

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

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2022;14(2):1–128.

Подписано в печать 13.04.2022.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

2022, том 14, № 2

Л Е К Ц И Я

Остроумова Т.М., Толмачева В.А., Остроумова О.Д.

Лекарственно-индуцированный тремор	4
--	---

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

*Кулеш А.А., Куликова С.П., Дробаха В.Е., Мехряков С.А., Бартули Е.В.,
Бузмаков А.В., Сыромятникова Л.И., Собянин К.В., Каракулова Ю.В.*

Роль поражения островковой коры в определении патогенетического подтипа ишемического инсульта	11
---	----

*Жилева Т.В., Швачкина Д.С., Пятойкина А.С., Жукова Е.С.,
Костина О.В., Щербатюк Т.Г., Мазо Г.Э.*

Пилотное исследование связи окислительно-восстановительного дисбаланса, маркеров метаболизма птеринов и ранних экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при шизофрении	18
---	----

Суханов А.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Денисова Д.В., Гафаров В.В.

Состояние когнитивных функций и профессиональный уровень среди лиц 25–44 лет в открытой популяции России/Сибири	26
---	----

Минович А.К., Лобзин В.Ю., Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В., Щербак С.Г.

Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления	35
---	----

Колоскова А.А., Воробьева О.В.

Влияние гиповитаминоза D на характеристики хронической головной боли напряжения у женщин	43
--	----

Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Круглов В.А., Дадашева К.Н., Лебедева Д.И.

Возможности применения ноотропных препаратов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями	49
--	----

Тювина Н.А., Вербицкая М.С., Кренкель Г.Л., Ефремова Е.Н.

Клинические особенности атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий.	56
---	----

Баулина Н.М., Кабаева А.Р., Бойко А.Н., Фаворова О.О.

Изменение экспрессии микроРНК из локуса <i>DLK1-DIO3</i> характерно для ремиттирующего рассеянного склероза вне зависимости от стадии его течения	64
---	----

Мошхоева Л.С., Баринев А.Н.

Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме	71
---	----

Разилова А.В., Мамедов Ад.А., Симонова А.В.

Оценка психологического статуса детей с зубочелюстными аномалиями	78
---	----

О Б З О Р Ы

Медведев В.Э.

Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин	84
--	----

Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И.

Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений	91
--	----

Исайкин А.И., Насонова Т.И.

Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии	98
--	----

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

Шмидт Д.А., Голохвостов Д.С., Осипова В.В., Артеменко А.Р.

Мигрень со стволовой аурой: описание клинического случая	105
--	-----

Локишина А.Б., Гришина Д.А., Обухова А.В.

Болезнь Альцгеймера с ранним началом	110
--	-----

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

*Куленков А.Л., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И., Черников В.В.,
Агранович О.В., Хачатрян Л.Г., Кенис В.М., Жеребцова В.А.,
Саргина М.Н., Одинаева Н.Д., Артеменко А.Р., Попова Г.А., Морошек Е.А.,
Табе Е.Э., Нежелская А.А., Максименко А.А., Ахадова Л.Я., Индерейкин М.В.,
Дуйбанова Н.В., Тихонова Л.В., Сапоговский А.В., Гаджиалиева З.М., Григорьева А.В.,
Перминов В.С., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Курсакова А.Ю., Цурина Н.А.*

Российский консенсус по применению incobotulinumtoxinA у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и спалореи	117
---	-----

LECTURE

<i>Ostroumova T.M., Tolmacheva V.A., Ostroumova O.D.</i>	
Drug-induced tremor	4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Kulesh A.A., Kulikova S.P., Drobakha V.E., Mekhryakov S.A., Bartuli E.V., Buzmakov A.V., Syromyatnikova L.I., Sobyanin K.V., Karakulova Yu.V.</i>	
Role of insular cortex lesions in determining the pathogenetic subtype of ischemic stroke	11
<i>Zhilyaeva T.V., Shvachkina D.S., Piatoikina A.S., Zhukova E.S., Kostina O.V., Shcherbatyuk T.G., Mazo G.E.</i>	
Association between redox imbalance, pterin metabolism markers, and early extrapyramidal side effects of antipsychotics in schizophrenia: pilot study	18
<i>Sukhanov A.V., Voevoda M.I., Gromova E.A., Denisova D.V., Gafarov V.V.</i>	
Cognitive functions and professional status in the open population of Russia/Siberia among adults aged 25–44 years	26
<i>Minochkin A.K., Lobzin V.Yu., Suchentseva N.N., Popov O.S., Apalko S.V., Sherbak S.G.</i>	
New potential biomarkers of Alzheimer's disease: markers of endothelial dysfunction and neuroinflammation	35
<i>Koloskova A.A., Vorobyeva O.V.</i>	
Effect of hypovitaminosis D on the characteristics of chronic tension-type headache in women	43
<i>Dadasheva M.N., Gorenkov R.V., Kruglov V.A., Dadasheva K.N., Lebedeva D.I.</i>	
Possibilities nootropic drugs in non-demented patients with vascular cognitive disorders	49
<i>Tyuvina N.A., Verbitskaya M.S., Krenkel G.L., Efremova E.N.</i>	
Clinical features of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorders, psychogenic depression	56
<i>Baulina N.M., Kabaeva A.R., Boyko A.N., Favorova O.O.</i>	
Changes in expression of miRNAs from the <i>DLK1-DIO3</i> locus are characteristic of relapsing-remitting multiple sclerosis regardless of the disease activity	64
<i>Moshkhoeva L.S., Barinov A.N.</i>	
Clinical manifestations and evaluation of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome	71
<i>Razilova A.V., Mamedov Ad.A., Simonova A.V.</i>	
Assessment of the psychological state of children with dental anomalies	78

REVIEWS

<i>Medvedev V.E.</i>	
Treatment of mental disorders of generative cycle in women	84
<i>Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I.</i>	
Post-COVID pain syndrome: a review of international observations	91
<i>Isaikin A.I., Nasonova T.I.</i>	
Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options	98

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Shmidt D.A., Golokhvostov D.S., Osipova V.V., Artemenko A.R.</i>	
Migraine with brainstem aura: description of a clinical case	105
<i>Lokshina A.B., Grishina D.A., Obukhova A.V.</i>	
Early-onset Alzheimer's disease	110

CLINICAL RECOMENDATIONS

<i>Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Bursagova B.I., Chernikov V.V., Agranovich O.V., Khachatryan L.G., Kenis V.M., Zherebtsova V.A., Sarzhina M.N., Odinaeva N.D., Artemenko A.R., Popova G.A., Moroshek E.A., Tabe E.E., Nezhelskaya A.A., Maksimenko A.A., Akhadova L.Ya., Indereikin M.V., Duibanova N.V., Tikhonova L.V., Sapogovskiy A.V., Gadzhialieva Z.M., Grigorieva A.V., Perminov V.S., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., Kursakova A.Yu., Tsurina N.A.</i>	
Russian consensus on the use of incobotulinumtoxinA in children with cerebral palsy for the treatment of spasticity and sialorrhea	117

Лекарственно-индуцированный тремор

Остроумова Т.М.¹, Толмачева В.А.¹, Остроумова О.Д.^{2,3}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В тех случаях, когда появление или усиление тремора обусловлено приемом лекарственных средств (ЛС), используется термин «лекарственно-индуцированный тремор» (ЛИТ). Большое количество ЛС, которые могут индуцировать возникновение ЛИТ, делает его весьма распространенным в клинической практике, при этом используемая доза ЛС часто коррелирует с выраженностью дрожания. ЛИТ ассоциирован с приемом таких часто назначаемых ЛС, как амиодарон, антидепрессанты, β -агонисты, циклоспорин, препараты лития, такролимус, теофиллин и вальпровая кислота. Патогенез ЛИТ ассоциирован с блокадой дофаминовых рецепторов, деpleцией гамма-аминомасляной кислоты, холинергическим дефицитом. Факторами риска развития ЛИТ являются пожилой возраст, женский пол, длительный прием ЛС, вызывающих тремор, и/или их назначение в высоких дозах, наличие тремора в анамнезе у пациента и/или его родственников, избыточное употребление кофеина. Для диагностики ЛИТ необходимо установить причинно-следственную связь между приемом потенциального препарата-индуктора и развитием/усилением тремора. При выявлении лекарственно-индуцированного характера тремора следует отменить препарат-индуктор или уменьшить его дозу. Для снижения риска развития ЛИТ рекомендуется избегать назначения тех ЛС, у которых он является частой нежелательной реакцией.

Ключевые слова: экстрапирамидные расстройства; лекарственно-индуцированные экстрапирамидные расстройства; тремор; лекарственно-индуцированный тремор; лекарственные средства; нежелательные реакции.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Толмачева ВА, Остроумова ОД. Лекарственно-индуцированный тремор. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-4-10

Drug-induced tremor

Ostroumova T.M.¹, Tolmacheva V.A.¹, Ostroumova O.D.^{2,3}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department of therapy and polymorbid pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Drug-induced tremor (DIT) is a term used to describe tremors that develop or increase in severity due to various medications administration. As multiple drugs are associated with DIT it is quite common in clinical practice and medication dose is frequently associated with tremor severity. DIT is associated with commonly prescribed drugs such as amiodarone, antidepressants, β -agonists, cyclosporine, lithium, tacrolimus and valproic acid. DIT mechanisms include dopamine receptors block, gamma-aminobutyric acid depletion, cholinergic deficiency. DIT risk factors include older age, female sex, longer administration of drugs associated with tremor or/and their administration in higher doses, history of tremor in the patient and/or relatives, excessive caffeine intake. It is necessary to establish a causal relationship between the use of a potential inducer drug and the development/intensification of tremor to diagnose DIT. If DIT is detected, the inducer drug should be discontinued or its dose reduced. To decrease DIT risk, it is recommended to avoid prescribing drugs which are most commonly associated with DIT.

Keywords: movement disorders; drug-induced movement disorders; tremor; drug-induced tremor; drugs; adverse drug reactions.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Tolmacheva VA, Ostroumova OD. Drug-induced tremor. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-4-10

Тремор — непроизвольные, ритмичные, быстрые возвратно-поступательные движения одной и более функциональных областей тела, вызванные попеременными или синхронными сокращениями реципрокно иннервируемых мышц. Это одна из самых частых жалоб пациентов в невро-

логической практике. Тремор классифицируют в соответствии с условиями, в которых он возникает. Тремор действия (включающий постуральный и кинетический) развивается при поддержании позы или при движении конечности. Он широко различается по амплитуде и частоте (4–12 Гц). Тре-

мор покоя проявляется, когда пораженная часть тела находится в расслабленном состоянии, без постоянного произвольного сокращения мышц и подвержена только силе гравитации. Он уменьшается при активном произвольном движении, его частота находится в диапазоне 4–6 Гц [1].

Если появление тремора обусловлено приемом лекарственных средств (ЛС), используют термин «лекарственно-индуцированный тремор» (ЛИТ), при этом применяемая доза ЛС часто коррелирует с выраженностью дрожания [2]. Большое количество ЛС, которые могут индуцировать возникновение тремора, делает его весьма распространенным в клинической практике (табл.1). В число часто назначаемых ЛС, которые могут вызывать или усиливать тремор,

входят амиодарон, антидепрессанты, агонисты β -адренорецепторов, циклоспорин, препараты лития, такролимус, теофиллин и вальпроевая кислота [2].

Эпидемиология

Распространенность ЛИТ зависит от вызвавшего его ЛС. Так, у пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики, распространенность ЛИТ колеблется от 0,2% на фоне применения клозапина до 28,2% у получающих левосульпирид [4]. Частота ЛИТ при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) может достигать 20%, а у пациентов, получающих вальпроевую кислоту, – 80% [5, 6]. ЛИТ на фоне применения препаратов лития встречается примерно в 27% случаев [5]. У пациентов с бронхиальной астмой, получающих β -адреномиметики, ЛИТ встречается гораздо реже (2–4%) [7].

Таблица 1. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИТ [2–30]

Table 1. Drugs associated with DIT [2–32]

Группа ЛС/ЛС	Частота, %	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антипсихотики (нейролептики)			
Первого поколения (типичные)			
Хлорпромазин	18,4	Блокада D2-рецепторов	А
Галоперидол	22,0		
Второго поколения (атипичные)			
Клозапин	0,2	Блокада D2-рецепторов	А
Кветиапин	6,0		
Оланзапин	7,9		
Рisperидон	8,2		
Левосульпирид	28,2		
Амисульпирид	4,4		
Арипипразол	6,1		
Сульпирид	28,2		
Зипрасидон	6,5		
Палиперидон	2,7		
Антидепрессанты			
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Циталопрам	Нет данных	Обсуждается воздействие на серотонинергические нейроны ствола	А
Эсциталопрам	« «		
Флувоксамин	« «		
Сертралин	« «		
Флуоксетин	« «		
Пароксетин	4,42		
Другие антидепрессанты			
Дулоксетин	Нет данных	Серотонинергические эффекты, потенциально может усиливать физиологический тремор	С
Амитриптилин	« «		А
Имипрамин	« «	Серотонинергические эффекты	А
Кломипрамин	« «		В
Антиконвульсанты			
Вальпроевая кислота	6–80	Не известен	А
Ламотриджин	4		В
Другие ЛС			
Препараты лития	4–65	Не известен	А

Патофизиологические механизмы

Точный механизм ЛИТ не известен, но предполагается, что в большинстве случаев ЛС могут усиливать физиологический тремор. Некоторые ЛС (например, β -адреномиметики), вероятно, вызывают тремор за счет периферических механизмов в мышцах, в то время как другие препараты могут вызывать тремор предположительно за счет блокады дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях (например, антипсихотики), вторичных эффектов, таких как гипертиреоз (амиодарон), или центральных механизмов (например, амитриптилин) [5].

Факторы риска

Выделяют ряд предрасполагающих факторов, которые повышают риск развития ЛИТ. К ним относятся: пожилой возраст, женский пол, длительный прием ЛС, вызывающих тремор, и/или их назначение в высоких дозах, наличие тремора в анамнезе у пациента и/или его родственников, избыточное употребление кофеина [6, 14].

Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика

Клиническая картина. Клинически ЛИТ может быть представлен практически любым типом тремора (действия или покоя) и их комбинацией [31]. Чаше дрожание является симметричным, но в случае сочетания с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом может возникать

изолированный тремор покоя [8, 32]. ЛИТ варьирует по степени выраженности: от малозаметного неудобства в некоторых ситуациях до тяжелого инвалидизирующего состояния [5].

Физиологический тремор отражает механическую тенденцию частей тела к постоянным осцилляциям и опосредуется центральными и периферическими механизмами [33, 34]. Он представлен мелкоамплитудными высокочастотными (8–12 Гц) колебаниями в зависимости от жесткости, массы и других свойств вовлеченной части тела. Согласно современным представлениям, в основе возникновения физиологического тремора лежат три самостоятельных вида осцилляций [35]:

- 1) механический резонанс, связанный с постоянно генерируемыми в организме колебаниями (систолы, выброс крови, субтетаическая активация двигательных единиц и др.) и взаимодействием их с внешними воздействиями;
- 2) рефлекторный резонанс, в основе которого лежат стретч-рефлекс и ритмичное чередование импульсов от мышц агонистов и антагонистов;
- 3) центральный нейrogenный осциллятор — модулирует активность двигательных единиц, вероятно, благодаря пароксизмальной активности кортикоспинального тракта.

В некоторых ситуациях двигательные единицы определенной части тела вовлекаются в разряд группами, что приводит к усилению физиологического тремора [34]. Важную роль в этом играет сегментарный рефлекс растяжения, поскольку он помогает синхронизировать моторный ответ в виде ритмических сокращений вследствие повышенной чувствительности афферентов мышечных веретен типа Ia. Гиперсинхронизация двигательных единиц обусловлена и периферическими адренергическими механизмами. Как известно, воздействие эндогенного адреналина или его аналогов может возникать при лихорадке, чувстве страха, гипогликемии, действии холода и т. д. [34, 35]. Существует множество препаратов, усиливающих физиологический тремор. Эти препараты могут воздействовать как на периферический механизм (адреномиметики), так и на центральный (например, трициклические антидепрессанты) за счет активации центрального осциллятора. Предположительно различные варианты ЛИТ могут возникать по механизму развития усиленного физиологического тремора [5, 10].

Диагностика. Нередко бывает трудно определить, явилось ли ЛС причиной возникновения тремора или оно просто усилило имеющееся дрожание, так как известно, что физиологический тремор присутствует в какой-то степени у каждого человека. Кроме того, пациенты могут принимать одновременно несколько ЛС, которые способны вызвать или усугубить дрожание, и выявить препарат-индуктор крайне затруднительно. Поэтому диагностика ЛИТ бывает сложна и требует учитывать несколько важных факторов [2]:

1. Исключение других заболеваний, которые могут проявляться тремором.
2. Выявление временной взаимосвязи с началом приема ЛС.
3. Определение дозозависимости (усиливает ли тремор повышение дозы ЛС, и, напротив, уменьшается ли тремор при снижении дозы ЛС).

Продолжение табл. 1.
Continuing of table 1.

Группа ЛС/ЛС	Частота, %	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
β-Адреномиметики			
Сальбутамол	7–20	Усиление физиологического тремора; стимуляция β2-адренорецепторов скелетных мышц;	A
Тербуталин	2,2		A
Формотерол	4,5		A
Салметерол	1,7–5,7	обсуждается развитие тремора вследствие лекарственно-индуцированной гипокалиемии	A
Другие ЛС			
Амиодарон	1,9–2,8	Не известен. Необходимо исключить гипо- и гипертиреозидизм как причину тремора (побочное действие амиодарона)	A
Препараты лития	4–65	Не известен	A
Циклоспорин А	20–40	Снижение активности ГАМК	A
Такролимус	12,7		A
Антибактериальные препараты (гентамицин, имипенем + циластатин, сульфаметоксазол/триметоприм, цефуроксим, ципрофлоксацин, левофлоксацин, trovafloксацин, ванкомицин, карбенициллин, пиперацillin/тазобактам, эритромицин, доксициклин)	Нет данных	Не известен	C

Примечание. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота. Уровень доказательности [3]: A — одно или более рандомизированных контролируемых клинических исследований; B — нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования по типу «случай—контроль», метаанализы и/или постмаркетинговые исследования; C — публикации с описанием отдельных клинических случаев или серии случаев.

4. Отсутствие прогрессирования тремора, в отличие от дрожания при эссенциальном треморе или болезни Паркинсона.

Для определения причинно-следственной связи между приемом ЛС и тремором можно воспользоваться шкалой Наранжо [36] — универсальной шкалой для выявления лекарственно-индуцированных заболеваний. Очень важно для этого тщательно собрать фармакологический анамнез по специально предложенным алгоритмам [2, 37].

Дифференциальная диагностика ЛИТ бывает сложна и требует исключения заболеваний, которые тоже проявляются тремором (например, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, гипертиреоз, гипогликемия и др.) [38].

Лечение

Основным методом лечения ЛИТ является снижение дозы ЛС или его отмена / замена на другой препарат [1]. Не всегда нужно сразу отменять препарат, в некоторых ситуациях после начала приема нового препарата, вызывающего тремор, целесообразно понаблюдать какое-то время за пациентом, так как в ряде случаев дрожание может перестать его беспокоить и даже полностью пройти [10]. Такая тактика оправдана, когда пациенту действительно нужно принимать определенное ЛС по строгим показаниям (например, химиотерапевтические препараты, иммуносупрессоры и т. п.).

В большинстве случаев ЛИТ регрессирует при снижении дозы или прекращении приема препарата-индуктора. В некоторых случаях назначают ЛС, способные уменьшить тремор, например пропранолол [2]. В случае выраженного

тремора допустимо использование ботулинического токсина; ограничение использования этого метода связано с развитием мышечной слабости [39].

Профилактика

Для профилактики ЛИТ следует использовать ЛС с минимальным риском развития данной НР. Уменьшение употребления кофеинсодержащих напитков также потенциально позволяет предотвратить развитие ЛИТ, поскольку кофеин может как вызывать, так и усиливать ЛИТ [2].

Отдельные ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИТ

Антипсихотики. Экстрапирамидные нарушения, вызываемые блокаторами D2-рецепторов, принято делить на ранние (возникающие в течение первых дней/недель после начала приема или увеличения дозы ЛС, которые обычно регрессируют после его отмены) и поздние (возникающие при длительном, в течение нескольких месяцев или лет, приеме ЛС). Антипсихотики часто вызывают тремор покоя и постуральный тремор в рамках лекарственного паркинсонизма [32]. Поздний ЛИТ в основном является постуральным или кинетическим, что отличает его от тремора покоя при ЛИП [21].

В метаанализе 37 Кокрейновских систематических обзоров [4] были проанализированы экстрапирамидные нежелательные реакции (НР) у пациентов с шизофренией, получающих одно из 12 ЛС из группы антипсихотиков (амисульприд, арипипразол, азенапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, левосульпирид, zipразидон, хлопромазин или галоперидол). Тремор как НР был зарегистрирован для всех исследуемых ЛС этой группы, за исключением азенапина, данные по которому отсутствовали (табл. 2). Распространенность ЛИТ на фоне приема антипсихотиков второго поколения составляла от 0,2% (клозапин) до 28,2% (левосульпирид).

Антидепрессанты. По данным анализа базы фармаконадзора VigiBase [22], тремор был одной из самых частых НР антидепрессантов. При этом статистически значимое увеличение риска ЛИТ отмечалось при назначении ЛС из группы СИОЗС: отношение шансов (ОШ) 1,20 (95% ДИ 1,16–1,23), в то время как при использовании антидепрессантов других классов (трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, «другие» антидепрессанты) подобных ассоциаций не наблюдалось. ЛИТ был ассоциирован с применением сертралина (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,03–1,14); пароксетина (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,45–1,58) и флувоксамина (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,56–1,92). В метаанализе 13 РКИ [11] ЛИТ был одним из самых частых побочных эффектов пароксетина при его назначении в ви-

Таблица 2. Распространенность ЛИТ у пациентов с шизофренией, получавших антипсихотики, по данным метаанализа Кокрейновских систематических обзоров [4]

Table 2. DIT prevalence in patients with schizophrenia receiving antipsychotics according to meta-analysis of Cochrane systematic reviews [22]

Препарат	Распространенность, %	95% ДИ	Число исследований	Число участников исследований	I ²
Амисульприд	4,4	1,4–13,1	7	632	0
Арипипразол	6,1	4,8–7,7	53	2397	0
Азенапин	—	—	—	—	—
Галоперидол	22	15,6–30	23	727	22,1
Zipразидон	6,5	2,2–17,8	2	240	0
Клозапин	0,2	0–1,4	1	490	0
Кветиапин	6	4,7–7,6	20	1211	0
Левосульпирид	28,2	16,9–43,2	4	93	31,0
Оланзапин	7,9	4,2–14,4	12	1366	11,5
Палиперидон	2,7	0,9–8,0	7	1701	0
Рisperидон	8,2	6,1–11,1	22	2699	16,6
Хлорпромазин	18,4	13,9–23,9	29	1198	22,9

Примечание. ДИ — доверительный интервал; I² — индекс гетерогенности.

де монотерапии для лечения панических атак в течение 6 мес. Следует помнить и о том, что тремор может быть одним из симптомов серотонинового синдрома, а также развиваться при отмене ЛС из группы СИОЗС [5].

