia: clinical picture, pathogenesis, treatment with botulinum toxin: Author's abstract. dis. ... doct. med. sciences]. Moscow; 2000. 48 p. (In Russ.)].
24. LeDoux MS. The genetics of dystonias. *Adv Genet*. 2012;79:35-85. doi: 10.1016/B978-0-12-394395-8.00002-5
25. Baizabal-Carvallo JF, Hallett M, Jankovic J. Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Neurobiol Dis*. 2019 Jul;127:32-44. doi: 10.1016/j.nbd.2019.02.013. Epub 2019 Feb 21.
26. Stone J, Carson A. Movement disorders: Psychogenic movement disorders: what do neurologists do? *Nat Rev Neurol*. 2009 Aug;5(8):415-6. doi: 10.1038/nrneurol.2009.108
27. Смулевич АБ. Психосоматические расстройства: руководство для практикующих врачей. Москва: Мед-пресс информ; 2019. [Smulevich AB. *Psichosomaticheskiye rasstroystva: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey* [Psychosomatic Disorders: A Guide for Practitioners]. Moscow: Med-press inform; 2019 (In Russ.)].
28. Frucht L, Perez DL, Callahan J, et al. Functional Dystonia: Differentiation From Primary Dystonia and Multidisciplinary Treatments. *Front Neurol*. 2021 Feb 4;11:605262. doi: 10.3389/fneur.2020.605262. eCollection 2020.
29. Goldman JG. Writer's cramp. *Toxicon*. 2015 Dec 1;107(Pt A):98-104. doi: 10.1016/j.toxic.2015.09.024. Epub 2015 Sep 21.
30. Ramos VF, Karp BI, Hallett M. Tricks in dystonia: ordering the complexity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):987-93. doi: 10.1136/jnnp-2013-306971. Epub 2014 Jan 31.
31. Schrag A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2005 Aug;18(4):399-404. doi: 10.1097/01.wco.0000170241.86819.19
32. Смулевич АБ. Пограничные психические нарушения. В кн.: Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. Москва: Медицина; 1999. Т. 2. С. 527-607. [Smulevich AB. Borderline mental disorders. In: Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psikhiiatrii* [Psychiatric Guide]. Moscow: Medicine; 1999. Vol. 2. P. 527-607 (In Russ.)].
33. Смулевич АБ, Львов АН, Юзбашян ПГ и др. Глоссалгия как синдром психодерматологической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):7-13. doi: 10.17116/jnevro20211210717 [Smulevich AB, Lvov AN, Iuzbashian PG, et al. Glossalgia as a psychodermatological syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):7-13. doi: 10.17116/jnevro20211210717 (In Russ.)].
34. Дубницкая ЭБ, Волель БА, Серебрякова ЕВ. Небредовая ипохондрия: история и современное состояние проблемы (обзор литературы). *Психиатрия*. 2008;(1):44-54. [Dubnitskaya EB, Volel BA, Serebryakova EV. Non-delusional hypochondria: history and current state of the problem (literature review). *Psykhiiatriya*. 2008; (1): 44-54 (In Russ.)].
35. Батурин КА, Яньшина ТП, Троснова АП, Добровольский АВ. Соматические проявления при инволюционной истерии. *Психические расстройства в общей медицине*. 2006;(1):23-7. [Baturin KA, Yanshina TP, Trosnova AP, Dobrovolskiy AV. Somatic manifestations in involutional hysteria. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine*. 2006;(1):23-7 (In Russ.)].
36. Лихи Р. Техники когнитивной психотерапии. Санкт-Петербург: Питер; 2020. [Leahy R. *Tekhniki kognitivnoy psikhoterapii* [Techniques of cognitive psychotherapy]. St. Petersburg: Piter; 2020 (In Russ.)].
37. Данилов ДС. «Забытый» исследователями перiciaзин и его значение для современной клинической практики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015;17(1):31-7. [Danilov DS. Periciazine "forgotten" by researchers and its significance for modern clinical practice. *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015;17(1):31-7 (In Russ.)].
38. Schmerler DA, Espay AJ. Functional dystonia. *Handb Clin Neurol*. 2016;139:235-45. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00020-5
39. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
40. Morgante F, Edwards MJ, Espay AJ. Psychogenic movement disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1383-96. doi: 10.1212/01.CON.0000436160.41071.79
41. Dallocchio C, Arbasino C, Klersy C, Marchioni E. The effects of physical activity on psychogenic movement disorders. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):421-5. doi: 10.1002/mds.22952
42. Newby R, Alty J, Kempster P. Functional dystonia and the borderland between neurology and psychiatry: new concepts. *Mov Disord*. 2016 Dec;31(12):1777-84. doi: 10.1002/mds.26805. Epub 2016 Oct 18.
43. Gelauff J, Stone J, Edwards M, Carson A. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Feb;85(2):220-6. doi: 10.1136/jnnp-2013-305321. Epub 2013 Sep 12.
44. Ibrahim NM, Martino D, van de Warrenburg BPC, et al. The prognosis of fixed dystonia: a follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Sep;15(8):592-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.02.010. Epub 2009 May 12.

45. Thomas M, Vuong KD, Jankovic J. Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006 Sep;12(6):382-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.03.005. Epub 2006 Jun 5.
46. Gelauff J, Dreissen YEM, Tijssen MA, Stone J. Treatment of functional motor disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2014 Apr;16(4):286. doi: 10.1007/s11940-014-0286-5

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.10.2021/11.12.2021/17.12.2021

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.

Толмачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>

Юзбашян П.Г. <https://orcid.org/0000-0002-7441-5546>

Шишорин Р.М. <https://orcid.org/0000-0001-6474-5245>

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

Романов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>