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты часто вызывают тремор. Описан постуральный тремор, вызванный амитриптилином [12] и имипрамином [24], что может быть связано с их серотонинергическими свойствами. В Кокрейновском систематическом обзоре РКИ [12] (10 РКИ, $n=1230$) ЛИТ отмечался статистически значимо чаще на фоне применения амитриптилина по сравнению с плацебо (ОШ 5,68; 95% ДИ 3,19–10,1; $p<0,00001$). При анализе сроков возникновения тремора авторы выявили, что риск его развития увеличивался на 6–12-й неделе терапии. В анализе базы VigiBase [22] ЛИТ был также ассоциирован с применением дулоксетина: скорректированное ОШ (сОШ) 1,16 (95% ДИ 1,10–1,23), кломипрамина (сОШ 1,42; 95% ДИ 1,27–1,59), флувоксамина (сОШ 1,73; 95% ДИ 1,56–1,92), пароксетина (сОШ 1,52; 95% ДИ 1,45–1,58), сертралина (сОШ 1,08; 95% ДИ 1,03–1,14) и бупропиона (сОШ 1,35; 95% ДИ 1,28–1,42).

ЛИТ на фоне применения антидепрессантов обычно ассоциирован с увеличением их дозы и может приводить к выраженной инвалидизации пациентов, снижая их приверженность терапии [15].

Антиконвульсанты. Вальпроевая кислота является одним из самых частых ЛС, вызывающих ЛИТ, в частности, тремор действия [5]. В когортном исследовании [23] у пациентов, получавших вальпроевую кислоту, чаще по сравнению с участниками, которым были назначены другие антиконвульсанты, отмечался постуральный тремор в правой (49 и 15% соответственно; $p<0,001$) и левой (48,3 и 13,2% соответственно; $p<0,001$) руках. У них также статистически значимо чаще выявлялись кинетический тремор верхних и нижних конечностей, постуральный тремор языка, туловища и нижних конечностей. Появление тремора, по-видимому, зависит от дозы ЛС, и его интенсивность может уменьшиться при ее снижении (обычно в течение нескольких недель). Так, в исследовании L. Lan и соавт. [6] риск ЛИТ был выше у женщин, получающих вальпроевую кислоту в дозе свыше 1000 мг/сут в течение более чем 24 мес.

Амплитуда тремора наиболее выражена у препаратов с немедленным высвобождением по сравнению с препаратами с контролируемым высвобождением, возможно, из-за большего разброса отношения остаточной концентрации ЛС к пиковой [5, 24].

В проспективном исследовании [25] описан ЛИТ при комбинации вальпроевой кислоты и ламотриджина. При этом средний уровень ламотриджина в сыворотке у четырех пациентов с тремором был статистически значимо выше и составил $14\pm 2,8$ мкг/мл по сравнению с $4,8\pm 4,1$ мкг/мл у 42 пациентов без данной НР. Статистически значимых различий средней суточной дозы ламотриджина между группами не отмечалось. Также имеется описание клинического случая ЛИТ у 35-летней пациентки с височной эпилепсией через 6 мес после назначения 200 мг ламотриджина в сутки [26].

β -Адреномиметики. ЛИТ несколько чаще встречается при назначении пероральных форм, а также при использовании высоких доз ингаляционных β -адреномиметиков [7]. Так, пероральное назначение сальбутамола (4 и 8 мг) и тер-

буталина (5 и 10 мг) шести здоровым добровольцам привело к большему усилению физиологического тремора по сравнению с плацебо [27]. В двойном слепом исследовании в параллельных группах [16] не отмечалось статистически значимых различий частоты ЛИТ при сравнении ингаляционных форм формотерола (4,5 мг) и тербуталина (0,5 мг) у пациентов с астмой. ЛИТ на фоне применения салметерола может встречаться как у пациентов, получающих его длительно, так и на фоне его однократного применения в дозе 100 мг [28]. В другой работе [29], в которой сравнивалось влияние на тремор двух доз ингаляционного салметерола (50 и 100 мкг), сальбутамола (200 и 100 мкг) и плацебо, 100 мкг салметерола, 200 и 400 мкг сальбутамола вызывали значительное усиление тремора по сравнению с плацебо, в то время как ассоциации между развитием ЛИТ и ингаляцией салметерола в дозе 50 мкг не выявлено.

Другие ЛС. На фоне применения *препаратов лития* часто развивается постуральный тремор (8–13 Гц), вовлекающий в основном верхние конечности [5, 14]. ЛИТ может развиваться на любом этапе терапии и зависит от дозы и концентрации лития в крови. Добавление к препаратам лития других ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИТ, таких как трициклические антидепрессанты, СИОЗС или вальпроевая кислота, может усилить амплитуду и выраженность тремора [5].

Следует дифференцировать ЛИТ с тремором при передозировке лития, поскольку последний будет одним из ведущих симптомов, который наблюдается примерно у половины пациентов [14]. Длительное применение препаратов лития может привести к развитию лекарственного паркинсонизма.

ЛИТ у пациентов, получающих *амиодарон*, встречается не так часто. По данным метаанализа 43 РКИ [30], его распространенность составила четыре случая тремора на 10 тыс. пациенто-лет. Тремор на фоне амиодарона обычно является постуральным, имеет частоту 6–10 Гц, зависит от дозы ЛС, может возникнуть в любой момент во время лечения и обычно уменьшается в течение нескольких недель после снижения дозы или отмены препарата. Использование амиодарона в дозе 200 мг/сут, по-видимому, может свести риск развития ЛИТ к минимуму [5].

У пациентов, длительно получающих *циклоспорин А* и *такролимус*, может развиваться ЛИТ, который у большинства пациентов (39,1%) вовлекает как верхние, так и нижние конечности, а в 24,1% случаев – верхние конечности вместе с мышцами головы/лица [18]. Тремор у пациентов, получающих такролимус, встречается чаще и выражен сильнее по сравнению с пациентами, получающими циклоспорин А [18, 19].

Также имеются описания клинических случаев ЛИТ в сочетании с другими неврологическими нарушениями на фоне применения *антибактериальных препаратов*: аминогликозидов (гентамицин), карбапенемов (имипенем + циластатин), цефалоспоринов (цефутоксим), фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, trovafloxacin), комбинации сульфаниламида и ингибитора синтеза фолиевой кислоты (сульфаметоксазол/триметоприм), гликопептидов (ванкомицин), макролидов (эритромицин), пенициллинов (карбенициллин), комбинации пенициллина и ингибитора β -лактамазы (пиперацillin/тазобактам) и тетрациклинов (доксидиклин) [20].

Заключение

Таким образом, ЛИТ является НР ряда часто применяемых ЛС из разных групп, чаще всего его развитие ассоциировано с приемом антипсихотиков. Соответственно,

крайне важны повышение информированности врачей различных специальностей о данной НР, своевременное выявление и коррекция ЛИТ, а также профилактика его развития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kamble N, Pal PK. Tremor syndromes: A review. *Neurol India*. Mar-Apr 2018;66(Supplement):S36-S47. doi: 10.4103/0028-3886.226440
- Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):866-76. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70250-7
- Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1400 p.
- Martino D, Karnik V, Osland S, et al. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2018 Jan;63(11):706743718777392. doi: 10.1177/0706743718777392
- Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. Insights into pathophysiology from medication-induced tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017 Nov22;7:442. doi: 10.7916/D8FJ2V9Q. eCollection 2017.
- Lan L, Zhao X, Jian S, et al. Investigation of the risk of valproic acid-induced tremor: clinical, neuroimaging, and genetic factors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Jan;239(1):173-84. doi: 10.1007/s00213-021-06004-5
- Cazzola M, Matera MG. Tremor and $\beta(2)$ -adrenergic agents: is it a real clinical problem? *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 Feb;25(1):4-10. doi: 10.1016/j.pupt.2011.12.004
- Левин ОС. Лекарственные дискинезии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;(3):4-13. [Levin OS. Drug dyskinesia. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2014;(3):4-13 (In Russ.)].
- Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):865-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.96
- Raethjen J, Lemke MR, Lindemann M, et al. Amitriptyline enhances the central component of physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):78-82. doi: 10.1136/jnnp.70.1.78
- Zhang B, Wang C, Cui L, et al. Short-term efficacy and tolerability of paroxetine versus placebo for panic disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2020 Mar;11:275. doi: 10.3389/fphar.2020.00275
- Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec;12:CD009138. doi: 10.1002/14651858.CD009138.pub2
- Mavissakalian MR. Imipramine vs. sertraline in panic disorder: 24-week treatment completers. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Sep-Dec;15(3-4):171-80. doi: 10.1023/b:acli.0000008170.74985.b6
- Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jan;129(1):17-23. doi: 10.1111/acps.12171
- Arbaizar B, Gomez-Acebo I, Llorca J. Postural induced-tremor in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Dec;62(6):638-45. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01877.x
- Ind PW, Villasante C, Shiner RJ, et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):859-66. doi: 10.1183/09031936.02.00278302
- Lloyd C, Arshad A, Jara P, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of tacrolimus or cyclosporine a microemulsion in children post liver transplantation. *Transplant Direct*. 2021 Sep 20;7(10):e765. doi: 10.1097/TXD.0000000000001221
- Erro R, Bacchin R, Magrinelli F, et al. Tremor induced by Calcineurin inhibitor immunosuppression: a single-centre observational study in kidney transplanted patients. *J Neurol*. 2018 Jul;265(7):1676-83. doi: 10.1007/s00415-018-8904-x
- Coe CL, Horst SN, Izzy MJ. Neurologic toxicities associated with tumor necrosis factor inhibitors and calcineurin inhibitors. *Neurol Clin*. 2020 Nov;38(4):937-51. doi: 10.1016/j.ncl.2020.07.009
- Jacob JS, Cohen PR. Doxycycline-induced hand tremors: case report and review of antibiotic-associated tremors. *Cureus*. 2020 Oct 3;12(10):e10782. doi: 10.7759/cureus.10782
- Truong DD, Frei K. Setting the record straight: The nosology of tardive syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Feb;59:146-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.025
- Revet A, Montastruc F, Roussin A, et al. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun;20(1):308. doi: 10.1186/s12888-020-02711-z
- Alonso-Juarez M, Torres-Russotto D, Crespo-Morfin P, Baizabal-Carvallo JF. The clinical features and functional impact of valproate-induced tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Nov;44:147-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.09.011
- Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, et al. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):320-3. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.36204.x
- Fröscher W, Keller F, Vogt H, Krämer G. Prospective study on concentration-efficacy and concentration-toxicity: correlations with lamotrigine serum levels. *Epileptic Disord*. 2002 Mar;4(1):49-56.
- Yang JH, Chung SW, Kim JS. Action tremor associated with lamotrigine monotherapy. *J Mov Disord*. 2010 May;3(1):18-9. doi: 10.14802/jmd.10005
- Watson JM, Richens A. The effects of salbutamol and terbutaline on physiological tremor, bronchial tone and heart rate. *Br J Clin Pharmacol*. 1974 Jun;1(3):223-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.1974.tb00240.x
- Shrewsbury S, Hallett C. Salmeterol 100 microg: an analysis of its tolerability in single- and chronic-dose studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Dec;87(6):465-73. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62259-4
- Lötvall J, Lunde H, Svedmyr N. Onset of bronchodilation and finger tremor induced by salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Can Respir J*. 1998 May-Jun;5(3):191-4. doi: 10.1155/1998/364639
- Moroi MK, Ruzieh M, Aboujamous NM, et al. Dataset for amiodarone adverse events compared to placebo using data from randomized controlled trials. *Data Brief*. 2019 Nov;28:104835. doi: 10.1016/j.dib.2019.104835
- Sirisena D, Williams DR. My hands shake — classification and treatment of tremor. *Aust Fam Physician*. 2009 Sep;38(9):678-83.
- Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Соловьева АС. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97
- [Ostroumova TM, Ostroumova OD, Soloveva AS. Drug-induced parkinsonism. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97 (In Russ.)].
- Hess CW, Pullman SL. Tremor: clinical phenomenology and assessment techniques. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2012;2:tre-02-65-365-1. doi: 10.7916/D8W1C41
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. 2001 Jun;24(6):716-35. doi: 10.1002/mus.1063

35. Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств «Двигательные расстройства»). Москва: Атмосфера; 2011. 360 с.
[Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA. *Drozhatel'nyye giperkinezy: Rukovodstvo dlya vrachey (Seriya rukovodstv "Dvigatel'nyye rassstroystva")* [Quivering Hyperkinesis: A guide for physicians ("Motion Disorders" Series)]. Moscow: Atmosphere; 2011. 360 p. (In Russ.)].
36. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
37. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека.* 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126
[Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmakonadzor. Farmateka.* 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126
38. Zadori D, Véres G, Szalardy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Jun;14(6):877-90. doi: 10.1517/14740338.2015.1032244
39. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013 Jul;3:tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.02.2022/29.03.2022/02.04.2022

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.

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

Толмачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>

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

Роль поражения островковой коры в определении патогенетического подтипа ишемического инсульта

Кулеш А.А.^{1,3}, Куликова С.П.², Дробаха В.Е.¹, Мехряков С.А.³, Бартули Е.В.¹,
Бузмаков А.В.², Сыромятникова Л.И.^{1,3}, Собянин К.В.², Каракулова Ю.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»

Минздрава России, Пермь; ²НИУ «Высшая школа экономики», Пермь;

³ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614070, Пермь,
бульвар Гагарина, 37; ³Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2

Своевременная диагностика кардиоэмболического инсульта (КЭИ) на фоне фибрилляции предсердий чрезвычайно важна с точки зрения возможности назначения эффективной вторичной профилактики оральными антикоагулянтами. В качестве перспективного нейровизуализационного маркера КЭИ рассматривается поражение островка.

Цель исследования — проанализировать роль поражения островковой коры по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга как потенциального нейровизуализационного маркера патогенетического подтипа ишемического инсульта (ИИ).

Пациенты и методы. Обследованы 225 пациентов в остром периоде ИИ. В зависимости от этиологии инсульта пациенты разделены на три группы: криптогенный инсульт (КИ; n=99), КЭИ (n=45) и неКЭИ (n=81). Всем больным проводилась МРТ головного мозга с анализом поражения островковой коры. У 57 пациентов дополнительно вручную размечены очаги инфаркта мозга на аксиальных срезах диффузионно-взвешенных МРТ-изображений с использованием программного обеспечения Anatomist. Рассчитанные МРТ-характеристики очагов для групп КЭИ и неКЭИ использованы при построении дерева решений в пакете WEKA 3.6. У всех пациентов оценивались эхокардиографические маркеры предсердной кардиопатии — фракция опорожнения и функциональный индекс левого предсердия (ЛП); у 68 пациентов — концентрация NT-proBNP в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Островок был поражен у 12% пациентов: наиболее часто при КЭИ (33%), значительно реже при КИ и неКЭИ (6 и 7,4% соответственно), без значимых различий между последними группами. Поражение островка по отношению к КЭИ обладает чувствительностью 33% и специфичностью 93% (p=0,002); отношение шансов 6,25; 95% доверительный интервал 2,22–17,63. У большинства пациентов в патологический процесс вовлекалась задняя островковая кора. Изолированный инфаркт островка имел место только у одного пациента с КЭИ, тогда как поражение островка и смежной зоны, а также сочетание инфаркта островка с территориальным инфарктом наблюдались чаще. Группа пациентов с поражением островка отличалась преобладанием женщин, большей тяжестью инсульта при поступлении, меньшим дефицитом при выписке, большим диаметром ЛП, меньшими значениями фракции опорожнения и функционального индекса ЛП. КЭИ встречался в 4 раза чаще в группе поражения островка, тогда как КИ — в 2 раза чаще в группе без поражения островка. Согласно дереву решения, поражение островка позволяет идентифицировать трех из пяти пациентов с КЭИ. Дальнейший анализ общего объема очага поражения дает возможность выявить почти всех оставшихся пациентов с КЭИ: они характеризуются показателем >12 см³.

Заключение. Поражение островка позволяет надежно дифференцировать пациентов с КЭИ и неКЭИ и может рассматриваться как потенциальный маркер кардиоэмболического подтипа ИИ, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; криптогенный инсульт; магнитно-резонансная томография; островок.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Куликова СП, Дробаха ВЕ и др. Роль поражения островковой коры в определении патогенетического подтипа ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):11–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-11-17

Role of insular cortex lesions in determining the pathogenetic subtype of ischemic stroke

Kulesh A.A.^{1,3}, Kulikova S.P.², Drobakha V.E.¹, Mekhryakov S.A.³, Bartuli E.V.¹,
Buzmakov A.V.², Syromyatnikova L.I.^{1,3}, Sobyannin K.V.², Karakulova Yu.V.¹

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm;

²Higher School of Economics, Perm; ³City Clinical Hospital Four, Perm

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²37, Gagarina Blvd.,
Perm 614070, Russia; ³2, KIM St., Perm 614107, Russia

Timely evaluation of cardioembolic stroke (CES) caused by atrial fibrillation is critical from the point of view of the possibility of prescribing effective secondary prevention with oral anticoagulants. Insular lesion is considered as a promising neuroimaging marker of CES.

Objective: to analyze the role of insular cortex lesions using magnetic resonance imaging (MRI) of the brain as a potential neuroimaging marker of the pathogenetic subtype of ischemic stroke (IS).

Patients and methods. 225 patients in the acute period of IS were examined. Depending on the stroke etiology, patients were divided into three groups: cryptogenic stroke (CS; $n=99$), CES ($n=45$), and non-CES ($n=81$). All patients underwent an MRI of the brain to analyze the insular cortex lesions. In 57 patients, foci of cerebral infarction were additionally marked manually on axial slices of diffusion-weighted MRI using the Anatomist software. The calculated MRI characteristics of foci for CES and non-CES groups were used to construct a decision tree in the WEKA 3.6 package. Echocardiographic markers of atrial cardiopathy were assessed in all patients — the left atrium (LA) emptying fraction and LA function index; in 68 patients, the concentration of serum NT-proBNP was also assessed.

Results and discussion. The insula was affected in 12% of patients: most often in CES (33%), significantly less often in CS and non-CES (6 and 7.4%, respectively), without significant differences between the latter groups. The presence of insula lesion in relation to CES has a sensitivity of 33% and a specificity of 93% ($p=0.002$); odds ratio 6.25; 95% confidence interval 2.22–17.63. In most patients, the posterior insular cortex was involved in the pathological process. Isolated insular infarction occurred in only one patient with CES, while the involvement of the insula and adjacent zone, and the combination of insular infarction with territorial infarction, were observed more often. The group of patients with insular lesions was distinguished by the predominance of women, greater severity of stroke at admission, less deficit at discharge, larger LA diameter, lower LA emptying fraction, and functional index. CES was four times more common in the insular lesion group, while CS was two times more common in those without insular lesions. Insula involvement identifies three out of five CES patients according to the decision tree. Further analysis of the total lesion volume can locate almost all remaining patients with CES: they are characterized by the indicator $>12 \text{ cm}^3$. **Conclusion.** Insular lesions allow reliable differentiation of patients with CES and non-CES and can be considered a potential marker of the cardioembolic subtype of IS, which requires further investigation.

Keywords: cardioembolic stroke; cryptogenic stroke; magnetic resonance imaging; insula.

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

For reference: Kulesh AA, Kulikova SP, Drobakha VE, et al. Role of insular cortex lesions in determining the pathogenetic subtype of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):11–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-11-17

Современная концепция развития ангионеврологии диктует необходимость не только раннего проведения реперфузионной терапии с целью улучшения функциональных исходов, но и назначения персонализированной профилактики для предотвращения повторных церебральных событий, что возможно только при установлении патогенетического подтипа ишемического инсульта (ИИ). Особую важность имеет ранняя диагностика кардиоэмболического инсульта (КЭИ), так как назначение оральных антикоагулянтов в этой ситуации позволяет на 66% снизить риск повторной мозговой катастрофы [1]. Тем не менее при стандартном обследовании у каждого третьего-четвертого пациента причина ИИ остается невыясненной, что позволяет диагностировать криптогенный инсульт (КИ) [2]. Этиология КИ может быть обусловлена кардиоэмболией на фоне невыявленного эмбологического источника в сердце (например, пароксизмальной фибрилляции предсердий — ФП); аорто-артериальной эмболией (атероматоз дуги аорты, нестенозирующие уязвимые бляшки экстра- и интракраниальных артерий); парадоксальной, а также канцер-ассоциированной эмболией [3]. Из указанных причин особую значимость в отношении тактики ведения пациента имеет скрытая ФП, что обосновывает необходимость поиска маркеров, применимых в работе сосудистых отделений. Ранее нами было показано, что перспективными биомаркерами для категоризации пациентов с КИ на возможный артерио- и кардиоэмболический варианты служат фракция опорожнения левого предсердия (ЛП; left atrial emptying fraction, LAEF) и концентрация NT-proBNP [4]. В работе J. Kang и соавт. [5] показано, что поражение островковой коры ассоциировано с КЭИ. Так как нейровизуализация проводится всем пациентам с ИИ при поступлении, учет фактора поражения островка представляется полезным в отношении определения направления диагностического поиска.

Цель исследования — проанализировать роль поражения островковой коры по данным магнитно-резонансной

томографии (МРТ) головного мозга как потенциального нейровизуализационного маркера патогенетического подтипа ИИ.

Пациенты и методы. Обследованы 225 пациентов с ИИ, в экстренном порядке поступивших в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра городской клинической больницы №4 Перми. Проводилось выборочное включение пациентов. *Критериями включения* в исследование служили возраст от 18 до 90 лет, наличие ИИ (КЭИ на фоне постоянной формы ФП, атеротромботического, лакунарного или криптогенного), верифицированного по данным МРТ головного мозга. В исследование не включались пациенты с догоспитальным результатом исследования по Модифицированной шкале Рэнкина >3 баллов; с иными неврологическими, психиатрическими заболеваниями (в том числе деменцией); с соматическими заболеваниями, определяющими тяжесть общего состояния; осложненным течением инсульта; больные, которым не проводилась МРТ головного мозга.

Пациентам проводилось обследование, направленное на поиск причины ИИ, включавшее МРТ с функцией ангиографии, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, компьютерную томографию (КТ) с функцией ангиографии от дуги аорты, дигитальную субтракционную ангиографию (по показаниям), трансторакальную и, по показаниям, чреспищеводную эхокардиографию, транскраниальную доплерографию с пузырьковым тестом (bubble test), электрокардиографию и холтеровское мониторирование сердечного ритма (от 24 до 72 ч).

В зависимости от этиологии инсульта пациенты разделены на три группы: КИ (этиология не установлена; $n=99$), КЭИ (причиной инсульта послужила ФП; $n=45$) и неКЭИ (другая причина инсульта — атеросклероз или церебральная микроангиопатия; $n=81$). Под КИ понимался эмболический КИ в соответствии с критериями эмболического инсульта из неустановленного источника (embolic stroke of

undetermined source, ESUS) [3]. Число пациентов в каждой подгруппе заранее устанавливалось исходя из статистической мощности выборки и возможности проведения подгруппового анализа.

Определение маркеров предсердной кардиопатии. При проведении трансторакальной эхокардиографии у всех пациентов измеряли объем ЛП биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырех- и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы и в конце диастолы желудочков. Данные показатели индексировались в соответствии с площадью поверхности тела пациента. Функциональная характеристика ЛП определялась при помощи двух параметров — фракции опорожнения (left atrial emptying fraction, LAEF) и функционального индекса (left atrial function index, LAFI) [6]. У 68 пациентов на 4–7-й день заболевания определена концентрация про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP) с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа крови.

MPT головного мозга. Всем пациентам на 5–10-е сутки проводилась МРТ головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе Brivo MR355 (GE Healthcare, США) со значением напряженности магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал ряд импульсных последовательностей: T2, T1, FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery); градиентную последовательность T2 Star Weighted ANgiography (SWAN) и диффузионно-взвешенное изображение (Diffusion-Weighted Imaging, DWI).

Анализировались следующие параметры, характеризующие острый инфаркт островка: пораженная часть (передняя, средняя, задняя), изолированное вовлечение, поражение смежных отделов головного мозга, наличие большого территориального инфаркта в бассейне средней мозговой артерии (СМА) и отдаленных очагов инфаркта.

У 57 пациентов дополнительно вручную размечены очаги инфаркта мозга на аксиальных срезах диффузионно-взвешенных МРТ-изображений с использованием программного обеспечения Anatomist [7]. Диффузионно-взвешенные изображения и соответствующие им бинарные маски очагов были совмещены с индивидуальными структурными T1-изображениями при помощи аффинного преобразования, реализованного в пакете DIPY [8]. Индивидуальные T1-изображения и совмещенные с ними маски очагов были приведены к общему шаблону MNI 152 ICBM 2009c [9] с использованием функции registerLesionToTemplate специализированного программного обеспечения LESYMAP [10]. Для оценки степени поражения бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий, а также вовлечения мозжечка и ствола головного мозга использовались маски соответствующих территорий, размеченных на общем шаблоне MNI [11]. Для оценки поражения островка на общем шаблоне MNI были вручную созданы дополнительные маски для левого и правого полушария с использованием программного обеспечения Anatomist. Анализировались как факты наличия поражения в указанных областях, так и приведенные объемы поражений соответствующих областей.

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

Показатель	Общая группа (n=225)	КИ (n=99) 1	КЭИ (n=45) 2	неКЭИ (n=81) 3	p-value
Возраст, годы*	66 [57; 71]	62,5 [54; 70]	70,5 [67; 76]	67 [58; 72]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,020$ $p_{2-3}=0,005$
Число женщин, n (%)	105 (40,5)	57 (44,5)	22 (69)	26 (26)	$p_{1-3}=0,001$
ИМТ, кг/м ² *	27 [24; 30]	26,9 [23,7; 30]	27,5 [25; 30]	26,9 [24; 29]	NS
Артериальная гипертензия, n (%)	247 (95,3)	119 (92,9)	32 (71)	96 (96,9)	NS
ФП, n (%)	45 (20)	0	45 (100)	0	—
ИБС (стенокардия, ПИКС), n (%)	75 (33,3)	19 (19,2)	27 (60)	29 (35,8)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,009$
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии >50% или окклюзия, n (%)	25 (11,1)	0	0	25 (30,9)	—
Сахарный диабет, n (%)	55 (24,4)	25 (25,3)	11 (24,4)	19 (23,5)	NS
ОНМК в анамнезе, n (%)	59 (26,2)	29 (29,3)	11 (24,4)	19 (23,5)	NS
NIHSS при поступлении, баллы*	6 [3; 8]	6 [3,5; 8,5]	7,5 [4; 10]	6 [3; 8]	NS
NIHSS при выписке, баллы*	2 [1; 5]	4 [1; 6]	2 [1; 4]	2 [1; 5]	NS
Шкала Рэнкина при выписке, баллы*	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	NS

Примечания. * — значения представлены в виде: Me [25-й; 75-й перцентили]. ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; NIHSS — Шкала инсульта Национального института здоровья США. NS — различия статистически незначимы.

Таблица 2. Характеристика поражения островка
Table 2. Characteristics of insular lesions

Показатель	Общая группа (n=225)	КИ (n=99) 1	КЭИ (n=45) 2	неКЭИ (n=81) 3	p-value
Инфаркт островка, n (%)	26 (12)	6 (6)	15 (33,3)	5 (7,4)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Справа/слева, n (%)	10 (39) / 16 (61)	2 (33) / 4 (67)	6 (40) / 9 (60)	2 (40) / 3 (60)	—
Часть островка:					
передняя	8	4	3	1	—
средняя	13	3	8	2	—
задняя	19	5	12	2	—
Изолированный инфаркт, n (%)	1 (0,4)	0	1 (2,2)	0	—
Островок + смежная зона, n (%)	24 (10,6)	5 (5)	14 (31,1)	5 (6,2)	—
Островок + отдаленная зона, n (%)	4 (1,7)	1 (1)	2 (4,4)	1 (1,2)	—
Островок + территориальный инфаркт, n (%)	11 (4,9)	5 (5)	3 (6,6)	3 (3,7)	—

Рассчитанные МРТ-характеристики очагов для групп КЭИ и неКЭИ были использованы для построения дерева решений в пакете WEKA 3.6 [12]. Полученное дерево решений было использовано для оценки наиболее вероятного подтипа ИИ в группе КИ.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), языка программирования Python и библиотек Scipy и Statsmodels. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку — с использованием критерия χ^2 , анализ для оценки порога — с использованием критерия Уэлча. При проведении корреляционного анализа применялся критерий Спирмена. Средние величины в таблицах представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты. Сформированные группы пациентов различались по возрасту (наибольший — при КЭИ, наименьший — при КИ), полу (в группе КЭИ было больше женщин, чем в группе неКЭИ) и встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС; наиболее часто наблюдалась при КЭИ, реже всего — при КИ); различий в других параметрах не выявлено (табл. 1).

Островок поражался у 12% пациентов: наиболее часто (33%) — при КЭИ, значительно реже — при КИ и неКЭИ (6 и 7,4% соответственно),

без значимых различий между двумя последними группами. Таким образом, поражение островка по отношению к КЭИ

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с инфарктом островка и пациентов без инфаркта островка
Table 3. Comparative characteristics of patients with and without insular infarctions

Параметр	Пациенты с инфарктом островка (n=26)	Пациенты без инфаркта островка (n=199)	p-value
Возраст, годы*	69 [58; 71]	66 [58; 72]	NS
Пол, муж./жен., n (%)	10 (39) / 16 (61)	120 (60) / 79 (40)	0,027
ИБС, n (%)	13 (50)	62 (31)	0,058
Сахарный диабет, n (%)	8 (31)	47 (24)	NS
КЭИ, n (%)	15 (58)	30 (15)	<0,001
неКЭИ, n (%)	5 (19)	75 (38)	0,062
КИ, n (%)	6 (23)	93 (47)	0,021
Диаметр ЛП, см*	4,2 [3,5; 4,6]	3,7 [3,4; 4,1]	0,034
LAVI, мл/м ² *	34,7 [25,6; 42,3]	28,3 [25,1; 34,9]	NS
LAEF, %*	50,8 [48,0; 53,9]	53,7 [50,4; 56,2]	0,004
LAFI, ед.*	0,31 [0,20; 0,43]	0,37 [0,28; 0,45]	0,027
ФВЛЖ, %*	58 [56; 62]	58 [50; 60]	NS
NT-proBNP, пг/мл*	422,3 [155,5; 690,9]	198 [46; 531,5]	NS
NIHSS при поступлении*	9,5 [7; 14]	6 [3; 8]	<0,001
NIHSS при выписке*	2 [1; 5]	3,5 [1; 11]	0,009
mRS при выписке*	2 [1; 4]	2 [1; 3]	NS

Примечания. * — значения представлены в виде: Me [25-й; 75-й перцентили]. LAVI (left atrial volume index) — индекс объема ЛП; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; mRS — Модифицированная шкала Рэнкина.

обладает чувствительностью 33% и специфичностью 93% ($p=0,002$). Величина отношения шансов наличия КЭИ у пациентов с поражением островка составляет 6,25 (95% доверительный интервал – 2,22–17,63).

Чаще наблюдалось поражение левого островка. У большинства пациентов в патологический процесс вовлекалась задняя островковая кора, у половины больных – средняя часть, передний островок страдал реже всего. Изо-

лированный инфаркт островка имел место только у одного пациента с КЭИ, чаще наблюдалось поражение островка и смежной зоны, а также сочетание инфаркта островка с территориальным инфарктом (табл. 2).

Группа пациентов с поражением островка отличалась преобладанием женщин, большей тяжестью инсульта при поступлении и меньшим дефицитом при выписке, большим диаметром ЛП, меньшими значениями LAEF и LAFI, а также патогенетической структурой инсульта: КЭИ встречался в 4 раза чаще в группе поражения островка, тогда как КИ – в 2 раза чаще в группе без поражения островка (табл. 3).

В силу малого числа пациентов с поражением островка в группе КИ ($n=6$) оценить различия между подгруппами КИ с поражением островка и без такового не представляется возможным.

Пространственное распределение очагов инфаркта мозга в группах КЭИ и неКЭИ отражено на рис. 1.

Дерево решений для классификации групп (КЭИ и неКЭИ), построенное на основе МРТ-характеристик очага поражения, показало, что наличие поражения островковой доли позволяет выделить из 57 пациентов, имевших размеченные очаги, подгруппу из 17 человек (или 59% от числа всех пациентов группы КЭИ, включавшей 29 человек), содержащую исключительно пациентов с КЭИ. Далее, из оставшихся 40 пациентов можно выделить подгруппу из 7 пациентов группы неКЭИ (25% от всех пациентов группы неКЭИ), характеризующуюся относительно обширным поражением бассейна СМА (>1220 мм³). Для классификации оставшихся 33 пациентов наиболее информативным оказался общий объем очага поражения: группа с большим объемом поражения содержала преимущественно пациентов из группы КЭИ (6 человек из 7), а группа с объемом поражения $<11\,639$ мм³ – пациентов из группы не КЭИ (20 человек из 26; рис. 2).

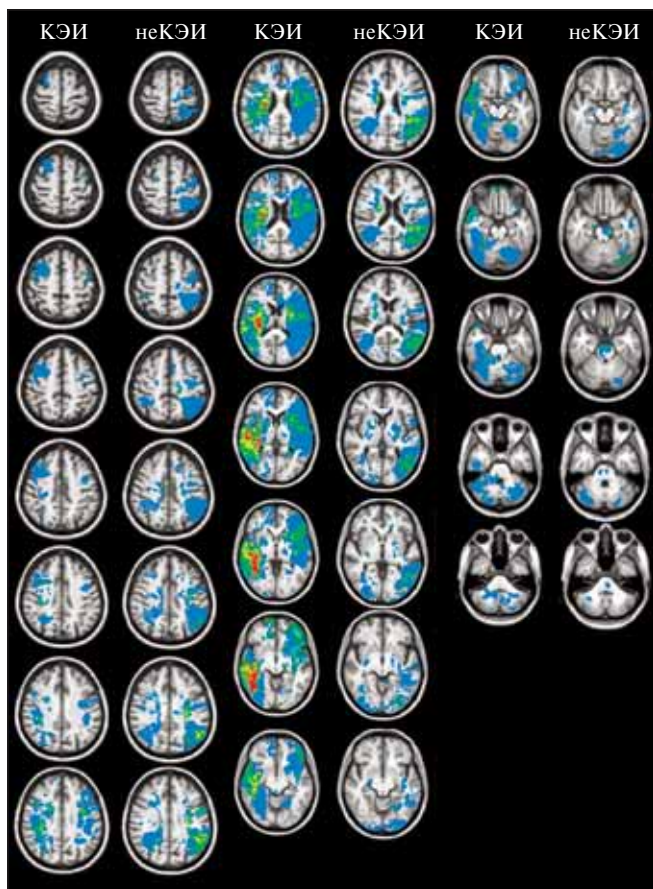


Рис. 1. Пространственное распределение очагов инсульта в группах КЭИ и неКЭИ. Тепловые карты, наложенные на аксиальные срезы МРТ-изображений, показывают, насколько часто выделенные воксели принадлежали области очага инсульта в соответствующей группе пациентов: красный цвет – воксели, отнесенные к области очага в четырех и более пациентов группы; желтый цвет – у трех пациентов группы; зеленый цвет – у двух пациентов; синий цвет – воксели, которые были отнесены к области очага только у одного пациента из группы¹

Fig. 1. Spatial distribution of stroke foci in CES and non-CES groups. Heat maps superimposed on axial sections of MR-images show how often the selected voxels belonged to the area of the stroke focus in the corresponding group of patients: red – voxels assigned to the focus area in four or more patients in the group; yellow – in three patients of the group; green – in two patients; blue – voxels that were assigned to the focus area only in one patient from the group

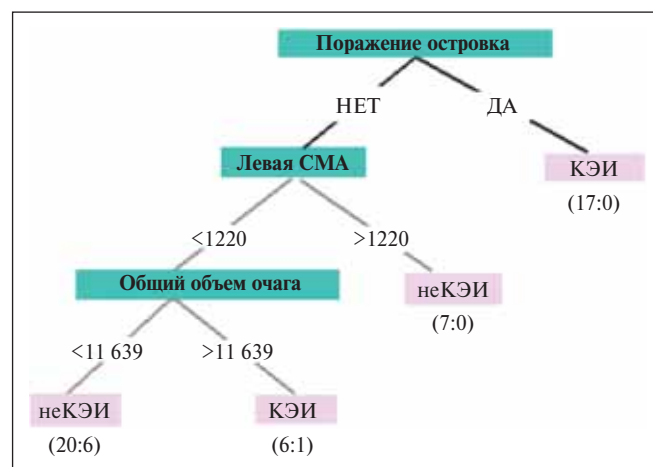


Рис. 2. Дерево решения для классификации групп КЭИ и неКЭИ на основе МРТ-характеристик очага поражения. Цифры в скобках в листьях дерева отражают число верно и неверно классифицированных случаев соответственно

Fig. 2. Decision tree for classifying CES and non-CES groups based on MRI characteristics of the lesion. The numbers in brackets in the leaves of the tree reflect the number of correctly and incorrectly classified cases, respectively

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

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что поражение островка имеет место у 12% пациентов с ИИ и в 5 раз чаще встречается при КЭИ в сравнении с другими подтипами инсульта. КЭИ диагностирован у 58% пациентов с инфарктом островка и лишь у 15% пациентов без данного поражения, тогда как КИ наблюдался почти у половины пациентов с интактным островком и лишь у четверти пациентов с данной локализацией инфаркта. Таким образом, поражение островка по отношению к КЭИ обладает 33% чувствительностью и 93% специфичностью.

Полученные данные в целом соотносятся с результатами исследования J. Kang и соавт. [5], в котором инфаркт островка наблюдался у 8,5% пациентов с ИИ, частота КЭИ при поражении островка составила 53%, тогда как у пациентов без поражения островка — 30%. При анализе данных Афинского регистра (1212 пациентов с инфарктом островка) выявлено, что КЭИ имел место у 47% пациентов, в то время как инсульт неустановленной этиологии — у 34% обследованных [13].

Анализ вовлечения островка продемонстрировал, что в популяции исследования пациенты с КИ близки по данному фактору к пациентам с неКЭИ. В проведенном нами ранее исследовании также показано, что пациенты с КИ по эхокардиографическим характеристикам предсердной кардиопатии и концентрации NT-proBNP в сыворотке крови в большей степени сходны с группой неКЭИ, чем с пациентами с КЭИ [4], что подтверждает необходимость углубленной оценки потенциальных источников аорто-артериальной эмболии (КТ с функцией ангиографии, МРТ атеросклеротических бляшек, чреспищеводная эхокардиография, транскраниальный доплерографический мониторинг) в данной группе [14].

В аспекте распространенности островковых инфарктов, у большинства пациентов наблюдалось поражение островка и смежной зоны, а также сочетание инфаркта островка с территориальным инфарктом, что характерно для эмболической окклюзии СМА. Известно, что островок напрямую кровоснабжается проксимальными отделами двух основных ветвей СМА (М2), где они отходят от основного ствола под прямым углом. Эта анатомическая особенность предрасполагает к эмболии, особенно при ФП, когда эмбол

окклюзирует зону перехода М1 в М2. Островок чувствителен к ишемии, так как лишен пиального коллатерального кровотока от передней и задней мозговых артерий [15]. Данный факт, в сочетании с тем, что для КЭИ характерна дистальная миграция эмбола [16], вероятно, объясняет поражение островка и смежных зон с двукратно менее частым развитием территориального инфаркта. Таким образом, поражение островка является патогенетически обоснованным маркером КЭИ.

Примечательно, что при изначально большей тяжести ИИ пациенты с поражением островка характеризовались лучшей клинической динамикой, чем пациенты с интактным островком, что также соотносится с результатами исследования J. Kang и соавт. [5] и может быть связано с уже упомянутой миграцией кардиоэмбола, определяющей, в частности, «драматическое улучшение», имеющее место у 5–12% пациентов [16].

В исследовании также показано, что для пациентов с поражением островка характерно наличие эхокардиографических признаков предсердной кардиопатии, что соотносится с четырехкратно более высокой встречаемостью КЭИ в данной подгруппе. Анализ взаимосвязи поражения островка и маркеров предсердной кардиопатии у пациентов с КИ, невозможный в рамках настоящей работы по причине малой выборки, представляется многообещающим в отношении разработки алгоритмов диагностики причин данного типа инсульта.

Примененный в исследовании полуавтоматизированный анализ локализации и размера очагов инфаркта (анализ «lesion load») продемонстрировал, что сам факт поражения островка позволяет идентифицировать трех из пяти пациентов с КЭИ. Дальнейший анализ общего объема очага поражения дает возможность выявить почти всех оставшихся пациентов с КЭИ: они характеризуются значением этого показателя $>12 \text{ см}^3$. Применимость данного алгоритма у пациентов с КИ должна быть оценена в последующих работах.

Заключение. Таким образом, поражение островка позволяет надежно дифференцировать пациентов с КЭИ и неКЭИ и может рассматриваться в качестве потенциального маркера кардиоэмболического подтипа КИ, что требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21;75(15):1804-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072
- Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 28;75(3):333-40. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
- Мехряков СА, Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Собянин КВ. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):33-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41 [Mekhryakov SA, Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Sobyenin KV. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):33-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41 (In Russ.)].
- Kang J, Hong JH, Jang MU, et al. Cardioembolism and Involvement of the Insular Cortex in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015 Oct 21;10(10):e0139540. doi: 10.1371/journal.pone.0139540. eCollection 2015.
- Sargento L, Vicente Simoes A, Longo S, et al. Left atrial function index predicts long-term survival in stable outpatients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;18(2):119-27. doi: 10.1093/ehjci/jew196. Epub 2016 Sep 27.
- Riviere D, Geffroy D, Denghien I, et al. Anatomist: a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data. In: Python in Neuroscience workshop; 2011.

8. Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, et al; Dipy Contributors. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front Neuroinform.* 2014 Feb 21;8:8. doi: 10.3389/fninf.2014.00008. eCollection 2014.
9. Fonov VS, Evans AC, McKinstry RC, et al. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage.* 2009;47(1):102.
10. Pustina D, Avants B, Faseyitan OK, et al. Improved accuracy of lesion to symptom mapping with multivariate sparse canonical correlations. *Neuropsychologia.* 2018 Jul 1;115:154-66. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.027. Epub 2017 Sep 5.
11. Schirmer MD, Giese AK, Fotiadis P, et al. Spatial Signature of White Matter Hyperintensities in Stroke Patients. *Front Neurol.* 2019 Mar 19;10:208. doi: 10.3389/fneur.2019.00208. eCollection 2019.
12. Hall M, Frank E, Holmes G, et al. The WEKA Data Mining Software: An Update. SIGKDD Explorations. *Witten.* 2009;11(1):10-8.
13. Vassilopoulou S, Korompoki E, Tountopoulou A, et al. Lateralization of Insular Ischemic Stroke is Not Associated With Any Stroke Clinical Outcomes: The Athens Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Feb;29(2):104529. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104529. Epub 2019 Dec 3.
14. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 (In Russ.)].
15. Giammello F, Cosenza D, Casella C, et al. Isolated Insular Stroke: Clinical Presentation. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(1):10-8. doi: 10.1159/000504777. Epub 2020 Feb 5.
16. Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr Cardiol Rev.* 2012 Feb;8(1):54-67. doi: 10.2174/157340312801215791

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.10.2021/30.11.2021/02.12.2021

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.

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

Куликова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-7079-1018>

Дробаха В.Е. <https://orcid.org/0000-0001-8523-2692>

Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Баргули Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-4283-4129>

Бузмаков А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9317-8785>

Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Собянин К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2224-4260>

Каракулова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Пилотное исследование связи окислительно-восстановительного дисбаланса, маркеров метаболизма птеринов и ранних экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при шизофрении

Жиляева Т.В.^{1,2}, Швачкина Д.С.¹, Пятойкина А.С.³, Жукова Е.С.⁴, Костина О.В.¹, Щербатюк Т.Г.^{4,5}, Мазо Г.Э.⁵

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород; ⁴ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород; ⁵ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт», Пушкино
¹Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ²Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ³Россия, 603155, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 41; ⁴Россия, 603105, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20; ⁵Россия, 142290, Московская обл., Пушкино, проспект Науки, 3

Применение антипсихотических средств (АП) в лечении шизофрении связано с различными побочными эффектами (ПЭ), в частности, экстрапирамидными (ЭП). Имеются данные о том, что окислительное повреждение дофаминергических нейронов в ЭП-системе может приводить к развитию поздней дискинезии и болезни Паркинсона, но сведений о роли оксидативного стресса в развитии ранних ЭППЭ, возникающих на фоне терапии АП, в литературе не встречается. Другая малоизученная гипотеза патогенеза ЭП-симптомов рассматривает нарушения обмена фолатов (птеринов).

Цель исследования — предварительная оценка связи окислительно-восстановительного дисбаланса и метаболизма птеринов с выраженностью ранних ЭППЭ, вызванных применяемыми при лечении шизофрении АП.

Пациенты и методы. В исследование включены 50 пациентов с первым эпизодом шизофрении. Оценка ЭП-симптомов проводилась с помощью Шкалы для оценки побочных эффектов UKU (UKU Side-Effect Rating Scale; версия UKUSERS-Clin). Уровни восстановленного глутатиона (GSH), малонового диальдегида (МДА), альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов, кетон-2,4-динитрофенилгидразонов оценивали в плазме крови; уровни ВН₄, фолатов, кобаламина (витамин В₁₂) и гомоцистеина — в сыворотке крови; активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы — в эритроцитах.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что тяжесть ЭППЭ обратно пропорциональна уровню GSH и прямо пропорциональна активности СОД. Выраженность ЭППЭ также была связана с селективностью АП, но не с их дозами. Однако селективность АП не влияла на изучаемые биохимические показатели. У пациентов, получавших амантадин, уровень МДА был ниже, чем у других пациентов.

Заключение. Выявлена ассоциация ранних ЭППЭ, вызванных АП, с окислительно-восстановительным дисбалансом, что указывает на необходимость дальнейших исследований с целью разработки стратегий профилактики вторичных нейродегенеративных расстройств при шизофрении у пациентов, получающих АП.

Ключевые слова: нейролептики; экстрапирамидные побочные эффекты; окислительный стресс; метаболизм птеринов.

Контакты: Татьяна Владимировна Жиляева; bizet@inbox.ru

Для ссылки: Жиляева ТВ, Швачкина ДС, Пятойкина АС и др. Пилотное исследование связи окислительно-восстановительного дисбаланса, маркеров метаболизма птеринов и ранних экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):18–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-18-25

Association between redox imbalance, pterin metabolism markers, and early extrapyramidal side effects of antipsychotics in schizophrenia: pilot study

Zhilyaeva T.V.^{1,2}, Shvachkina D.S.¹, Piatokina A.S.³, Zhukova E.S.⁴, Kostina O.V.¹, Shcherbatyuk T.G.^{4,5}, Mazo G.E.⁵

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³Nizhny Novgorod City Clinical Psychiatric Hospital №1, Nizhny Novgorod; ⁴Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod; ⁵Pushchino State Institute of Natural Science, Pushchino
¹10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia; ³41, Ulianova St., Nizhny Novgorod 603155, Russia; ⁴20, Semashko St., Nizhny Novgorod 603105, Russia; ⁵3, Nauki Prosp., Pushchino 142290, Moscow region, Russia

Antipsychotics (AP) administration in schizophrenia patients is associated with several side effects (SE), in particular, with extrapyramidal (EP). Data suggests that oxidative damage to dopaminergic neurons in the EP system may be related to tardive dyskinesia and Parkinson's disease (PD) development, although data on the role of oxidative stress in the development of early EPSE of AP is lacking. Another poorly studied hypothesis of the EP-symptoms pathogenesis considers disorders of folate (pterin) metabolism.

Objective: to evaluate the relationship between redox imbalance and pterin metabolism with the severity of early EPSE caused by AP used in the schizophrenia treatment.

Patients and methods. The study included 50 patients with the first episode of schizophrenia. EP symptoms were evaluated using the UKU Side-Effect Rating Scale ("UKU-SERS-Clin" version). The levels of reduced glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), aldehyde-2,4-dinitrophenylhydrazones, ketone-2,4-dinitrophenylhydrazones were assessed in blood plasma; levels of BH₄, folate, cobalamin (vitamin B₁₂), and homocysteine — in blood serum; superoxide dismutase (SOD) and catalase activity — in erythrocytes.

Results and discussion. EPSE severity was inversely proportional to the GSH level and directly proportional to the SOD activity. EPSE severity was also associated with AP selectivity, but not with their dosages. However, AP selectivity was not associated with studied biochemical parameters. MDA level in patients prescribed with amantadine was lower than in other participants.

Conclusion. Early AP-induced EPSE were associated with redox imbalance, which indicates the necessity for further research aiming at prevention of secondary neurodegenerative diseases in patients with schizophrenia receiving AP.

Keywords: antipsychotics; extrapyramidal side effects; oxidative stress; pterin metabolism.

Contact: Tatiana Vladimirovna Zhilyaeva; bizet@inbox.ru

For reference: Zhilyaeva TV, Shvachkina DS, Piatoikina AS, et al. Association between redox imbalance, pterin metabolism markers, and early extrapyramidal side effects of antipsychotics in schizophrenia: pilot study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(2):18–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-18-25

Антипсихотическое лечение в настоящее время остается единственным фармакологическим подходом к лечению шизофрении, обладающим доказанной эффективностью. Применение антипсихотиков (АП) связано с рядом побочных эффектов (ПЭ), в частности, с развитием экстрапирамидных симптомов (ЭПС), а иногда и с невозможностью достижения ремиссии из-за непереносимости лекарственных средств [1]. Разработка АП второго поколения с меньшим риском развития ЭПС — «атипичных» антипсихотиков (ААП) — не решила эту проблему, поскольку при применении некоторых из этих препаратов также имеется дозозависимый риск развития ЭПС [2]. Ни один из ААП полностью не исключает вероятность возникновения ЭПС у определенной категории пациентов [3, 4].

Сложности лечения психических расстройств связаны с недостаточностью данных о молекулярных механизмах действия лекарств. Вероятно, в пределах разнообразной группы пациентов с шизофренией существуют подтипы заболевания с различными генетическими и биохимическими особенностями и эти особенности влияют на эффективность и переносимость АП. Поиск таких особенностей (и, соответственно, биомаркеров) позволит разработать алгоритмы скрининга, биохимические и фармакогенетические панели для персонализированного выбора АП. Изучение механизмов развития ЭПС и лекарственной гиперчувствительности невозможно без комплексной оценки биохимических показателей, потенциально участвующих в патогенезе экстрапирамидных нарушений.

Фармакологические свойства АП позволяют предположить, что в основе ЭПС лежит блокада дофаминовых рецепторов 2-го типа (D2R), компенсаторное усиление синтеза и высвобождения дофамина (а также усиление высвобождения дофамина вследствие блокады пресинаптических D2R), усиление высвобождения глутамата

вследствие блокады дофаминовых рецепторов, регулирующих активность глутаматергических кортикостриарных терминалей, эксайтотоксическое действие глутамата на ГАМК-ергические нейроны и избыточная активность глутаматергических субталамических нейронов. В результате избыточной активности глутамата развивается дисбаланс в нейротрансмиттерной системе, активируются процессы окислительного стресса, которые являются одним из основных факторов, способствующих повреждению нейронов базальных ганглиев [5]. Есть данные, что окислительное повреждение дофаминергических нейронов в экстрапирамидной системе связано с развитием поздней дискинезии [6]. Кроме того, имеется достаточно доказательств участия редокс-дисбаланса в патогенезе экстрапирамидных (ЭП) нарушений при болезни Паркинсона (БП) [7]. Окислительный стресс рассматривается в качестве вероятного механизма развития острой дистонии и поздней дискинезии, но не лекарственного паркинсонизма [3]. Отдельные авторы предполагают возможность разных механизмов развития различных ЭПС, в том числе вызванных АП [8]. Более того, большая часть данных литературы остаются гипотетическими [3] или подтверждены только в экспериментах на животных [6]. При этом в доступной литературе мы не нашли данных о роли окислительного стресса в развитии ранних ЭПС при использовании АП.

Другая малоизученная гипотеза — нарушения обмена фолатов как фактор риска развития ЭПС. Есть данные о нарушениях фолатного метаболизма при БП, включающей двигательные нарушения [9]. Согласно исследованию S.N. Caroff и E.C. Campbell [3], возникновение лекарственного паркинсонизма может указывать на генетическую предрасположенность к БП. Имеются данные об общих генетических факторах риска развития этих состояний. В нашей предыдущей работе было показано, что с тяжестью лекарственного паркинсонизма связаны отдельные

генетические факторы, участвующие в метаболизме фолатов [10]. Однако данные о генетических маркерах нарушений обмена фолатов в качестве фактора риска ЭПС не подкреплены исследованиями соответствующих биохимических показателей.

Нарушения фолатного метаболизма могут влиять на риск развития ЭПС, вызванного применением АП за счет воздействия на окислительно-восстановительную систему: гомоцистеин как серосодержащая аминокислота и ее производные гипотетически могут обладать как прооксидантной, так и антиоксидантной активностью (за счет синтеза восстановленного глутатиона – GSH) [11, 12]. В некоторых исследованиях получены данные о корреляции уровня гомоцистеина с тяжестью ЭПС [13]. Однако в доступной научной литературе отсутствуют исследования связи гипергомоцистеинемии с развитием оксидативного стресса как патогенетического фактора развития вызванных АП двигательных ПЭ.

Фолаты могут участвовать в механизмах формирования ЭПС из-за влияния на ресинтез тетрагидробиоптерина (BH_4) и донации метильных групп для утилизации дофамина ферментом катехол-О-метилтрансферазой. BH_4 является ключевым кофактором синтеза дофамина. В единственном исследовании ассоциации уровня BH_4 с ЭПС при БП были получены отрицательные результаты, что могло быть связано с нейродегенерацией дофаминергических нейронов при этом заболевании [14]. В результате нейродегенерации синтез дофамина нарушается независимо от уровня BH_4 . Однако, учитывая роль BH_4 в синтезе дофамина и отсутствие данных о выраженной нейродегенерации дофаминергических нейронов на ранних стадиях шизофрении, его участие в патогенезе ранних ЭПС не может быть экстраполировано из исследований БП и требует отдельного изучения.

Таким образом, ассоциация биохимических маркеров метаболизма птеринов и окислительно-восстановительного дисбаланса с развитием ранних нейролептических ЭПС к настоящему времени представляет интерес для исследователей.

Целью данной работы является предварительная оценка вероятности связи окислительно-восстановительного дисбаланса и метаболизма птеринов с выраженностью ранних ЭПС при лечении шизофрении.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом №1 Приволжского исследовательского медицинского университета 13.03.2019. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие и обработку данных.

Критериями включения пациентов в исследование были: подтвержденный диагноз шизофрении с помощью M.I.N.I. для Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5); длительность заболевания менее 5 лет; способность пациента дать информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических нарушений, ассоциированных с окислительным стрессом и воспалением;

отсутствие в анамнезе приема каких-либо витаминов и антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование, длительность предшествующего приема АП не менее 14 дней.

Статистический анализ полученных данных проводился на базе программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения данных в выборках оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка (W-test). Поскольку распределение полученных данных отличалось от нормального, использовались непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни для сравнения двух групп (MWU-критерий); для оценки корреляции между биохимическими и клиническими параметрами использовали критерий ранговой корреляции Спирмена (ρ). Данные представлены с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы и межквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Обследовано 50 пациентов (24 женщины и 26 мужчин; возраст 29 [22; 33] лет). Средняя продолжительность заболевания с момента возникновения составила $21,5 \pm 2,8$ мес ($M \pm SE$, среднее и стандартная ошибка среднего). Все участники получали лечение АП: 12 пациентов лечились в дневных стационарах, 36 пациентов – в круглосуточном стационаре и два пациента – амбулаторно; 15 пациентов получали АП первого поколения; 27 – второго поколения; 8 – комбинации препаратов первого и второго поколений.

Оценка ЭПС проводилась с использованием соответствующего раздела Шкалы для оценки побочных эффектов UKU (UKU Side-Effect Rating Scale; версия UKUSERS-Clin), который, согласно систематическому обзору A.M. van Strien и соавт. [15], может быть использован для изучения ЭПС благодаря хорошим психометрическим характеристикам.

Забор крови производился из локтевой вены натощак (не менее 6 ч голодания) с 8 до 9 часов утра. Оценка уровня фолатов и кобаламина (B_{12}) сыворотки производилась методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA, Architect, Abbott lab. S.A.); сывороточный гомоцистеин определялся методом ферментативного анализа (анализатор Cobas, Roche Diagnostics); BH_4 сыворотки – методом конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора CEG421Ge (Cloud-Clone Corp.); уровень GSH в плазме определялся с использованием реактива Элмана и спектрофотометрии (спектрофотометр SF-56); активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) определялась в гемолизате эритроцитов по реакции восстановления нитросинего тетразолия и на основе изменения оптической плотности в области поглощения пероксида водорода соответственно. Определение концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови проводили по методике J. Folch и соавт. [16]. Оценка продуктов перекисного окисления белков – альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) – проводилась по методу Р.Л. Левина и соавт. [17] в модификации Е.Е. Дубининой и соавт. [18].

Результаты. Как видно из табл. 1, доза АП в хлорпромазиновом эквиваленте (ХПЭ) коррелирует с общей

выраженностью ПЭ (суммарный балл по Шкале UKU), но не с выраженностью ЭПС. При этом выраженность ЭПС по Шкале UKU ассоциирована с селективностью (потентностью/аффинностью) АП (к высокопотентным АП относили галоперидол, рисперидон, арипипразол, зуклопентиксол; к среднепотентным — оланзапин, трифлуоперазин, перфеназин; к низкопотентным — клозапин и кветиапин; другие АП пациентам исследуемой выборки не назначались).

Разница в выраженности ЭПС в подгруппах пациентов, получавших и не получавших корректоры ЭПС (бипериден, амантадин, тригексифенидил, феназепам), приближается к границе статистической значимости: $Z=-1,81$; $p=0,070$ (MWU-критерий); у пациентов, получавших корректоры, ЭПС были более выраженными — 2 [0; 3] против 1 [0; 2] баллов по Шкале UKU соответственно.

Разница в выраженности ПЭ между антипсихотиками первого и второго поколения статистически и клинически не значима (табл. 2); ПЭ, как общие, так и ЭППЭ, лишь немного выраженнее в группе пациентов, получавших АП первого поколения.

Ассоциации исследуемых биохимических показателей с выраженностью ЭПС и селективностью АП представлены в табл. 3: выраженность ЭПС прямо пропорциональна активности СОД и обратно пропорциональна уровню GSH, остальные результаты статистически не значимы.

У пациентов, получавших амантадин, уровень МДА плазмы был ниже, чем у других пациентов (MWU-тест, $Z=1,95$; $p=0,050$; см. рисунок), другие биомаркеры значимо

не различались у пациентов, получавших различные «корректоры» ЭППЭ АП.

Обсуждение. Получены результаты, свидетельствующие о том, что выраженность ЭПС прямо пропорциональна активности СОД и обратно пропорциональна уровню GSH, что указывает на роль редокс-дисбаланса в развитии ранних ЭПС при использовании антипсихотиков и требует дальнейшего изучения. Эти результаты согласуются с данными Л.Я. Либина и соавт. [19], согласно которым тяжелые ЭПС у пациентов, получающих АП, могут служить клиническим маркером вероятного выраженного окислительного стресса. Однако других данных, указывающих на ассоциацию ранних ЭПС с окислительным стрессом, в литературе не обнаружено. В открытых базах публикаций есть много указаний на окислительно-восстановительный дисбаланс при шизофрении, а также на развитие редокс-дисбаланса при применении АП, но нет исследований, подтверждающих связь раннего ЭПС, вызванного АП, с окислительно-восстановительным дисбалансом (снижение уровня GSH и повышение активности СОД).

Отсутствие корреляции между выраженностью ЭПС и дозами АП в ХПЭ, а также различий выраженности ЭПС при приеме АП первого и второго поколений, полученное в представленной работе, согласуется с имеющимися данными литературы о том, что ХПЭ не отражает способность препарата вызывать ЭПС, поскольку механизмы действия разных АП существенно различаются [20]. Классификация АП на первое и второе поколения на основании их способности вызывать ЭП-расстройства также является весьма неоднозначной. В специальных исследованиях было показано, что АП второго поколения также оказывают дозозависимое влияние на риск ЭПС [3].

При этом ассоциация выраженности ЭПС с селективностью АП согласуется с имеющимися данными о том, что риск ЭПС при применении антипсихотиков связан с выраженностью блокады D2R [3]. Таким образом, единственное качество АП, которое, согласно полученным результатам, может быть связано с интенсивностью ЭПС, — это аффинность препарата к дофаминовым рецепторам. Поскольку этот фактор также может влиять на изучаемые биохимические параметры, гипотетически связанные с ЭПС, оценка корреляций биохимических маркеров проводилась не только с выраженностью ЭПС, но и с селективностью АП. Однако корреляций между селективностью препарата и биохимическими маркерами (см. табл. 3) не выявлено даже на уровне тенденции

($p<0,2$; $p>0,1$, за исключением активности каталазы, для которой выявлена слабая корреляция, не достигающая границы статистической значимости). Учитывая, что активность каталазы не коррелирует с ЭПС, селективность АП не может считаться вмешивающимся фактором. Это позволяет предполагать, что биохимические маркеры, ассоциированные с ЭПС, определяются именно наличием этих расстройств, но не характеристиками применяемых препаратов.

Таблица 1. *Корреляции тяжести ПЭ антипсихотического лечения с дозами и селективностью АП*
Table 1. *Correlations between antipsychotic treatment SE severity and AP doses and selectivity*

Оцениваемые показатели	ρ	Значение p
Доза в ХПЭ и общий балл UKU	0,3925	0,0063
Доза в ХПЭ и тяжесть ЭППЭ UKU	0,0540	0,71
Селективность АП и тяжесть ЭППЭ UKU	0,2970	0,036

Примечание. ρ — коэффициент корреляции Спирмена; ЭППЭ — экстрапиримидные побочные эффекты.

Таблица 2. *Выраженность ПЭ в подгруппах пациентов, получавших АП первого и второго поколений*
Table 2. *SE severity in subgroups of patients treated with first- and second-generation AP*

Показатель	Группа, получавшая АП		Z (MWU-критерий)	Значение p
	первого поколения (n=15)	второго поколения (n=27)		
Общий балл UKU	14,38±9,28; 15 [9; 16]	12,48±6,15; 11 [9; 16]	-0,73	0,46
ЭППЭ UKU	1,88±1,9; 2 [0; 3]	1,57±1,52; 1 [0; 2]	-0,99	0,32

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$; Me [25-го; 75-го перцентилей].

Дизайн данной работы не позволяет установить причинно-следственную связь — являются ли ЭПС причиной редокс-дисбаланса или маркером имеющихся в качестве predispositions окислительных нарушений. В любом случае, наличие ЭПС, независимо от доз, типа и характеристик АП, можно рассматривать как клинический маркер окислительно-восстановительного дисбаланса — важного патогенетического фактора риска развития вторичных нарушений в центральной нервной системе (ЦНС) при шизофрении [21]. Ранние ЭПС заметны уже в первые недели терапии, что делает их удобными для скрининга и определения необходимости дальнейшей оценки и, соответственно, коррекции окислительно-восстановительного дисбаланса с помощью антиоксидантов, например N-ацетилцистеина, который эффективен в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении, как было показано в нескольких исследованиях [21, 22]. В литературе опубликованы данные о том, что окислительное повреждение нейронов экстрапирамидной системы может лежать в основе патогенеза необратимых нарушений при БП [7] и поздней дискинезии [6], а также о том, что ранние ЭПС являются фактором риска поздней дискинезии. Это позволяет рассматривать полученные результаты, касающиеся редокс-дисбаланса при ЭПС на начальных этапах лечения шизофрении, как контролируемый биохимический фактор, требующий своевременной коррекции антиоксидантами для предотвращения поздней нейродегенерации при шизофрении, что является дополнительным аргументом в пользу актуальности дальнейшего изучения данной темы. «Чувствительность» пациента к развитию ЭПС при назначении АП, возможно, способна служить удобным клиническим маркером для персонализированного применения антиоксидантной аугментации терапии при шизофрении.

В эксперименте на животных было показано, что блокада D2R галоперидолом может увеличивать синаптический выброс глутамата [23]. Другая серия экспериментов продемонстрировала, что блокада D2R галоперидолом усиливает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в структурах мозга. Наиболее значительные изменения происходили в полосатом теле, где было обнаружено увеличение как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ. Активность СОД в коре, полосатом теле и гиппокампе животных на фоне приема галоперидола коррелировала с выраженностью двигательных нарушений (каталепсии) [24]. Полученные нами данные о повышении активности СОД в периферической крови могут отражать системный характер окислительного дисбаланса при развитии ЭПС у пациентов с шизофренией.

Известно, что СОД разлагает супероксидный радикал на кислород

и пероксид водорода. Повышение активности этого фермента при ЭПС может указывать на напряжение антиоксидантной системы (усиление окислительных процессов). СОД — это первый эшелон антиоксидантной защиты, за которым следуют КАТ и другие ферменты, в результате совместной согласованной работы которых нейтрализуется пероксид. Однако у пациентов исследуемой выборки, как было показано ранее в другой нашей публикации, активность КАТ значимо снижена по сравнению со здоровым контролем [25]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов пероксид водорода детоксицируется хуже, чем у здоровых людей, из-за частичного блокирования ферментативного звена антиоксидантной защиты. Согласно данным литературы, пероксид водорода является непосредственной причиной ПОЛ [26]. Вероятно, отсутствие сколь-либо значимой даже на уровне тенденции корреляции периферического уровня МДА, свидетельствующего о ПОЛ, с выраженностью ЭПС в нашей работе свидетельствует о том, что периферический маркер в данном случае не отражает его уровень в ЦНС. И это соотносится с данными литературы, в частности, о том, что уровень МДА значимо повышен именно в ткани мозга у потребителей психостимуляторов (также обладающих дофаминергической активностью) [27]. Гипотетически, высокая реактогенность МДА [28] на начальных этапах развития окислительного стресса может приводить к локальным поражениям нейрональной ткани, а в дальнейшем, при генерализации процесса, — к системным нарушениям.

Таблица 3.

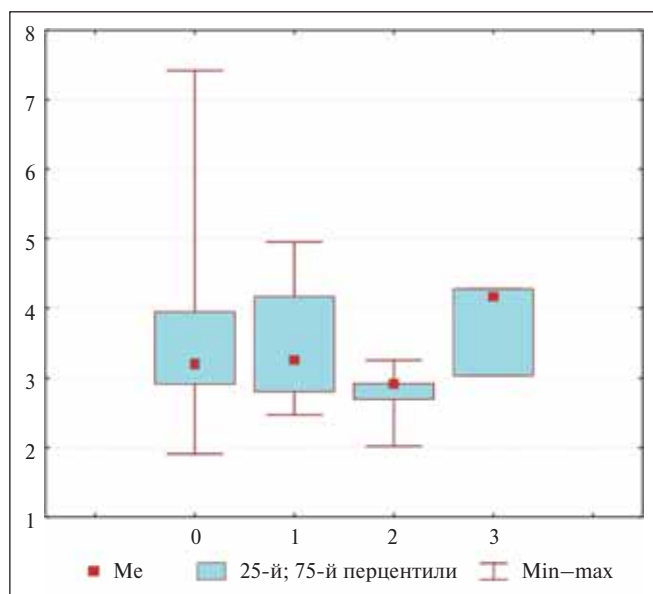
Корреляции изученных биохимических маркеров с выраженностью ЭПС по Шкале UKU и селективностью АП

Table 3.

Correlations of the studied biochemical markers with extrapyramidal symptoms severity assessed by UKU scale and AP selectivity

Показатель	Баллы ЭППЭ UKU		Селективность АП	
	р	значение р	р	значение р
ВН ₄ , нг/мл	0,25	0,078	-0,19	0,19
Фолаты, нг/мл	0,028	0,85	-0,14	0,31
Гомоцистеин, ммоль/л	0,18	0,21	0,026	0,86
В ₁₂ , пг/мл	-0,021	0,89	0,092	0,52
GSH, мкмоль/л	-0,37	0,0091	-0,040	0,78
КДНФГ, СО, ЕОП / мг белка / мл	0,13	0,35	-0,13	0,36
АДНФГ, СО, ЕОП / мг белка / мл	0,20	0,16	-0,070	0,63
КДНФГ, МКО, ЕОП / мг белка / мл	0,20	0,16	0,098	0,50
АДНФГ, МКО, ЕОП / мг белка / мл	0,11	0,44	-0,061	0,67
МДА, нмоль/мл плазмы	0,14	0,33	0,0062	0,97
Активность СОД, Ед. акт. / г Нб	0,47	0,00053	0,17	0,23
Активность КАТ, Ед. акт. / г Нб	-0,0060	0,97	-0,26	0,074

Примечание. СО — спонтанное окисление; ЕОП — единицы оптической плотности; МКО — металл-катализируемое окисление; Ед. акт. — единицы активности; Нб — гемоглобин. Курсивом выделены статистически значимые корреляции (p<0,05).



Концентрация малонового диальдегида (нмоль/мл, вертикальная ось) у пациентов, получавших различные «корректоры» ЭППЭ, вызываемых АП. Горизонтальная ось: 0 — отсутствие «корректоров»; 1 — антихолинергические препараты (бипериден, тригексифенидил); 2 — амантадин; 3 — феназепам

Malondialdehyde concentration (nmol/mL, vertical axis) in patients treated with various “correctors” of AP-induced EPPE. Horizontal axis: 0 — no “correctors”; 1 — anticholinergic drugs (biperiden, trihexyphenidyl); 2 — amantadine; 3 — phenazepam

Поскольку пациенты получали противопаркинсонические препараты с разным механизмом действия, был проведен анализ влияния этих препаратов на исследуемые биохимические показатели. Выяснилось, что у пациентов, получавших амантадин, концентрация МДА ниже, чем в других подгруппах, а остальные биохимические параметры на фоне приема разных противопаркинсонических средств не различались. Учитывая имеющуюся информацию о механизме действия амантадина (анти-NMDA активность), можно с осторожностью предположить, что в основе развития окислительного стресса на ранних стадиях ЭПС может лежать глутаматергическая эксайтотоксичность, что требует дальнейшего изучения. Чрезвычайно малый объем наблюдений по этому показателю не исключает случайный характер обнаруженной ассоциации.

Как было показано выше, гипотетически в основе развития ЭПС лежит дофаминергический эффект АП (блокада D2R, компенсаторное усиление синтеза и высвобождения дофамина, а также следующие за этим процессы) [5]. Поэтому фолаты, с одной стороны, могут иг-

рать защитную роль в отношении развития ЭПС, так как они являются источником метилирования (утилизации) дофамина ферментом катехол-О-метилтрансферазой [10], но, с другой стороны, они могут играть патогенетическую роль из-за участия в ресинтезе ВН₄ (ключевого кофактора синтеза дофамина) [29]. Возможно, разнонаправленное влияние фолатов на синтез и утилизацию дофамина различными ферментами «нейтрализует» гипотетическую ассоциацию их уровня в плазме с тяжестью ЭПС. Сдвиг баланса в ту или иную сторону зависит от генетически запрограммированной активности ферментов фолатного цикла, синтеза/ресинтеза ВН₄ и утилизации дофамина катехол-О-метилтрансферазой, что требует дополнительных исследований (ассоциации носительства однонуклеотидных генетических полиморфизмов, влияющих на функцию этих ферментов, с выраженностью различных типов ЭПС: паркинсонизма, акатизии и др.) [9].

Важными ограничениями данного пилотного исследования были обсервационный дизайн и малый объем выборки. Пациенты получали терапию по усмотрению врача. В результате выборка оказалась неоднородна по характеру проводимого лечения. Некоторые пациенты с маркерами окислительно-восстановительного дисбаланса получали препараты, которые не могли спровоцировать ЭПС (низкопотентный АП в низких дозах), что могло вызвать искажение результатов. В будущем, с увеличением размера выборки, можно будет проводить анализ в подгруппах пациентов, получавших терапию одинаковыми АП, что позволит более точно оценить влияние терапии как вносящего фактора. Еще одним серьезным ограничением данного исследования является оценка ЭПС общей шкалой без указания клинических вариантов ЭПС (акатизия, дискинезия, дистония, паркинсонизм, кататония), что планируется учесть в дальнейшей работе.

Заключение. В пилотном исследовании проведен предварительный анализ роли двух патофизиологических механизмов (окислительно-восстановительный дисбаланс и обмен птеринов) в развитии ЭПС при применении АП. Выявлена ассоциация ранних ЭППЭ АП с окислительно-восстановительным дисбалансом, но не маркерами обмена птеринов. Необходимы дальнейшие исследования роли окислительного стресса в развитии ЭПС при применении АП с целью разработки стратегий профилактики вторичных нейродегенеративных расстройств при лечении шизофрении.

Благодарности

Благодарим главного врача Клинической психиатрической больницы №1 Нижнего Новгорода Ю.А. Сучкова и весь персонал этой больницы, включая заведующих всеми отделениями, врачей, медсестер и других сотрудников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ*

Schizophr. 2020 Jan 7;6(1):1. doi: 10.1038/s41537-019-0090-z
2. Saddichha S, Kumar R, Babu GN, Chandra P. Aripiprazole Associated With Acute

Dystonia, Akathisia, and Parkinsonism in a Single Patient. *J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;52(9):1448-9. doi: 10.1177/0091270011414573. Epub 2011 Sep 8.

3. Caroff SN, Campbell EC. Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes: Implications for Contemporary Practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Sep;39(3):391-411. doi: 10.1016/j.psc.2016.04.003. Epub 2016 Jun 23.
4. Druschky K, Bleich S, Grohmann R, et al. Severe parkinsonism under treatment with antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Feb;270(1):35-47. doi: 10.1007/s00406-019-01060-7. Epub 2019 Aug 23.
5. Федорова НВ, Ветохина ТН. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. Москва: РМАПО; 2006.
[Fedorova NV, Vetokhina TN. *Diagnostika i lecheniye neyrolepticheskikh ekstrapiramidnykh sindromov: Uchebno-metodicheskoye posobiye* [Diagnostics and treatment of neuroleptic extrapyramidal syndromes: Teaching aid]. Moscow: RMAPO; 2006 (In Russ.)].
6. Shireen E. Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *J Exp Pharmacol*. 2016 Aug 8;8:1-10. doi: 10.2147/JEP.S63553
7. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2012 Feb 15;7(5):376-85. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009
8. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):233-48. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0. Epub 2018 Jul 19.
9. Wu YL, Ding XX, Sun YH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):14-21. doi: 10.1016/j.jns.2013.09.006. Epub 2013 Sep 12.
10. Жилиева ТВ, Акимова ЕВ, Благоднарова АС, Мазо ГЭ. Взаимодействие генов ферментов фолатного цикла и риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):54-60. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60
[Zhilyaeva TV, Akimova EV, Blagodarova AS, Mazo GE. The interaction of folate cycle enzyme genes and the risk of extrapyramidal side effects of antipsychotics. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):54-60. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60 (In Russ.)].
11. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J*. 2004 Oct 31;45(5):776-88. doi: 10.3349/ymj.2004.45.5.776
12. Dietrich-Muszalska A, Malinowska J, Olas B, et al. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochem Res*. 2012 May;37(5):1057-62. doi: 10.1007/s11064-012-0707-3. Epub 2012 Jan 24.
13. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1705-8. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1705
14. Moore AP, Behan PO, Jacobson W, Armarego WL. Biopterin in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Jan;50(1):85-7. doi: 10.1136/jnnp.50.1.85
15. Van Strien AM, Keijsers CJ, Derijks HJ, van Marum RJ. Rating scales to measure side effects of antipsychotic medication: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2015 Aug;29(8):857-66. doi: 10.1177/0269881115593893. Epub 2015 Jul 8.
16. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957 May;226(1):497-509.
17. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 1990;186:464-78. doi: 10.1016/0076-6879(90)86141-h
18. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Порохов ИГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995;41(1):24-6.
[Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA, Porotov IG. Oxidative modification of human serum proteins. A method of determining it. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1995 Jan-Feb;41(1):24-6 (In Russ.)].
19. Либин ЛЯ, Иванов МВ, Ещенко НД и др. К вопросу изучения механизмов развития оксидативного стресса у больных параноидной приступообразной шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;14(5):19-25.
[Libin LYa, Ivanov MV, Eshchenko ND, et al. On the study of the mechanisms of oxidative stress in patients with paranoid schizophrenia paroxysmal receiving antipsychotic medication. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2012;14(5):19-25 (In Russ.)].
20. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry*. 2013 Apr;55(2):207-8. doi: 10.4103/0019-5545.111475
21. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jan 23;2021:8881770. doi: 10.1155/2021/8881770
22. Ooi SL, Green R, Pak SC. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 22;2018:2469486. doi: 10.1155/2018/2469486
23. Bardgett ME, Wrona CT, Newcomer JW, Csernansky JG. Subcortical excitatory amino acid levels after acute and subchronic administration of typical and atypical neuroleptics. *Eur J Pharmacol*. 1993 Jan 19;230(3):245-50. doi: 10.1016/0014-2999(93)90557-x
24. Либин ЛЯ, Дагаев СГ, Кубарская ЛГ, Ещенко НД. Влияние нейромедиаторных нарушений на перекисное окисление липидов и активность супероксиддисмутазы в коре, стриатуме и гиппокампе крыс. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3*. 2012;(3):98-105.
[Libin LYa, Dagaev SG, Kubarskaja LG, Eschenko ND. The effects of disturbance in neuromediator systems on lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in rat brain cortex, hippocampus and striatum. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Ser. 3*. 2012;(3):98-105 (In Russ.)].
25. Zhilyaeva TV, Piatokina AS, Bavrina AP, et al. Homocysteine in Schizophrenia: Independent Pathogenetic Factor with Prooxidant Activity or Integral Marker of Other Biochemical Disturbances? *Schizophr Res Treatment*. 2021 Oct 13;2021:7721760. doi: 10.1155/2021/7721760
26. Harris ED. Regulation of antioxidant enzymes. *J Nutr*. 1992 Mar;122(3 Suppl):625-6. doi: 10.1093/jn/122.suppl_3.625
27. Fitzmaurice PS, Tong J, Yazdanpanah M, et al. Levels of 4-hydroxynonenal and malondialdehyde are increased in brain of human chronic users of methamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Nov;319(2):703-9. doi: 10.1124/jpet.106.109173. Epub 2006 Jul 20.
28. Узбеков МГ. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение II. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(4):92-101.
[Uzbekov MG. Lipid peroxidation and antioxidant systems in mental illness. Message II. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2015;25(4):92-101 (In Russ.)].
29. Semennov IV, Zhilyaeva TV, Kasyanov ED, et al. Association of tetrahydrobiopterin deficiency with disturbances in one-carbon metabolism in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2021 Mar;229:132-3. doi: 10.1016/j.schres.2020.11.023. Epub 2020 Nov 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.01.2022/15.03.2022/17.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование биохимических маркеров поддержано РФФИ (грант № 19-015-00420 А; грант № 20-20-015-00301); оценка экстрапирамидных побочных эффектов поддержана грантом Приволжского исследовательского медицинского университета («Предикторы двигательных побочных эффектов антипсихотической терапии при психических расстройствах»). Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study of biochemical markers was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 19-015-00420 А; grant № 20-20-015-00301); evaluation of extrapyramidal side effects was supported by a grant from the Privolzhsky Research Medical University (“Predictors of motor side effects of antipsychotic therapy in psychiatric disorders”). 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.

Жиляева Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>
Швачкина Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2259-0908>
Пятойкина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>
Жукова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-9016-2390>
Костина О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7529-2544>
Щербатюк Т.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1144-8006>
Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Состояние когнитивных функций и профессиональный уровень среди лиц 25–44 лет в открытой популяции России/Сибири

Суханов А.В.¹, Воевода М.И.¹, Громова Е.А.^{1,2}, Денисова Д.В.¹, Гафаров В.В.^{1,2}

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

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

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

Цель исследования — установить ассоциации когнитивных функций (КФ) и профессионального уровня в открытой популяции лиц 25–44 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Объектом исследования была случайная репрезентативная выборка населения одного из районов г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет (463 мужчины, средний возраст — $35,94 \pm 5,957$ года, и 546 женщин, средний возраст — $36,17 \pm 5,997$ года) в 2013–2016 гг. Использовались тесты для оценки состояния КФ в условиях скрининга: проба на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия с последующим воспроизведением после интерферирующего задания; первый опыт пробы на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия; корректурная проба (КП); тест исключения понятий «пятый лишний»; тест на речевую активность в виде называния животных за 1 мин. Уровень образования и профессиональный статус оценивали по критериям в соответствии с протоколом международной программы ВОЗ MONICA.

Результаты и обсуждение. Анализ показал, что руководящий состав и инженерно-технические работники (ИТР) значительно лучше справлялись с выполнением когнитивных тестов, чем лица рабочих специальностей. При анализе памяти в тесте А.Р. Лурия различия по первому воспроизведению 10 слов между рабочими и руководителями достигали 0,849 слова, по среднему количеству правильно запомненных слов они достигали 0,735 слова, а по отсроченному воспроизведению — 1,096 слова ($p < 0,05$). При исследовании внимания в КП выявлено, что количество вычеркнутых за 1 мин букв было больше у руководящего состава по сравнению с рабочими, достигая 4,978 символа ($p < 0,05$). ИТР по этому показателю занимали близкое к руководящему составу положение ($p < 0,0001$). Также в КП выявлена тенденция к меньшему количеству допущенных ошибок у руководителей и ИТР по сравнению с рабочими. При анализе семантически опосредуемых ассоциаций в тесте на речевую активность различия между рабочими и руководителями по числу животных, названных за 1 мин, достигали 3,007 животного. Сходные различия отмечались между рабочими и ИТР ($p < 0,05$). При анализе мышления в тесте исключения понятий «пятый лишний» руководители и ИТР отбирали большее количество слов, не соответствующих логическому ряду (т. е. показывали лучший результат в этом тесте), чем рабочие ($p < 0,05$). ИТР и лица руководящего состава наилучшим образом справлялись с когнитивным тестированием, по сравнению с рабочими того же образовательного уровня.

Заключение. Установлена количественная ассоциация между низким профессиональным уровнем, уровнем образования и снижением когнитивных функций среди лиц 25–44 лет.

Ключевые слова: когнитивные функции; когнитивные нарушения; профессия; образование; популяция; молодой возраст.

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

Для ссылки: Суханов АВ, Воевода МИ, Громова ЕА и др. Состояние когнитивных функций и профессиональный уровень среди лиц 25–44 лет в открытой популяции России/Сибири. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):26–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-26-34

Cognitive functions and professional status in the open population of Russia/Siberia among adults aged 25–44 years

Sukhanov A.V.¹, Voevoda M.I.¹, Gromova E.A.^{1,2}, Denisova D.V.¹, Gafarov V.V.^{1,2}

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

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

Objective: to establish associations of cognitive functions (CFs) and professional level in an open population of Novosibirsk aged 25–44 years.

Patients and methods. The subject of the study was a random representative sample of one of the Novosibirsk districts population aged 25–44 years (463 men, mean age 35.94 ± 5.957 years, and 546 women, mean age 36.17 ± 5.997 years) in 2013–2016. CFs were screened using: A.R. Luria 10 words learning task — immediate and delayed recall after the interfering task; Bourdon Test (BT); exclusion of “the fifth extra” test; verbal fluency test (naming animals in 1 min). Education level and professional status were assessed according to the criteria of the WHO international program MONICA protocol.

Results and discussion. The analysis showed that the management and engineering and technical staff (ETS) coped significantly better with cognitive tests than manual labor workers. The analysis of memory using the A.R. Luria test showed that the differences in the first recall of 10 words between manual labor workers and managers reached 0.849 words, in the mean number of correctly remembered words it reached 0.735 words, and in delayed recall — 1.096 words ($p < 0.05$). Attention assessment using BT revealed that the number of letters crossed out in 1 min was high-

er among the management staff compared to the manual labor workers, reaching 4.978 characters ($p < 0.05$). ETS scores in this test were close to the management staff scores ($p < 0.0001$). Also, a tendency to a smaller number of mistakes made by managers and ETS compared to workers was revealed in the BT. In the analysis of semantic associations in the verbal fluency test the differences in the number of animals named per 1 min reached 3.007 animals between manual labor workers and managers. Similar differences were observed between manual labor workers and ETS ($p < 0.05$). Abstract reasoning evaluation using the “the fifth extra” test showed that managers and ETS excluded a greater number of words that did not correspond to the logical series (i.e., they showed the best result in this test) than manual labor workers ($p < 0.05$). ETS and management staff showed best performance in cognitive tests compared to manual labor workers of the same educational level.

Conclusion. A quantitative association has been established between a low professional level, level of education and a decrease in cognitive functions among people aged 25–44 years.

Keywords: cognitive functions; cognitive impairment; profession; education; population; adults.

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

For reference: Sukhanov AV, Voevoda MI, Gromova EA, et al. Cognitive functions and professional status in the open population of Russia/Siberia among adults aged 25–44 years. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):26–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-26-34

Когнитивные нарушения (КН) определяются как состояние, при котором у «человека возникают проблемы с запоминанием, изучением нового, концентрацией внимания или принятием решений, влияющих на его повседневную жизнь» [1].

КН ложатся значительным социально-экономическим бременем на общество, и это бремя, вероятно, будет увеличиваться по мере старения населения [2]; например, люди с КН пребывают в больнице более чем в три раза дольше, чем те, кто был госпитализирован по поводу некоторых других состояний [3]. В среднем примерно треть людей с болезнью Альцгеймера или связанной с ней деменцией госпитализируются не реже одного раза в год, а те, кто был госпитализирован хотя бы один раз, имеют примерно от 1,5 до 2 госпитализаций в год [4]. Ожидается, что общее число людей с КН к 2030 г. достигнет 75,6 млн человек, а к 2050 г. — 135,5 млн [5]. С когнитивными функциями (КФ) могут быть связаны некоторые факторы, например семейное положение [6], социально-демографические данные [7], образ жизни [8], состояние здоровья [9], в том числе образование и профессиональная деятельность [10].

Несмотря на то что большинство людей проводят значительную часть своей жизни на работе, еще недостаточно известно о точных соотношениях между профессиональной деятельностью и когнитивным функционированием [11]. Два направления исследований показали, что профессиональная деятельность может быть связана с КФ. Во-первых, нейрокогнитивные способности людей с более высокими требованиями к умственной работе оказались лучше, чем у коллег, у которых была менее «требовательная» работа [12]. Во-вторых, люди с менее «требовательной» в психологическом плане работой оказались более уязвимыми для развития клинических состояний, которые серьезно ухудшают КФ (например, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) [13].

Поскольку одной из практических задач, стоящих перед современной медициной, является установление тех видов профессиональной деятельности человека, которые способствуют лучшему сохранению у него памяти и мышления в пожилом возрасте, жизненно важно понимать, как род занятий влияет на познание и какие профилактические стратегии могут помочь сохранить познавательную способность с возрастом.

Целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи между КФ и профессиональным уровнем в открытой популяции населения в возрасте 25–44 лет.

Пациенты и методы. Объектом нашего исследования послужила случайная репрезентативная выборка населения г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет (скрининг 2013–2016 гг. в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2). Были обследованы лица 463 мужчины (средний возраст — $35,94 \pm 5,957$ года) и 546 женщин (средний возраст — $36,17 \pm 5,997$ года). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ.

Исследование состояния КФ в условиях скрининга включало в себя выполнение теста запоминания 10 слов по методике, предложенной А.Р. Лурия (унифицирована для целей скрининга) [14], с последующим воспроизведением их после интерферирующих заданий (припоминание), проведение корректурной пробы (буквенная модификация теста Бурдона, применяемая для целей скрининга), а также методики исключения понятий (словесный вариант теста) с фиксацией времени ее выполнения [15] (табл. 1).

Таблица 1. Тесты, используемые на популяционном скрининге для оценки КФ лиц молодого возраста
Table 1. Tests used to assess CFs in younger adults during population-based screening

Тест	Оцениваемые КФ
Проба на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия с последующим воспроизведением после интерферирующего задания	Слухоречевая кратковременная память, долговременная память, продуктивность запоминания
Первый опыт пробы на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия	Внимание
Корректурная проба	Психомоторная скорость, стойкость и активность визуального внимания
ТИП — «пятый лишний»	Мышление
ТРА в виде называния животных за 1 мин (Animal Naming test)	Семантически опосредуемые ассоциации

Примечание. ТИП — тест исключения понятий; ТРА — тест на речевую активность.

Аналогичные методы выполнения корректурной пробы, ТРА и теста запоминания 10 слов были апробированы при выполнении популяционного скрининга в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe Project – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе») [16]. Применение указанных выше тестов позволило оценить состояние памяти, концентрации внимания и особенностей мышления в условиях проведения популяционного скрининга.

Отношение участников скрининга к профессиональной группе оценивалось по критериям, предложенным ранее для использования в международной программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease – «Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов») [17].

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью бесплатного (freeware) статистического пакета «R» с набором библиотек [18]. Нормальность распределения анализируемых количественных данных, таких, например, как баллы, полученные при психометрическом тестировании, определялись по тесту Колмогорова–Смирнова. Данные в таблицах представлены в виде медианы (Me) с нижним и верхним квартилями [25-й; 75-й перцентили]. Категориальные показатели представлены в виде абсолютного и относительного значения (n, %). В ряде случаев для КФ рассчитывали среднее арифметическое (M) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и ошибкой среднего (SE). Следующим шагом анализировались ассоциации КФ с неконвенционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции г. Новосибирска. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ и многогранговый тест Дункана. Их выбор обусловлен высокой чувствительностью, отсутствием необходимости знания закона распределения изучаемой совокупности, использованием альтернативных переменных при анализе, а также простотой применения. Ассоциации нижних и верхних квартилей отдельных КФ с неконвенционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний проверялись при помощи таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Различия считались значимыми при уровне не менее 95% ($p < 0,05$) [19].

Результаты. Выполненная у лиц молодого возраста оценка КФ в зависимости от профессионального статуса выявила статистически значимые различия между лицами, занимающимися физическим трудом (ФТ), инженерно-техническими работниками (ИТР) и руководителями (табл. 2, 3).

При анализе свойств памяти было выявлено, что при первом воспроизведении 10 слов в тесте Лурия (этот показатель может служить также и для оценки степени концентрации внимания) наилучшие показатели были у руководящего состава (особенно у руководителей высшего звена – $7,1 \pm 1,029$ слова), по сравнению с лицами рабочих профессий (хуже всего у рабочих среднего и легкого ФТ – $6,162 \pm 1,191$ слова). Различия между сравниваемыми группами были статистически значимы ($F = 5,537$; $p < 0,0001$; см. табл. 2). При этом различия между рабочими среднего ФТ

и руководителями (Δ) были наибольшими и достигали $0,849$ слова ($SE\ 0,247$; $p = 0,022$; 95% ДИ от $-1,642$ до $-0,057$; см. табл. 3).

При исследовании другого показателя памяти, отражающего непосредственное запоминание информации, – среднего количества правильно запомненных слов (при трех предъявлениях) – были выявлены такие же закономерности. Наилучшие показатели были у руководящего состава (особенно у руководителей высшего звена – $8,356 \pm 0,871$ слова) по сравнению с лицами рабочих профессий (хуже всего у рабочих среднего ФТ – $7,622 \pm 1,134$ слова). Различия между группами были статистически значимы ($F = 5,093$; $p < 0,0001$; см. табл. 2). При этом различия между рабочими среднего ФТ и руководителями достигали $0,735$ слова ($SE\ 0,188$; $p = 0,004$; 95% ДИ от $-1,339$ до $-0,130$; см. табл. 3).

Такие же закономерности были выявлены при анализе еще одного показателя памяти – отсроченного воспроизведения. Лучшие показатели отсроченного воспроизведения были у руководящего состава (особенно у руководителей высшего звена – $8,533 \pm 1,717$ слова), по сравнению с лицами рабочих профессий (хуже всего у рабочих среднего ФТ – $7,514 \pm 1,924$ и тяжелого ФТ – $7,429 \pm 1,453$ слова). Различия между сравниваемыми группами были статистически значимы ($F = 4,046$; $p < 0,0001$; см. табл. 2). При этом различия между рабочими среднего ФТ и руководителями были наибольшими и достигали $1,096$ слова ($SE\ 0,287$; $p = 0,005$; 95% ДИ от $-2,018$ до $-0,174$; см. табл. 3).

ИТР по показателям памяти занимали промежуточное положение между лицами, занимающимися ФТ, и руководящим составом: при первом воспроизведении 10 слов – $6,719 \pm 1,261$, при непосредственном запоминании серии из 10 слов (при трех предъявлениях) – $8,222 \pm 0,946$, при отсроченном воспроизведении – $8,444 \pm 1,419$ слова ($p < 0,0001$; см. табл. 2). При первом воспроизведении 10 слов различия между ИТР и рабочими легкого ФТ достигали $0,552$ слова ($SE\ 0,121$; $p < 0,0001$; 95% ДИ от $-0,939$ до $-0,164$). При непосредственном запоминании серии из 10 слов различия между ИТР и рабочими легкого ФТ достигали $0,388$ слова ($SE\ 0,092$; $p = 0,001$; 95% ДИ от $-0,684$ до $-0,093$; см. табл. 3). При отсроченном воспроизведении 10 слов различия между ИТР и рабочими среднего ФТ достигали $0,93$ слова ($SE\ 0,255$; $p = 0,01$; 95% ДИ от $-1,750$ до $-0,111$; см. табл. 3). Группа учащихся по показателям памяти была близка к группе ИТР.

При исследовании внимания выявлено, что при оценке количества букв, вычеркнутых в КП за 1 мин, наилучшие показатели были у руководящего состава (особенно у руководителей среднего звена – $21,103 \pm 3,878$ символа) по сравнению с лицами рабочих профессий (хуже всего у рабочих тяжелого ФТ – $16,643 \pm 6,512$ символа). ИТР по этому показателю занимали близкое к руководящему составу положение ($20,959 \pm 4,518$ символа). Различия между группами были статистически значимы ($F = 3,71$; $p < 0,0001$; см. табл. 2). При этом различия по данному показателю между рабочими тяжелого ФТ и руководителями были наибольшими и достигали $4,978$ буквенного символа ($SE\ 1,365$; $p = 0,010$; 95% ДИ от $-9,359$ до $-0,597$). Также различия по количеству букв, вычеркнутых в КП за 1 мин, между рабочими тяжелого ФТ и ИТР достигли $4,316$ слова ($SE\ 1,297$; $p = 0,033$; 95% ДИ от $-8,479$ до $-0,154$). Этот же параметр различался на $3,026$ слова между руководителями и рабочими среднего ФТ ($SE\ 0,930$; $p = 0,043$; 95% ДИ от $-6,012$ до $-0,040$; см. табл. 3).

Таблица 2. Оценка КФ в зависимости от профессионального статуса у лиц молодого возраста
 Table 2. CFs evaluation depending on the professional status in younger adults

Показатель КФ	Профессиональный статус	n	M	σ	SE	95% ДИ	F	p
Тест Лурия: первое воспроизведение	Руководители высшего звена	30	7,100	1,029	0,188	6,716–7,484	5,537	<0,0001
	Руководители среднего звена	39	6,872	1,301	0,208	6,450–7,294		
	Руководители	87	7,011	1,105	0,118	6,776–7,247		
	ИТР, специалисты	292	6,719	1,261	0,074	6,574–6,864		
	Рабочие профессии тяжелого ФТ	14	6,286	1,541	0,412	5,396–7,175		
	Рабочие профессии среднего ФТ	37	6,162	1,191	0,196	5,765–6,559		
	Рабочие профессии легкого ФТ	173	6,168	1,343	0,102	5,966–6,369		
	Учащиеся	3	6,667	1,155	0,667	3,798–9,535		
	Пенсионеры, инвалиды	4	6,500	1,000	0,500	4,909–8,091		
Тест Лурия: среднее количество правильно запомненных слов	Руководители высшего звена	30	8,356	0,871	0,159	8,030–8,681	5,093	<0,0001
	Руководители среднего звена	39	8,291	0,925	0,148	7,991–8,590		
	Руководители	87	8,356	0,777	0,083	8,191–8,522		
	ИТР, специалисты	293	8,222	0,946	0,055	8,114–8,331		
	Рабочие профессии тяжелого ФТ	14	7,619	1,246	0,333	6,899–8,339		
	Рабочие профессии среднего ФТ	37	7,622	1,134	0,186	7,244–8,000		
	Рабочие профессии легкого ФТ	173	7,834	1,015	0,077	7,682–7,987		
	Учащиеся	3	8,111	1,071	0,619	5,450–10,773		
	Пенсионеры, инвалиды	4	7,917	1,198	0,599	6,010–9,823		
Тест Лурия: отсроченное воспроизведение	Руководители высшего звена	30	8,533	1,717	0,313	7,892–9,174	4,046	<0,0001
	Руководители среднего звена	39	8,487	1,374	0,220	8,042–8,933		
	Руководители	87	8,609	1,358	0,146	8,320–8,899		
	ИТР, специалисты	293	8,444	1,419	0,083	8,280–8,607		
	Рабочие профессии тяжелого ФТ	14	7,429	1,453	0,388	6,590–8,267		
	Рабочие профессии среднего ФТ	37	7,514	1,924	0,316	6,872–8,155		
	Рабочие профессии легкого ФТ	173	8,023	1,451	0,110	7,805–8,241		
	Учащиеся	3	7,333	1,528	0,882	3,539–11,128		
	Пенсионеры, инвалиды	4	7,500	1,291	0,645	5,446–9,554		
КП: вычеркнуто букв за 1 мин	Руководители высшего звена	30	20,500	4,462	0,815	18,834–22,166	3,710	<0,0001
	Руководители среднего звена	39	21,103	3,878	0,621	19,845–22,360		
	Руководители	87	21,621	4,679	0,502	20,624–22,618		
	ИТР, специалисты	293	20,959	4,518	0,264	20,440–21,479		
	Рабочие профессии тяжелого ФТ	14	16,643	6,512	1,740	12,883–20,403		
	Рабочие профессии среднего ФТ	37	18,595	3,848	0,633	17,312–19,877		
	Рабочие профессии легкого ФТ	173	19,948	5,368	0,408	19,142–20,754		
	Учащиеся	3	16,667	2,887	1,667	9,496–23,838		
	Пенсионеры, инвалиды	4	17,250	2,630	1,315	13,065–21,435		
КП: не распознано или ошибочно вычеркнуто букв	Руководители высшего звена	30	2,833	2,230	0,407	2,001–3,666	1,352	0,215
	Руководители среднего звена	39	2,487	2,553	0,409	1,659–3,315		
	Руководители	87	2,828	2,309	0,248	2,336–3,320		
	ИТР, специалисты	293	3,078	3,126	0,183	2,719–3,438		
	Рабочие профессии тяжелого ФТ	14	3,857	4,538	1,213	1,237–6,477		
	Рабочие профессии среднего ФТ	37	2,919	2,476	0,407	2,093–3,745		
	Рабочие профессии легкого ФТ	173	3,740	3,632	0,276	3,195–4,285		
	Учащиеся	3	3,667	2,082	1,202	-1,504–8,838		
	Пенсионеры, инвалиды	4	4,250	2,363	1,181	0,490–8,010		
ТРА: количество животных, названных за 1 мин	Руководители высшего звена	30	25,667	7,294	1,332	22,943–28,390	4,136	<0,0001
	Руководители среднего звена	39	26,641	5,887	0,943	24,733–28,549		
	Руководители	87	25,471	6,779	0,727	24,027–26,916		
	ИТР, специалисты	293	25,082	6,368	0,372	24,350–25,814		
	Рабочие профессии тяжелого ФТ	14	24,143	9,968	2,664	18,387–29,898		
	Рабочие профессии среднего ФТ	37	21,838	6,982	1,148	19,510–24,166		
	Рабочие профессии легкого ФТ	173	22,451	6,776	0,515	21,434–23,468		
	Учащиеся	3	19,000	5,196	3,000	6,092–31,908		
	Пенсионеры, инвалиды	4	24,000	6,055	3,028	14,365–33,635		
ТИП: количество правильно выбранных слов	Руководители высшего звена	30	14,967	2,341	0,427	14,092–15,841	7,451	<0,0001
	Руководители среднего звена	39	15,436	1,373	0,220	14,991–15,881		
	Руководители	87	14,920	1,700	0,182	14,557–15,282		
	ИТР, специалисты	293	15,212	1,755	0,103	15,010–15,413		
	Рабочие профессии тяжелого ФТ	14	12,429	5,273	1,409	9,384–15,473		
	Рабочие профессии среднего ФТ	37	12,946	3,958	0,651	11,626–14,266		
	Рабочие профессии легкого ФТ	173	14,260	2,755	0,209	13,847–14,674		
	Учащиеся	3	14,333	2,082	1,202	9,162–19,504		
	Пенсионеры, инвалиды	4	14,500	2,380	1,190	10,712–18,288		

Таблица 3. Сравнение групп по профессиональному статусу у лиц молодого возраста, статистически значимые различия

Table 3. Comparison of groups by professional status in younger adults, statistically significant differences

Показатель КФ	Сравнение групп по профессиональному статусу		Δ (I–II)	SE	p	95% ДИ
	I	II				
Тест Лурия: первое воспроизведение	Рабочие профессии среднего ФТ	Руководители	-0,849*	0,247	0,022	От -1,642 до -0,057
		Руководители высшего звена	-0,932*	0,249	0,007	От -1,731 до -0,133
	Рабочие профессии легкого ФТ	Руководители	-0,844*	0,165	<0,0001	От -1,375 до -0,313
		ИТР, специалисты	-0,552*	0,121	<0,0001	От -0,939 до -0,164
Тест Лурия: среднее количество правильно запомненных слов	Рабочие профессии среднего ФТ	Руководители	-0,73468*	0,188	0,004	От -1,339 до -0,130
		ИТР, специалисты	-0,60083*	0,167	0,013	От -1,138 до -0,063
	Рабочие профессии легкого ФТ	Руководители	-0,52198*	0,126	0,001	От -0,927 до -0,117
		ИТР, специалисты	-0,38812*	0,092	0,001	От -0,684 до -0,093
Тест Лурия: отсроченное воспроизведение	Рабочие профессии среднего ФТ	Руководители	-1,096*	0,287	0,005	От -2,018 до -0,174
		ИТР, специалисты	-0,930*	0,255	0,010	От -1,750 до -0,111
КП: вычеркнуто букв за 1 мин	Рабочие профессии тяжелого ФТ	Руководители	-4,978*	1,365	0,010	От -9,359 до -0,597
		ИТР, специалисты	-4,316*	1,297	0,033	От -8,479 до -0,154
	Рабочие профессии среднего ФТ	Руководители	-3,026*	0,930	0,043	От -6,012 до -0,040
ТИП: количество правильно выбранных слов	Рабочие профессии тяжелого ФТ	Руководители высшего звена	-2,538*	0,753	0,029	От -4,956 до -0,120
		Руководители среднего звена	-3,007*	0,725	0,001	От -5,335 до -0,680
		Руководители	-2,491*	0,670	0,008	От -4,642 до -0,340
		ИТР, специалисты	-2,783*	0,637	0,001	От -4,827 до -0,739
	Рабочие профессии среднего ФТ	Руководители высшего звена	-2,021*	0,572	0,016	От -3,856 до -0,185
		Руководители среднего звена	-2,490*	0,534	0,000	От -4,205 до -0,775
		Руководители	-1,974*	0,457	0,001	От -3,440 до -0,507
		ИТР, специалисты	-2,266*	0,406	0,000	От -3,569 до -0,962
	Рабочие профессии легкого ФТ	ИТР, специалисты	-0,951*	0,223	0,001	От -1,668 до -0,235
ТРА: количество животных, названных за 1 мин	Рабочие профессии легкого ФТ	Руководители среднего звена	-4,190*	1,181	0,015	От -7,980 до -0,400
		Руководители	-3,020*	0,875	0,021	От -5,830 до -0,210
		ИТР, специалисты	-2,631*	0,639	0,002	От -4,681 до -0,581

Примечания. Δ – разность показателя когнитивного теста между I и II профессиональными группами; * – $p < 0,05$.

При исследовании другого показателя внимания, отражающего допущенные в КП ошибки (т. е. нераспознанные или ошибочно вычеркнутые в бланке буквы), были выявлены сходные закономерности, которые, однако, не достигли уровня статистической значимости ($F=1,352$; $p < 0,215$; см. табл. 2). Лица руководящего состава допускали меньше ошибок (наименьшее количество ошибок было у руководителей среднего звена – $2,487 \pm 2,553$ символа) по сравнению с лицами рабочих профессий (больше всего ошибок было у рабочих тяжелого ФТ – $3,857 \pm 4,538$ символа; см. табл. 2). Степень концентрации внимания у учащихся, по результатам КП, оказалась низкой и приближалась к таковой у рабочих тяжелого ФТ (для количества вычеркнутых в КП за 1 мин букв – $16,667 \pm 2,887$, а для допущенных в КП ошибок – $3,667 \pm 2,082$ символа; см. табл. 2).

При исследовании семантически опосредуемых ассоциаций в ТРА (в виде называния животных за 1 мин; Animal Naming test) выявлено, что наибольшее количество животных за 1 мин (лучший показатель теста) называют руководители (особенно руководители среднего звена – $26,641 \pm 5,887$ животного) и ИТР ($25,082 \pm 6,368$ животного). Хуже всего это задание выполняли рабочие среднего ФТ, которые за 1 мин назвали всего $21,838 \pm 6,982$ животного. Раз-

личия между группами были статистически значимы ($F=4,136$; $p < 0,0001$; см. табл. 2). Количество животных за 1 мин наиболее сильно различалось (на 3,007 слова) между руководителями среднего звена и рабочими тяжелого ФТ ($SE 0,725$; $p=0,001$; 95% ДИ от -5,335 до -0,680; см. табл. 3). Такая же разница отмечалась между рабочими и руководителями других уровней, а также ИТР (см. табл. 3).

Оценка мышления в ТИП («пятый лишний») также выявила статистически значимые различия между профессиональными группами ($F=7,451$; $p < 0,0001$). Было выявлено, что наибольшее количество слов, не соответствующих логическому ряду (т. е. лучший результат по этому тесту), отбирают руководители среднего звена ($15,436 \pm 1,373$ слова) и ИТР ($15,212 \pm 1,755$ слова). Меньше всего слов, не соответствующих логическому ряду, выбрали рабочие тяжелого ФТ ($12,429 \pm 5,273$ слова), показавшие, таким образом, худший результат в этом тесте (см. табл. 2). Также различия по количеству слов, не соответствующих логическому ряду, между рабочими легкого ФТ и руководителями среднего звена были наибольшими и достигли 4,19 слова ($SE 1,181$; $p=0,015$; 95% ДИ от -7,980 до -0,400). Этот же параметр различался на 2,631 слова между ИТР и рабочими легкого ФТ ($SE 0,639$; $p=0,002$; 95% ДИ от -4,681 до -0,581; см. табл. 3).

Результаты теста на речевую активность и оценки количества слов, не соответствующих логическому ряду, в ТИП у учащихся оказались низкими. В этой группе они приближались к таковым у рабочих тяжелого ФТ (для количества названных за 1 мин животных — $19,0 \pm 5,196$ животного, а для выбранных слов, не соответствующих логическому ряду, — $14,333 \pm 2,082$ слова; см. табл. 2).

Дополнительно для того, чтобы разделить в выборке влияние образования и профессии, выполняли анализ комбинированного воздействия профессионального статуса и образовательного уровня на состояние КФ у лиц молодого возраста (табл. 4).

В группах руководителей и рабочих среднего ФТ, в зависимости от их образовательного уровня, были выявлены различия только по одному показателю КФ: соответственно по первому воспроизведению в тесте с запоминанием 10 слов по А.Р. Лурия и по количеству правильно выбранных слов в ТИП. В то же время у ИТР и рабочих легкого ФТ оказалось значительно больше различий по показателям КФ в зависимости от их образования. Так, для ИТР были выявлены различия по четырем параметрам КФ: в тесте с запоминанием 10 слов по А.Р. Лурия (первое воспроизведение, среднее количество слов и отсроченное воспроизведение слов) и количество животных, названных за 1 мин. У рабочих же легкого ФТ появились различия уже по семи параметрам КФ: в тесте с запоминанием 10 слов по А.Р. Лурия (первое воспроизведение, среднее количество слов и отсроченное воспроизведение слов), в КП (количество просмотренных за 1 мин букв и число вычеркнутых за 1 мин букв), по количеству животных, названных за 1 мин, а также по количеству правильно выбранных слов в ТИП (см. табл. 4). Далее статистически значимые различия по отдельным когнитивным параметрам в зависимости от образования и профессии представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей]. Анализ первого воспроизведения слов в тесте с запоминанием 10 слов выявил статистически значимые различия по трем группам профессий, представители которых имели высшее образование. Так, у руководителей и ИТР медиана этого параметра КФ составила 7,0 [6,0; 8,0] слова, в то время как у рабочих легкого ФТ — 6,5 [5,0; 7,0] слова. Этот же параметр КФ имел статистически значимые различия по трем группам профессий, представители которых получили среднее специальное образование. Здесь у руководителей медиана первого воспроизведения в тесте с запоминанием 10 слов составила 6,5 [6,0; 7,25] слова, у ИТР эта медиана была 6,0 [5,0; 7,0] слова, в то время как у рабочих легкого ФТ — 6,0 [5,0; 7,0] слова (см. табл. 4).

Группы ИТР и рабочих легкого ФТ, представители которых имели высшее образование, показали статистически значимые различия между собой по среднему количеству названных слов при непосредственном их воспроизведении. Здесь медиана для ИТР была 8,33 [7,67; 9,0] слова, а для рабочих легкого ФТ — 8,17 [7,25; 8,67] слова. Отсроченное воспроизведение 10 слов после интерферирующего задания этими же лицами выявило то, что для ИТР медиана составила 9,0 [8,0; 10,0] слова, а для рабочих легкого ФТ — 8,0 [7,75; 9,0] слова. По количеству животных, названных за 1 мин, также выявлены статистически значимые различия между ИТР и рабочими легкого ФТ, представители которых имели высшее образование. В этом случае для первых медиана данного теста была 26,0 [21,0; 29,0] слова, в то время как

для вторых она составила 23,5 [19,0; 28,25] слова (см. табл. 4). По количеству животных, названных за 1 мин, также выявлены статистически значимые различия между ИТР и рабочими легкого ФТ, представители которых имели среднее специальное образование: для первых медиана этого теста была 23,0 [18,0; 27,0] слова, в то время как для вторых она составила 22,5 [19,0; 26,0] слова (см. табл. 4).

Параметры КП, показывающие степень устойчивости внимания, у рабочих легкого ФТ, в зависимости от образовательного уровня, статистически значимо различались между собой по количеству просмотренных за 1 мин букв (для высшего образования медиана была 312,0 [275,5; 393,5] буквы, для среднего специального — 280,5 [242,25; 349,5] и для среднего — 289,0 [242,0; 320,0]), а также по числу вычеркнутых за 1 мин букв (для высшего образования медиана была 22,0 [19,0; 23,0] буквы, для среднего специального — 20,0 [15,0; 22,25] и для среднего — 18,0 [16,0; 21,0]; см. табл. 4).

Обсуждение. В нашей работе при популяционном исследовании репрезентативной выборки лиц молодого возраста (25–44 года) впервые в Сибири и в целом в России выявлены связанные с профессией количественные изменения паттернов памяти и внимания в зависимости от образовательного уровня. Показатели теста Лурия, отражающие характеристики памяти, были статистически значимо выше у руководящего состава (особенно у руководителей высшего звена по сравнению с лицами рабочих профессий). Наибольшие различия (Δ) удалось выявить по первому воспроизведению 10 слов в тесте Лурия между рабочими среднего ФТ и руководителями (различия достигали 0,849 слова; $p=0,022$), по среднему количеству правильно запомненных слов между рабочими среднего ФТ и руководителями (0,735 слова; $p=0,004$), а также по отсроченному воспроизведению между рабочими среднего ФТ и руководителями (1,096 слова; $p=0,005$). Эти результаты могут объясняться неблагоприятным действием на память всего многообразия профессиональных вредностей (например, влияния тяжелых металлов, растворителей и др.), особенностей стиля жизни и исходного уровня образования у лиц рабочих специальностей по сравнению с руководящим составом и ИТР [20–22]. Также у рабочих, в особенности низкой квалификации, можно предполагать наличие структурных особенностей головного мозга, таких как его объем, степень синаптических контактов, которые приобретают буферные функции по отношению к действующим на головной мозг повреждающим факторам (протективное действие на КФ). Таким образом, можно предполагать наличие у рабочих более низкого когнитивного резерва по сравнению с руководящим составом и ИТР.

При исследовании внимания выявлено, что при оценке количества букв, вычеркнутых в КП за 1 мин, наилучшие показатели были у руководящего состава по сравнению с лицами рабочих профессий (хуже всего — у рабочих тяжелого ФТ). ИТР по этому показателю занимали близкое к руководящему составу положение ($p<0,0001$). При этом наибольшие различия по данному показателю между рабочими тяжелого ФТ и руководителями достигали 4,978 буквенного символа ($p=0,010$). При анализе допущенных в КП ошибок были выявлены сходные закономерности, показавшие, что лица руководящего состава допускали меньше ошибок по сравнению с лицами рабочих профессий. Однако они не достигли уровня статистической значимости ($p<0,215$). Такие

Таблица 4. Сравнение КФ в зависимости от профессионального статуса и образовательного уровня у лиц молодого возраста (приведены только статистически значимые различия, $p < 0,05$)

Table 4. Comparison of CFs depending on professional status and educational level in younger adults (only statistically significant differences are shown, $p < 0.05$)

Профессиональный статус	Показатель КФ	Образование	n	Me [25-й; 75-й перцентили]	Ср. ранг	χ^2	df.	p
Руководители	Тест Лурия: первое воспроизведение	Среднее	6	6,00 [5,00; 6,25]	17,75	8,792	2	0,012
		Среднее специальное	10	6,50 [6,00; 7,25]	37,90			
		Высшее	71	7,00 [6,00; 8,00]	47,08			
ИТР	Тест Лурия: первое воспроизведение	Среднее	4	6,00 [5,25; 6,75]	92,50	14,641	2	0,001
		Среднее специальное	57	6,00 [5,00; 7,00]	112,39			
		Высшее	231	7,00 [6,00; 8,00]	155,85			
	Тест Лурия: среднее количество правильно запомненных слов	Среднее	4	7,67 [7,67; 8,42]	98,63	26,057	2	<0,0001
		Среднее специальное	57	7,67 [6,83; 8,33]	97,87			
		Высшее	232	8,33 [7,67; 9,00]	159,91			
	Тест Лурия: отсроченное воспроизведение	Среднее	4	9,00 [8,25; 9,75]	175,00	6,395	2	0,041
		Среднее специальное	57	8,00 [7,00; 9,00]	122,82			
		Высшее	232	9,00 [8,00; 10,00]	152,46			
	ТРА: животные, названные за 1 мин	Среднее	4	26,50 [20,00; 34,50]	170,38	7,580	2	0,023
		Среднее специальное	57	23,00 [18,00; 27,00]	119,61			
		Высшее	232	26,00 [21,00; 29,00]	153,33			
Рабочие легкого ФТ	Тест Лурия: первое воспроизведение	Среднее	26	6,00 [5,00; 7,00]	73,50	6,559	2	0,038
		Среднее специальное	92	6,00 [5,00; 7,00]	83,01			
		Высшее	55	6,50 [5,00; 7,00]	100,05			
	Тест Лурия: среднее количество правильно запомненных слов	Среднее	26	7,33 [6,33; 8,33]	69,81	9,547	2	0,008
		Среднее специальное	92	8,00 [7,00; 8,67]	82,29			
		Высшее	55	8,17 [7,25; 8,67]	103,01			
	Тест Лурия: отсроченное воспроизведение	Среднее	26	7,00 [6,00; 9,00]	67,73	9,967	2	0,007
		Среднее специальное	92	8,00 [7,00; 9,00]	83,28			
		Высшее	55	8,00 [7,75; 9,00]	102,34			
	КП: просмотрено букв за 1 мин	Среднее	26	289,00 [242,00; 320,00]	74,00	6,927	2	0,031
		Среднее специальное	92	280,50 [242,25; 349,50]	82,26			
		Высшее	55	312,00 [275,50; 393,50]	101,08			
	КП: вычеркнуто букв за 1 мин	Среднее	26	18,00 [16,00; 21,00]	67,71	12,068	2	0,002
		Среднее специальное	92	20,00 [15,00; 22,25]	81,68			
		Высшее	55	22,00 [19,00; 23,00]	105,01			
	ТРА: животные, названные за 1 мин	Среднее	26	20,00 [16,00; 22,00]	71,54	5,829	2	0,054
		Среднее специальное	92	22,50 [19,00; 26,00]	84,30			
		Высшее	55	23,50 [19,00; 28,25]	98,83			
	ТИП: количество правильно выбранных слов	Среднее	26	14,00 [12,00; 15,00]	63,98	9,056	2	0,011
		Среднее специальное	92	15,00 [14,00; 16,00]	86,25			
		Высшее	55	15,00 [14,00; 16,00]	99,14			
Рабочие среднего ФТ	ТИП: количество правильно выбранных слов	Среднее	11	9,00 [3,25; 13,75]	13,09	4,736	1	0,030
		Среднее специальное	26	15,00 [12,00; 16,00]	21,50			

изменения внимания могут объясняться более высоким уровнем когнитивного резерва у руководящего состава и ИТР по сравнению с лицами рабочих специальностей, а также меньшим влиянием на них профессиональных вредностей, к числу которых можно отнести вредное воздействие различных химических и физических факторов окружающей среды [20, 21]. Вредное влияние указанных факторов на КФ (нейротоксичность) может быть как краткосрочным, так и долговременным, когда эффекты обусловлены многократным воздействием низких уровней этих факторов.

Количество животных, названных за 1 мин в ТРА, наиболее сильно (на 3,007 слова) различалось между руководителями среднего звена и рабочими тяжелого ФТ ($p=0,001$). Сходные различия отмечалась между рабочими и руководителями других уровней, а также ИТР. Эти данные подтверждаются в клиническом исследовании Д.М. Вага-

повой [22]. Подобные результаты также могут объясняться взаимным влиянием на состояние КФ исходного когнитивного резерва, образовательного уровня и наличия неблагоприятных средовых факторов (физических или химических) [20, 21, 23].

Анализ популяционного материала выявил, что наибольшее количество слов, не соответствующих логическому ряду (т. е. лучший результат в ТИП), отбирают руководители среднего звена и ИТР, тогда как рабочие тяжелого ФТ выбрали меньше всего неправильных слов.

В работе А.Л. Сазоновой [24] показано, что образование – это социальный индикатор, один из наиболее важных параметров, характеризующих общественное положение лиц молодого возраста (25–44 года). Из полученных нами результатов видно, что при наличии высшего и, отчасти, среднего специального образования в целом руководящие

работники и ИТР демонстрируют лучшие когнитивные показатели по тестам, чем лица ФТ того же образовательного уровня. Прошедшее десятилетие в России сопровождалось противоречивыми тенденциями в изменении образовательного статуса лиц молодого возраста. Рост уровня образования наблюдался по всем его видам (в меньшей степени — по среднему специальному) [24], однако при этом отмечается ухудшение большинства качественных показателей образования, среди которых и уровень знаний, и личностные характеристики учащихся, и возможности их самореализации [24]. Все это может отражаться на результатах когнитивного тестирования.

В ходе работы нами были выявлены статистически значимые различия между отдельными профессиональными группами в зависимости от их образовательного уровня. Они касались результатов, полученных в тесте с запоминанием 10 слов по А.Р. Лурия (первое воспроизведение, среднее количество слов и отсроченное воспроизведение слов), в КП (количество просмотренных за 1 мин букв и число вычеркнутых за 1 мин букв), количества животных, названных за 1 мин, а также количества правильно выбранных слов в ТИП. При этом наибольшее число этих различий было выявлено у рабочих легкого ФТ, а наименьшее — в группе руководителей того же образовательного уровня. Последнее наилучшим образом справлялись с когнитивным тестированием. Между ИТР, представители которых имели среднее специальное и высшее образование, и рабочими легкого ФТ того же образовательного уровня также были выявлены статистически значимые различия: первые справлялись с тестовыми заданиями лучше вторых. Возможное объяснение перечисленных выше ассоциаций состояния памяти и внимания с профессиональным статусом может дать гипотеза когнитивного резерва. Согласно этой гипотезе, у некоторых индивидуумов есть способность переносить возрастные изменения и связанную с заболеванием патологию в головном мозге без развития клинических симптомов или признаков заболевания, причем существует взаимосвязь между когнитивным резервом и образованием, профессиональной сложностью, способностью к чтению, IQ и, соответственно, КН [23]. Считается, что когнитивный резерв является результатом изменений в самом головном мозге, вызванных изменениями в его структуре и обработке данных [25]. Согласно Y. Stern [26], когнитивный резерв может принимать две формы: 1) нейронный резерв, в котором существующие сети мозга более эффективны или обладают большей пропускной способностью, могут быть менее вос-

приимчивыми к нарушениям; 2) нейронная компенсация, при которой альтернативные сети могут компенсировать патологическое нарушение ранее существовавших сетей. Существует предположение о том, что патологические «донозологические» изменения головного мозга могут существовать задолго до появления клинически значимых проявлений КН [27]. Подразумевается наличие «порога» или «пороговой дозы», т. е. исходно высокий когнитивный резерв будет ограничивать клинические проявления патологии нервной системы до тех пор, пока не будет достигнут «пороговый» уровень патологии головного мозга. В этом случае когнитивный резерв больше не может компенсировать патоморфологические изменения мозга. Теория когнитивного резерва подразумевает, что он может реализовываться как через защитные, так и через компенсаторные механизмы. По данным литературы, для лиц с более высоким когнитивным резервом (с более высоким образовательным и профессиональным статусом) характерны более низкие распространенность и частота КН (особенно дементных расстройств, включая болезнь Альцгеймера) [28–30].

Заключение. В результате проведенного нами исследования взаимосвязи между КФ и профессиональным уровнем в открытой популяции населения в возрасте 25–44 лет получены следующие данные:

1. Снижение памяти у рабочих, по сравнению с руководителями, в тесте Лурия по первому воспроизведению 10 слов достигало 0,849 слова, по среднему количеству правильно запомненных слов — 0,735 слова, а по отсроченному воспроизведению — 1,096 слова ($p < 0,05$).
2. При исследовании внимания в КП выявлено, что количество вычеркнутых за 1 мин букв было выше у руководящего состава по сравнению с рабочими, различия достигали 4,978 символа ($p < 0,05$).
3. Семантически опосредуемые ассоциации у рабочих в тесте на речевую активность были ниже, чем у руководителей и ИТР, различия достигали 3,007 животного, названного за 1 мин ($p < 0,05$).
4. При анализе мышления в ТИП «пятый лишний» большее количество слов, не соответствующих логическому ряду (т. е. лучший результат в этом тесте), отбирали руководители и ИТР, по сравнению с рабочими ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено, что лица руководящего состава и представители ИТР имели лучшие показатели КФ по сравнению с рабочими того же образовательного уровня.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cognitive Impairment: A Call for Action, Now! CDC: Atlanta, GA, USA, 2011.
2. Bae JB, Kim YJ, Han JW, et al. Incidence of and risk factors for alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Korean elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;39(1–2):105–15. doi: 10.1159/000366555. Epub 2014 Nov 11.
3. Satizabal C, Beiser AS, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the framingham heart study. *N Eng J Med*. 2016 Jul 7;375(1):93–4. doi: 10.1056/NEJMc1604823
4. Donix M, Ercoli LM, Siddarth P, et al. Influence of Alzheimer disease family history and genetic risk on cognitive performance in healthy middle-aged and older people. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jul;20(7):565–73. doi: 10.1097/JGP.0b013e3182107e6a
5. Legdeur N, Heymans MW, Comijs HC, et al. Age dependency of risk factors for cognitive decline. *BMC Geriatr*. 2018 Aug 20;18(1):187. doi: 10.1186/s12877-018-0876-2
6. Mandolesi L, Polverino A, Montuori S, et al. Effects of physical exercise on cognitive functioning and wellbeing: Biological and psychological benefits. *Front Psychol*. 2018 Apr 27;9:509. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00509. eCollection 2018.
7. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain A J Neurol*. 2011 Feb;134(Pt 2):449–63. doi: 10.1093/brain/awq347. Epub 2010 Dec 29.

8. Morley JE. Cognition and chronic disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 May 1;18(5):369-71. doi: 10.1016/j.jamda.2017.02.010
9. Van der Elst W, van Boxtel MP, Jolles J. Occupational activity and cognitive aging: A case-control study based on the Maastricht Aging Study. *Exp Aging Res*. 2012;38(3):315-29. doi: 10.1080/0361073X.2012.672137
10. Boots EA, Schultz SA, Almeida RP, et al. Occupational complexity and cognitive reserve in a middle-aged cohort at risk for alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2015 Nov;30(7):634-42. doi: 10.1093/arclin/acv041. Epub 2015 Jul 8.
11. Li CY, Wu SC, Sung FC. Lifetime principal occupation and risk of cognitive impairment among the elderly. *Ind Health*. 2002 Jan;40(1):7-13. doi: 10.2486/indhealth.40.7
12. Sorman DE, Hansson P, Pritschke I, Ljungberg JK. Complexity of primary lifetime occupation and cognitive processing. *Front Psychol*. 2019 Aug 21;10:1861. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01861. eCollection 2019.
13. Smyth KA, Fritsch T, Cook TB, et al. Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD. *Neurology*. 2004 Aug 10;63(3):498-503. doi: 10.1212/01.wnl.0000133007.87028.09
14. Лурия АР. Высшие корковые функции человека. Санкт-Петербург: Питер; 2018. 768 с. ISBN 978-5-4461-0836-7 [Luria AR. *Vysshiyee korkovyye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of a person]. St. Petersburg: Piter; 2018. 768 p. ISBN 978-5-4461-0836-7 (In Russ.)].
15. Суханов АВ, Денисова ДВ. Ассоциации артериального давления, пульса и состояния когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):378-84. doi: 10.18705/1607-419X-2010-16-4-378-384 [Sukhanov AV, Denisova DV. Associations of blood pressure, heart rate and cognitive function in the adolescents: A population-based study. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(4):378-84. doi: 10.18705/1607-419X-2010-16-4-378-384 (In Russ.)].
16. UCL department of epidemiology and public health central and Eastern Europe research group HAPIEE study. Available from: <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>
17. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
18. Gentleman R. R programming for bioinformatics. CRC Press; 2008.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Москва: Практика; 1999. 459 с. [Glantz S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]: Transl. from English. Moscow: Practice; 1999. 459 p. (In Russ.)].
20. Kothapalli CR. Differential Impact of Heavy Metals on Neurotoxicity during Development and in Aging CNS. *Curr Opin Toxicol*. 2021. doi: 10.1016/j.cotox.2021.04.003
21. Block ML, Calderon-Garciduenas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci*. 2009 Sep;32(9):506-16. doi: 10.1016/j.tins.2009.05.009. Epub 2009 Aug 26.
22. Вагапова ДМ. Нарушения когнитивных функций у работников агропромышленного комплекса Республики Башкортостан. *Медицина труда и экология человека*. 2019;(3):40-4. doi: 10.24411/2411-3794-2019-10035 [Vagapova DM. Cognitive dysfunctions in workers in the agro-industrial complex of the Republic of Bashkortostan. *Meditina truda i ekologiya cheloveka*. 2019;(3):40-4. doi: 10.24411/2411-3794-2019-10035 (In Russ.)].
23. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2007 Aug;12(1):11-22. doi: 10.3233/jad-2007-12103
24. Сазонова АЛ. Образовательно-профессиональный потенциал московской молодежи и проблемы его реализации (по результатам социологического исследования). *МИР (Модернизация. Инновации. Развитие)*. 2014;5(1(17)):86-91. [Sazonova AL. Educational and professional potential of moscow youth and problems of its implementation (based on the results of a sociological study). *MIR (Modernization. Innovation. Research)*. 2014;5(1(17)):86-91 (In Russ.)].
25. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):13-20. doi: 10.1212/wnl.43.1_part_1.13
26. Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Jul-Sep 2006;20(3 Suppl 2):S69-74. doi: 10.1097/00002093-200607001-00010
27. Mortimer JA, Borenstein AR, Gosche KM, Snowdon DA. Very Early Detection of Alzheimer Neurology and the Role of Brain Reserve in Modifying Its Clinical Expression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005 Dec;18(4):218-23. doi: 10.1177/0891988705281869
28. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*. 2007 Jan 16;68(3):223-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a
29. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2009 Feb;21(1):25-32. doi: 10.1017/S1041610208008053. Epub 2008 Nov 25.
30. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*. 2012;7(6):e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268. Epub 2012 Jun 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.10.2021/23.11.2021/04.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The study was performed within the framework of the budget theme, № АААА-А17-117112850280-2. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Суханов А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1407-269X>

Воевода М.И. <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Громова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8313-3893>

Денисова Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2470-2133>

Гафаров В.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления

Миночкин А.К.^{1,2}, Лобзин В.Ю.^{2,3}, Сушенцева Н.Н.¹, Попов О.С.^{1,4}, Апалько С.В.¹, Щербак С.Г.^{1,4}

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района» Минздрава России, Сестрорецк, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

¹Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9; ²Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции у пожилых.

Цель исследования — определение взаимосвязей между лабораторными биомаркерами в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с БА и показателями нейропсихологического тестирования.

Пациенты и методы. Были обследованы 52 пациента с БА, у которых изучались концентрация 90 потенциальных биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ. Проводилось комплексное нейропсихологическое исследование с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), Монреальского теста для оценки когнитивных функций (MoCA) и др.

Результаты и обсуждение. Выявлены корреляционные связи разной силы между значениями биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ и результатами нейропсихологического тестирования. Обнаружена корреляция растворимой молекулы клеточной адгезии (sICAM-1) в плазме крови с наибольшим количеством нейропсихологических тестов, чувствительных к дементным стадиям (MoCA, MMSE, FAB), у пациентов с БА в стадии деменции. Найдена корреляция концентрации трансформирующего фактора роста 15 и интерферона γ в плазме крови с оценкой по FAB у пациентов с БА. Значения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в ЦСЖ были ассоциированы со стадией деменции при БА, а антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA) — напротив, со стадиями, предшествующими развитию деменции при БА.

Закключение. Уровень sICAM-1 в плазме крови, являющийся маркером эндотелиальной дисфункции, может быть индикатором тяжести сосудисто-нейродегенеративного процесса при БА на стадии деменции. G-CSF в ЦСЖ ассоциируется со стадией деменции при БА, а IL-1RA — с додементной стадией БА, что определяет перспективу их дальнейшего исследования в качестве диагностических маркеров.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; биомаркеры; деменция; додементные стадии; растворимая молекула клеточной адгезии (sICAM-1); гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; антагонист рецептора интерлейкина 1.

Контакты: Алесь Константинович Миночкин; alesminochkin@gmail.com

Для ссылки: Миночкин АК, Лобзин ВЮ, Сушенцева НН и др. Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-35-42

New potential biomarkers of Alzheimer's disease: markers of endothelial dysfunction and neuroinflammation

Minochkin A.K.^{1,2}, Lobzin V.Yu.^{2,3}, Suchentseva N.N.¹, Popov O.S.^{1,4}, Apalko S.V.¹, Sherbak S.G.^{1,4}

¹Kurortny Administrative District City Hospital № 40, Ministry of Health of Russia, Sestroretsk, Saint Petersburg;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

¹9, Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia; ²6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ⁴7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. The aim of the work was

Objective: to determine the relationship between laboratory biomarkers in blood plasma and cerebrospinal fluid (CSF) in patients with AD and indicators of neuropsychological testing.

Patients and methods. 52 patients with AD were examined, in which the concentration of 90 potential biomarkers were measured in blood plasma and CSF. Neuropsychological assessment included the Mini-Mental State Exam (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and etc.

Results and discussion. Correlations of different strength between the values of biomarkers in blood plasma and CSF and the results of neuropsychological assessment were revealed. A correlation was found between the soluble cell adhesion molecule (sICAM-1) in blood plasma and

the largest number of neuropsychological tests sensitive to dementia stages (MoCA, MMSE, FAB) in patients with AD at the dementia stage. A correlation was found between the concentration of growth/differentiation factor 15 and interferon γ in blood plasma and FAB scores in patients with AD. The levels of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in CSF were associated with the dementia stage in AD, and the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) levels, on the contrary, with stages preceding the development of dementia in AD.

Conclusion. sICAM-1 level in blood plasma, which is a marker of endothelial dysfunction, may be an indicator of the severity of the vascular neurodegenerative process in AD at the dementia stage. G-CSF in the CSF is associated with the dementia stage in AD, and IL-1RA — with the pre-dementia stage of AD, which determines the prospect of their further study as diagnostic markers.

Keywords: Alzheimer's disease; biomarkers; dementia; pre-dementia stages; soluble cell adhesion molecule (sICAM-1); granulocyte colony-stimulating factor; interleukin-1 receptor antagonist.

Contact: Ales Konstantinovich Minochkin; alesminochkin@gmail.com

For reference: Minochkin AK, Lobzin VYu, Suchentseva NN, et al. New potential biomarkers of Alzheimer's disease: markers of endothelial dysfunction and neuroinflammation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-35-42

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, приводящее к деменции. Определяющее значение для пациентов с БА имеет ранняя диагностика, делающая возможным своевременное назначение медикаментозной терапии, уменьшение выраженности инвалидизации и повышение качества жизни таких больных. Поиск информативных биомаркеров — первостепенная задача для понимания патогенеза заболевания. Биомаркер — это «определенная характеристика, которая может быть точно измерена и является индикатором нормальных биологических процессов, патологических процессов или индикатором реакции на воздействие либо вмешательство» [1]. Однако это определение охватывает широкий спектр характеристик, которые могут быть получены из молекулярных, гистологических, рентгенологических, физиологических и психологических источников [2]. Учитывая различную специфичность существующих биомаркеров в отношении БА, экспертами Национального института проблем старения / Альцгеймеровской ассоциации при Национальном институте здоровья США (National Institute on Aging / Alzheimer's Association at National Institutes of Health USA, NIA) предложено разделять их на две категории: 1) биомаркеры, отражающие амилоидоз, — снижение уровня бета-амилоида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и отложение амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандами амилоидного белка; 2) биомаркеры, отражающие нейрональную дегенерацию, — повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных областях по данным ПЭТ с глюкозой, атрофия височной коры (средней, базальной и латеральной) и теменной коры (медиальной и латеральной) по данным магнитно-резонансной томографии [3]. Кроме того, разрабатываются маркеры, отражающие и другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, такие как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс, нейровоспаление (цитокины) [4].

Экспертами NIA определены три стадии заболевания (бессимптомная доклиническая, преддементная и деменция) и предложены новые критерии их установления как для клинической практики, так и для научных исследований с использованием биомаркеров [3]. На бессимптом-

ной доклинической стадии использование биомаркеров является основополагающим для понимания патофизиологических изменений у лиц либо с полным отсутствием симптоматики, либо с ее крайне незначительной выраженностью [5]. Преддементная стадия БА, по сути, аналогична амнестическому варианту синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН). Критерии диагностики УКН как преддементной стадии БА разработаны в двух вариантах — с использованием только клинических признаков и с дополнительным определением биомаркеров (маркеры бета-амилоидоза и нейродегенерации) [4]. Стадию деменции при БА было предложено классифицировать на: 1) вероятную деменцию при БА; 2) возможную деменцию при БА; 3) вероятную или возможную деменцию при БА с биомаркерами патологического процесса. Первые две формы предложены к использованию в клинической практике, последнюю же предполагалось использовать в исследовательских целях [6].

Лабораторные биомаркеры могут усовершенствовать, а возможно, и кардинально изменить диагностику дементных и додементных стадий БА, однако в настоящий момент проблемы, связанные с чувствительностью, доступностью и валидацией данных методов, остаются нерешенными. Следует отметить, что перспективные направления лекарственной терапии БА базируются на ранней диагностике заболевания, что обуславливает необходимость поиска новых клинко-лабораторных маркеров на различных стадиях нейродегенеративного процесса.

В настоящее время уровни фрагментов бета-амилоида, фосфорилированного и общего тау-белка в ЦСЖ являются наиболее широко изученными биомаркерами, используемыми в диагностике БА [7, 8], однако точность их определения значительно варьирует в зависимости от исследовательских центров [9]. Кроме того, инвазивность люмбальной пункции дополнительно затрудняет выполнение исследования у пожилых пациентов на доклинических стадиях. Доступность и малоинвазивность исследования крови для определения биомаркеров отвечают необходимым требованиям ранней диагностики и широкомасштабного скрининга. На настоящий момент проведены многочисленные исследования биомаркеров в сыворотке крови, однако валидация полученных результатов остается нерешенной проблемой и не позволяет использовать подобные методы в клинической практике [10–12]. Отчасти это объ-

ясняется укоренившимся представлением о том, что головной мозг отграничен от кровотока гематоэнцефалическим барьером. При БА повреждение гематоэнцефалического барьера и цереброваскулярная дисфункция способствуют развитию глиальной и нейрональной дисфункции и ухудшению когнитивных функций [13, 14]. Однако за последние десятилетия возникли новые представления о сложном взаимодействии головного мозга с иммунной системой. В частности, показано, что секретируемые в головном мозге белки участвуют в регуляции различных физиологических процессов в организме человека [15]. При БА накопление амилоида, формирование бляшек и дальнейшая нейродегенерация сопровождаются усилением местной стимуляции иммунного ответа [16], и в экспериментальных исследованиях появляется все больше доказательств рекрутирования периферических иммунных клеток в паренхиму мозга из кровотока и модулирования ими патологических процессов [13]. Также сообщается об аномальных уровнях цитокинов и факторов роста в мозговой паренхиме, ЦСЖ и плазме крови у пациентов с БА на различных стадиях заболевания [17].

При нейродегенеративных заболеваниях воспалительные процессы в головном мозге могут как вызывать и усугублять нейродегенерацию, так и выполнять нейропротекторную функцию. В отличие от острой воспалительной реакции, направленной на локализацию и элиминацию повреждающего агента с последующим восстановлением тканевого гомеостаза, хроническое неразрешающееся воспаление может привести к деструкции ткани из-за дефекта регуляции воспалительного ответа или в результате неадекватной реакции иммунной системы [18]. В процессе развития хронического воспаления при БА принимают участие микроглия, астроциты, система комплемента и различные медиаторы, включая цитокины и хемокины [19–21].

В ряде исследований было показано, что активированная микроглия участвует в процессе фагоцитоза бета-амилоида, однако по мере расширения и прогрессирования патологического процесса она постепенно утрачивает способность его обеспечивать [22, 23]. На ранних стадиях развития БА усиление иммунного ответа приводит к улучшению клиренса бета-амилоида [24], однако длительная активация приводит к снижению способности микроглии обеспечивать связывание и фагоцитоз бета-амилоида, что в свою очередь приводит к уменьшению эффективности расщепления амилоидных бляшек [25, 26]. Это способствует накоплению бета-амилоида вследствие нарушения его клиренса, в то же время микроглия продолжает продуцировать провоспалительные цитокины, оказывающие негативное воздействие на нейроны [27–29].

Целью проведенного нами исследования была, в первую очередь, попытка выявить лабораторные биомаркеры БА, которые могли бы быть перспективны для исследования в качестве диагностических маркеров заболевания на разных стадиях. Согласно современным представлениям, патогенез БА является совокупностью сложных, многоуровневых и взаимосвязанных процессов, и мы предполагаем, что их наличие и прогрессирование, возможно, имеют индикацию в виде изменений концентрации цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов цитокинов, факторов роста, аполипептидов, молекул

клеточной адгезии и белков системы комплемента в плазме крови и ЦСЖ пациентов с различной выраженностью когнитивных нарушений (КН). Поэтому задачей исследования стало выявление возможных корреляционных связей между концентрациями биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ пациентов и результатами нейропсихологических тестов, а также значимые различия в концентрациях биомаркеров у пациентов с разной тяжестью когнитивного дефицита.

Пациенты и методы. В исследуемую группу вошли 52 пациента с БА, диагностированной по критериям, разработанным экспертами NIA [4–6], — 39 женщин (64–80 лет) и 13 мужчин (58–79 лет). Верификация нозологического диагноза была проведена при помощи ПЭТ с F^{18} -дезоксиглюкозой, которая была выполнена всем пациентам с использованием сканера BIOGRAPH mCT (Siemens, Германия) на базе СПб ГБУЗ «Городская больница №40». Полученные при исследовании всей группы результаты включали в себя характерные признаки БА (снижение метаболизма F^{18} -дезоксиглюкозы в височных областях) и интерпретировались нами как нейровизуализационный биомаркер нейродегенерации согласно критериям NIA. Пациенты исследуемой группы удовлетворяли клиническим критериям NIA для преддементной стадии БА либо для вероятной деменции при БА (общие клинические критерии деменции и наличие дополнительных признаков).

Люмбальная пункция с исследованием ЦСЖ выполнена 24 пациентам (16 женщин в возрасте 66–75 лет и 8 мужчин в возрасте 63,5–77,5 года). Методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы FlexMap в плазме крови 52 пациентов (выборка 1) и ЦСЖ 24 пациентов (выборка 2) была измерена концентрация 90 потенциальных биомаркеров: цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов цитокинов, факторов роста, аполипептидов, маркеров нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний (EGF, Angiopoietin-2, G-CSF, BMP-9, Endoglin, Endothelin-1, Leptin, FGF-1, Follistatin, IL-8, HGF, EGF, PLGF, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, FGF-2, ApoAI, ApoCIII, ApoE, ApoAII, ApoCII, ADAMTS13, D-dimer, GDF-15, MPO, P-selectin, SAA, EGF-1, FGF-2, Eotaxin, TGF- α , Flt-3L, GM-CSF, Fractalkine, IFN- α 2, IFN- γ , GRO, IL-10, MCP-3, IL-12p40, MDC, IL-12p70, IL-13, IL-15, sCD40L, IL-17A, IL-1RA, IL-1 α , IL-9, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-4, TNF- α , TNF- β , α 2-macroglobulin, Complement C3, Complement C4, Complement Factor H, CRP, α 1-antitrypsin, PEDF, SAP, sICAM-1, PDGF-AA, PDGF-AB, BB, sNCAM-1, sVCAM-1, sCD30, sEGFR, sgp130, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-2R α , sIL-4R, sIL-6R, sRAGE, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3).

Всем 52 пациентам, участвовавшим в исследовании, проведено нейропсихологическое исследование, включающее в себя Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [30], Батарее тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) [31], Монреальский тест для оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) [29], Тест рисования часов, Тест прокладывания маршрута [Trail Making Test (часть A), TMT(A)], адаптированный для пожилых пациентов [32], Тест на свободное и ас-

социированное селективное распознавание слов с процедурой избирательного напоминания (Freeand Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR) [33]. Выбор нейропсихологических тестов был обусловлен широким охватом различных модальностей и тяжести КН. К примеру, MMSE и MoCA-тест оценивают широкий спектр КН и более чувствительны к дементным стадиям. Тест рисования часов позволяет оценить преимущественно зрительно-пространственные и управляющие функции. Тест прокладывания маршрута оценивает нейродинамические характеристики когнитивной деятельности, внимание, скорость мыслительных процессов, зрительно-моторную координацию, а также регуляторные (управляющие) функции. Тест на свободное и опосредованное заучивание слов с процедурой избирательного напоминания (FCSRT-IR) является одним из самых современных методов диагностики первичных нарушений памяти и обладает высокой чувствительностью в диагностике додементной стадии БА. Методика предложена для определения нарушений памяти, в том числе амнестического синдрома гиппокампального типа.

Статистическая обработка результатов. Для замены пропущенных значений использовали алгоритм машинного обучения CART (Classification and Regression Trees) [34]. Нормальность распределения проверена критерием Шапиро–Уилка. Оценка различий между выборками определена с помощью критерия Манна–Уитни. Для построения корреляционной матрицы использован коэффициент корреляции Спирмена. Для разделения пациентов на группы использован алгоритм иерархической кластеризации методом Уорда [35]. Для статистической обработки и реализации методов машинного обучения использовали язык программирования R (версия 3.6.1) и язык программирования Python (версия 3.7).

Иерархическая кластеризация по клиническим данным ($n=24$ и $n=52$). Для оценки взаимосвязи между показателями нейропсихологических тестов и биомаркерами крови и ЦСЖ использована иерархическая кластеризация с учетом следующих нейропсихологических тестов: TMT(A), FAB, Тест рисования часов, MoCA, MMSE, свободное и селективное распознавание (FCSRT-IR).

Кластерный анализ предназначен для решения задачи классификации данных. Метод предполагает выявление групп внутри заданной выборки таким образом, что данные в выборке группируются в n -мерном пространстве (в зависимости от количества признаков), образуя кластеры. Кластеризация позволяет сгруппировать объекты вида матрицы n (объекты) на p (признаки) в несколько кластеров на основании вычисленной дистанции между объектами, позволяя найти гомогенные группы. Использование данного аналитического метода обусловлено, во-первых, тем, что установление взаимосвязи между двумя признаками (результатом нейропсихологического теста с показателем концентрации биомаркера) в исследу-

емой жидкости не учитывает остальных признаков объекта (других тестов, других биомаркеров), т. е. искомый фактор принципиально многокомпонентен, и при сравнении отдельных компонентов искомое эмерджентное свойство пропадает. Во-вторых, возможно выдвинуть гипотезу о том, что тяжесть заболевания и выраженность КН могут проявляться в изменении концентрации биомаркеров в крови и/или ЦСЖ. Иерархическая кластеризация позволяет найти специфические группы пациентов в выборке и после этого исследовать межгрупповые различия, выявить скрытые взаимосвязи и идентифицировать пациентов с более выраженным когнитивным дефицитом.

Таким образом, распределение пациентов методом кластерного анализа по показателям нейропсихологических тестов позволило нам сформировать две группы (см. таблицу), отражающие степень тяжести когнитивной дисфункции в 7-мерном пространстве, где пациенты 1-й группы имели более выраженную тяжесть КН, чем пациенты 2-й группы.

В результате кластерного анализа выборки 1 были выявлены две группы: 1-я группа – 19 человек (14 женщин и 5 мужчин, средний возраст – 72 года), 2-я группа – 33 человека (25 женщин и 8 мужчин, средний возраст – 70,7 года; рис. 1, а).

В результате кластерного анализа выборки 2 выявлены две группы: 1-я группа – 7 человек (5 женщин и 2 мужчины, средний возраст – 67 лет); 2-я группа – 11 человек (8 женщин и 4 мужчины, средний возраст – 70 лет; рис. 1, б).

Все пациенты 1-й группы кластеризации выборки 2 ($n=24$) вошли в 1-ю группу кластеризации выборки 1 ($n=52$), а пациенты 2-й группы выборки 2 – во 2-ю группу выборки 1. Пациенты 1-й группы кластеризации в обеих выборках имели более выраженную когнитивный дефицит, чем пациенты 2-й группы.

Результаты. В корреляционной матрице с уровнем значимости $p \leq 0,01$ уровни трансформирующего фактора роста 15 (GDF-15), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), интерферона γ (IFN- γ) имели наиболее сильную негативную корреляцию с FAB, а растворимая молекула клеточной адгезии (sICAM-1) – не только с FAB, но и с MMSE и MoCA (рис. 2).

Распределение пациентов методом кластерного анализа по результатам нейропсихологического тестирования
Distribution of patients based on the results of neuropsychological assessment using cluster analysis

Количественные показатели нейропсихологического тестирования	1-я группа	2-я группа
TMT(A)	Выше	Ниже
FAB	Ниже	Выше
Тест рисования часов	Скорее ниже	Скорее выше
MoCA	Ниже	Выше
MMSE	Ниже	Выше
Свободное распознавание FCSRT-IR	Скорее ниже	Скорее выше
Селективное распознавание FCSRT-IR	Скорее ниже	Скорее выше

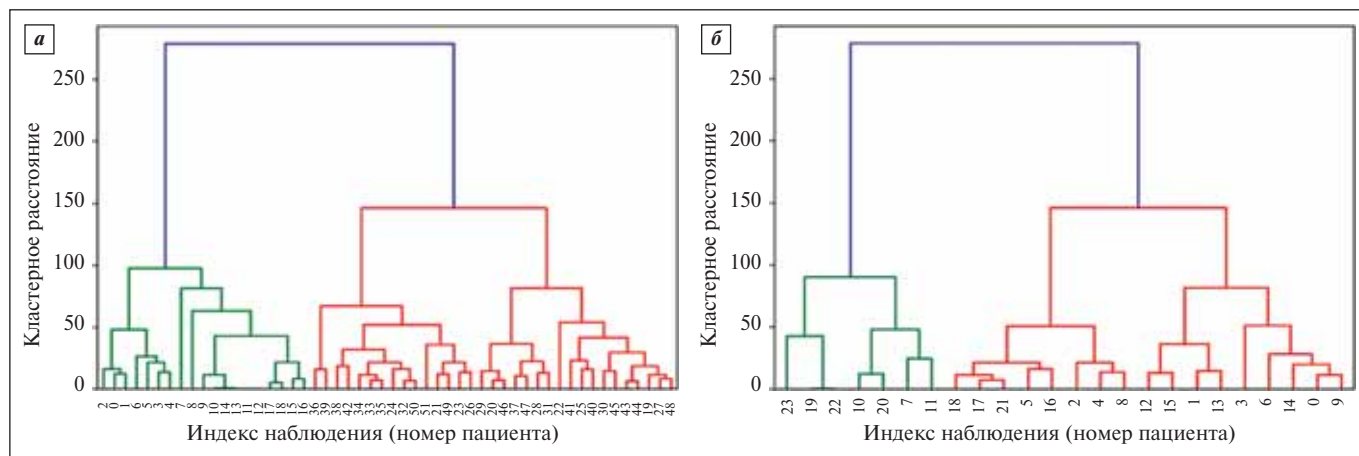


Рис. 1. Дендрограммы кластеризации: а – выборка 1 (n=52; поиск биомаркеров в крови); б – выборка 2 (n=24; поиск биомаркеров в ЦСЖ)¹

Fig. 1. Clustering dendrograms: а – sample 1 (n=52; exploration of biomarkers in blood); б – sample 2 (n=24; exploration of biomarkers in CSF)

В корреляционной матрице с уровнем значимости $p \leq 0,01$ выявлена сильная негативная корреляция между фактором G-CSF и FAB с MMSE, а также негативная корреляция средней силы между IL-1RA и FCSRT-IR (рис. 3).

Оценивая корреляционную матрицу с $p \leq 0,01$ (см. рис. 3), мы наблюдаем, что все четыре биомаркера (GDF-15, G-CSF, IFN- γ , sICAM-1) имеют негативную корреляционную связь с FAB. Что касается оценки корреляций, меньший балл по FAB отражает более выраженные нарушения нейродинамических и управляющих функций.

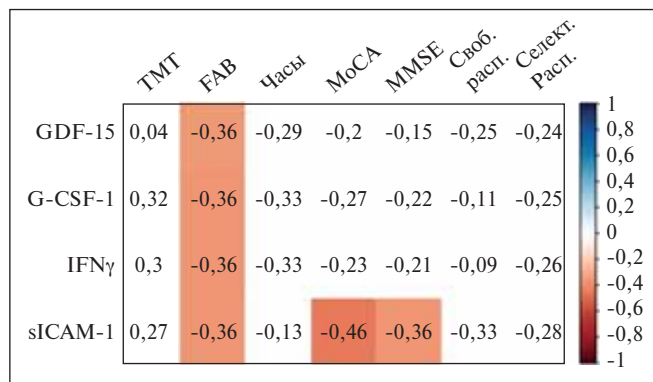


Рис. 2. Корреляционная матрица, отражающая взаимосвязи между результатами нейропсихологических тестов и уровнями биомаркеров в плазме крови при уровне значимости $p \leq 0,01$

Здесь и на рис. 3: Часы – Тест рисования часов;

Своб. расп. – свободное распознавание FCSRT-IR;

Селект. расп. – селективное распознавание FCSRT-IR

Fig. 2. Correlation matrix showing the relationship between the results of neuropsychological tests and the levels of biomarkers in blood plasma at a significance level of $p \leq 0,01$

Обсуждение. GDF-15 – это цитокин, вырабатываемый в результате ответа на воспалительный процесс и различные стрессовые факторы, включающие в себя структурные повреждения различных органов и тканей, а также ассоциированный с нормальными возрастными изменениями [36]. Результаты ранее проведенных исследований показали, что GDF-15 принимает участие в механизмах клиренса бета-амилоида клетками микроглии, может быть связан с нейродегенерацией и влияет на риск нейродегенеративных заболеваний [37]. Также сообщалось о том, что GDF-15 является потенциально многообещающим диагностическим маркером и терапевтической мишенью в рамках дальнейших исследований БА [38]. Один из провоспалительных цитокинов, IFN- γ , вырабатывается микроглией в ответ на оксидативный стресс, возникающий в результате окислительно-восстановительного дисбаланса, вызванного избыточным производством активных форм кислорода и оксида азота, а производство активных форм кислорода модулируется в том числе и в результате секреции и клиренса бета-амилоида [39]. Следовательно, нейровоспаление и окислительно-восстановительный дисбаланс усиливаются путем

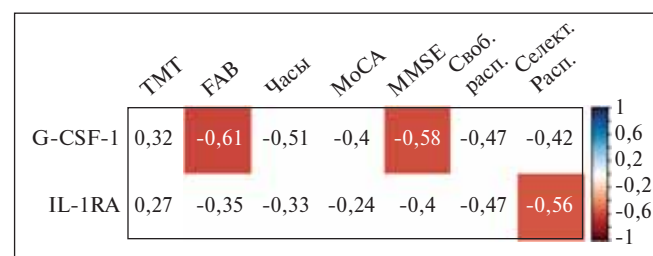


Рис. 3. Корреляционная матрица, отражающая взаимосвязи между результатами нейропсихологических тестов и уровнями биомаркеров в ЦСЖ при уровне значимости $p \leq 0,01$

Fig. 3. Correlation matrix showing the relationship between the results of neuropsychological tests and the levels of biomarkers in the CSF at a significance level of $p \leq 0,01$

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

выработки микроглией провоспалительных цитокинов, тем самым усугубляя нейродегенерацию. Рассматривая выявленные связи GDF-15 и IFN- γ в контексте нашей работы, можно предположить полезность оценки их периферического плазменного уровня в качестве маркера нейродинамических и регуляторных нарушений у пациентов с БА.

Наиболее перспективным биомаркером в плазме крови для оценки тяжести БА с уровнем значимости $p \leq 0,01$, согласно нашим результатам, представляется sICAM-1, так как он имеет отрицательные корреляционные связи с наибольшим количеством нейропсихологических тестов, чувствительных к дементным стадиям (MoCA, MMSE, FAB). sICAM-1 является растворимой молекулой клеточной адгезии и, согласно проведенным ранее исследованиям, маркером эндотелиальной дисфункции, периферическая концентрация которого также была повышена у пожилых людей с сосудистыми КН [37]. Тесная связь цереброваскулярной патологии и нейродегенерации ранее уже была изучена; в частности, было установлено, что сосудисто-нейродегенеративные КН являются следствием взаимной потенциации цереброваскулярного и нейродегенеративного повреждения, каждое из которых вносит свой вклад в развитие и прогрессирование болезни. Сосудистые факторы риска ускоряют развитие нейродегенерации за счет модуляции амилоидогенеза, а нейродегенерация в свою очередь потенцирует прогрессирование церебральной гипоксии и ишемии [40]. Таким образом, интерпретируя полученные корреляционные связи sICAM-1 с нейропсихологическими тестами, можно предположить, что биомаркер отражает степень эндотелиальной дисфункции у пациентов не только с сосудистыми КН, но и с активным нейродегенеративным процессом на стадии деменции при БА.

Изменения уровней G-CSF при БА описаны в нескольких современных исследованиях. В частности, показано изменение уровней не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ, в том числе противовоспалительных цитокинов G-CSF и антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA). Наблюдалась отрицательная корреляция между прогрессированием заболевания и уровнями нескольких цитокинов, вклю-

чая исследованные нами G-CSF и IFN- γ . Таким образом, сообщалось о том, что изменения воспалительного профиля цитокинов ЦСЖ отражают соответствующие изменения в патофизиологии заболевания [41]. Также сообщалось о более высоких концентрациях на ранних стадиях БА интерлейкина 6 (IL-6) и G-CSF в ЦСЖ у носителей изоформы APOE4, которая ассоциирована с более высоким риском альцгеймеровской патологии, чем APOE2/3 [42]. IL-1RA является единственным известным эндогенным нейропротекторным цитокином, подавляющим провоспалительную активность IL-1 α/β [43]. Несмотря на то что IL-1RA ранее предлагался в качестве терапевтической мишени при нейродегенеративных заболеваниях из-за своей способности блокировать провоспалительные сигналы через рецептор IL-1, а исследование на животных моделях показывало протективный эффект при доставке его в гиппокамп [44], также была продемонстрирована функциональная значимость IL-1 в развивающемся мозге, когда на трансгенных животных моделях с избыточной экспрессией IL-1RA выявлялись атрофические изменения [45] и дефицит памяти [46]. С учетом такого опыта предыдущих исследователей, примечательна выявленная нами связь IL1-RA с FCSRT, который сам является клиническим диагностическим биомаркером БА на ранних стадиях и оценивает выраженность мнестических расстройств, а значит IL1-RA в ЦСЖ может рассматриваться в качестве диагностического биомаркера додементной стадии БА. G-CSF в нашей работе имел значимые корреляции со шкалами MMSE и FAB в корреляционной матрице с уровнем значимости $p \leq 0,01$ в ЦСЖ; таким образом, он также может быть рассмотрен как потенциальный диагностический биомаркер в ЦСЖ при БА на стадии деменции.

Заключение. В соответствии с целью нашего исследования мы определили, что уровень в плазме крови sICAM-1, являющегося маркером эндотелиальной дисфункции, может быть индикатором тяжести сосудисто-нейродегенеративного процесса при БА на стадии деменции. G-CSF в ЦСЖ был ассоциирован со стадией деменции при БА, а IL-1RA — с додементной стадией БА, что определяет перспективу их дальнейшего исследования в качестве диагностических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/ (accessed 22.09.2017).
2. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018 Feb;243(3):213–21. doi: 10.1177/1535370217750088
3. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257–62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280–92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
7. Molinuevo JL, Gisbert JD, Dubois B, et al. The AD-CSF-index discriminates Alzheimer's disease patients from healthy controls: a validation study. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(1):67–77. doi: 10.3233/JAD-130203

8. Bayer AJ. The role of biomarkers and imaging in the clinical diagnosis of dementia. *Age Ageing*. 2018;0:1-3. doi: 10.1093/ageing/afy004
9. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 22;3(3):CD010803. doi: 10.1002/14651858.CD010803.pub2
10. Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*. 2009 Oct;61(2):69-80. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2009.05.003. Epub 2009 May 21.
11. Bazenet C, Lovestone S. Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: much needed but tough to find. *Biomark Med*. 2012 Aug;6(4):441-54. doi: 10.2217/bmm.12.48
12. Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, et al; BALTAZAR study group. Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2018 Jul;14(7):858-68. doi: 10.1016/j.jalz.2018.01.004. Epub 2018 Feb 17.
13. Britschgi M, Wyss-Coray T. Systemic and acquired immune responses in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2007;82:205-33. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82011-3
14. Xiu MH, Lin CG, Tian L, et al. Increased IL-3 serum levels in chronic patients with schizophrenia: Associated with psychopathology. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):225-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.029. Epub 2015 Jul 16.
15. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol*. 2004 Jun;5(6):575-81. doi: 10.1038/ni1078
16. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med*. 2006 Sep;12(9):1005-15. doi: 10.1038/nm1484
17. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. *Front Cell Neurosci*. 2018 Mar 21;12:72. doi: 10.3389/fncel.2018.00072. Erratum in: *Front Cell Neurosci*. 2020 Feb 03;13:578.
18. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 May-Jun;21(3):383-421. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00124-x
19. Teixeira AL, Reis HJ, Coelho FM, et al. All-or-nothing type biphasic cytokine production of human lymphocytes after exposure to Alzheimer's beta-amyloid peptide. *Biol Psychiatry*. 2008 Nov 15;64(10):891-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.019. Epub 2008 Aug 30.
20. Tarkowski E, Andreasen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1200-5. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1200
21. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018 Sep 6;4:575-90. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014
22. Chee SEJ, Solito E. The Impact of Ageing on the CNS Immune Response in Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 2021 Sep 17;12:738511. doi: 10.3389/fimmu.2021.738511
23. Ogunmokun G, Dewanjee S, Chakraborty P, et al. The Potential Role of Cytokines and Growth Factors in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Cells*. 2021 Oct 18;10(10):2790. doi: 10.3390/cells10102790
24. Krabbe G, Halle A, Matyash V, et al. Functional impairment of microglia coincides with Beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology. *PLoS One*. 2013;8(4):e60921. doi: 10.1371/journal.pone.0060921. Epub 2013 Apr 8.
25. Michelucci A, Heurtaux T, Grandbarbe L, et al. Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta. *J Neuroimmunol*. 2009 May 29;210(1-2):3-12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.02.003. Epub 2009 Mar 9.
26. Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*. 2008 Aug 13;28(33):8354-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008
27. Qin C, Li Y, Wang K. Functional Mechanism of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Animal Models with Alzheimer's Disease: Inhibition of Neuroinflammation. *J Inflamm Res*. 2021 Sep 17;14:4761-75. doi: 10.2147/JIR.S327538
28. Angiulli F, Conti E, Zoia CP, et al. Blood-Based Biomarkers of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Central Role for Periphery? *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 24;11(9):1525. doi: 10.3390/diagnostics11091525
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
30. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621-6. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621
31. 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. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991.
32. Llinas-Regla J, Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, et al. The Trail Making Test. *Assessment*. 2017 Mar;24(2):183-96. doi: 10.1177/1073191115602552. Epub 2016 Jul 28.
33. Castilhos RM, Chaves ML. Free and Cued Selective Reminding Test sensitivity. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Nov 26;10:75. doi: 10.1016/j.dadm.2017.11.005
34. Burgette LF, Reiter JP. Multiple imputation for missing data via sequential regression trees. *Am J Epidemiol*. 2010 Nov 1;172(9):1070-6. doi: 10.1093/aje/kwq260. Epub 2010 Sep 14.
35. Müllner D. Modern hierarchical, agglomerative clustering algorithms. Computer science; 2011. Available from: <http://dblp.uni-trier.de/db/journals/corr/corr1109.html#abs-1109-2378>
36. Conte M, Ostan R, Fabbri C, et al. Human Aging and Longevity Are Characterized by High Levels of Mitokines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Apr 23;74(5):600-7. doi: 10.1093/gerona/gly153
37. Kim DH, Lee D, Lim H, et al. Effect of growth differentiation factor-15 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on amyloid beta levels in *in vitro* and *in vivo* models of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Oct 12;504(4):933-40. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.012. Epub 2018 Sep 14.
38. Wu PF, Zhang XH, Zhou P, et al. Growth Differentiation Factor 15 Is Associated With Alzheimer's Disease Risk. *Front Genet*. 2021 Aug 13;12:700371. doi: 10.3389/fgene.2021.700371
39. Wojsiat J, Zoltowska KM, Laskowska-Kaszub K, Wojda U. Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jan 31;2018:6435861. doi: 10.1155/2018/6435861
40. Лобзин ВЮ. Сосудисто-нейродегенеративные когнитивные нарушения (патогенез, клинические проявления, ранняя и дифференциальная диагностика): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. С. 33. [Lobzin VYu. *Sosudisto-neyrodegenerativnyye kognitivnyye narusheniya (patogenez, klinicheskkiye proyavleniya, rannyyaya i differentsial'naya diagnostika)*: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Vascular-neurodegenerative cognitive disorders (pathogenesis, clinical manifestations, early and differential diagnosis): Abstract of the thesis. diss. ... doc. med. sci.]. St. Petersburg; 2016. P. 33 (In Russ.)].
41. Taipa R, das Neves SP, Sousa AL, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the CSF of patients with Alzheimer's disease and their correlation with cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2019 Apr;76:125-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.019. Epub 2019 Jan 7.
42. Motta C, Finardi A, Toniolo S, et al. Protective Role of Cerebrospinal Fluid

Inflammatory Cytokines in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease Carrying Apolipoprotein E4 Genotype. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(2):681-9. doi: 10.3233/JAD-191250

43. Musella A, Freseghna D, Rizzo FR, et al. 'Prototypical' proinflammatory cytokine (IL-1) in multiple sclerosis: role in pathogenesis and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Jan;24(1):37-46.

doi: 10.1080/14728222.2020.1709823.
Epub 2020 Jan 3.

44. Clausen BH, Lambertsen KL, Dagaes-Hansen F, et al. Cell therapy centered on IL-1Ra is neuroprotective in experimental stroke. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):775-91. doi: 10.1007/s00401-016-1541-5. Epub 2016 Feb 9.

45. Oprica M, Hjorth E, Spulber S, et al. Studies on brain volume, Alzheimer-related

proteins and cytokines in mice with chronic overexpression of IL-1 receptor antagonist. *J Cell Mol Med.* 2007 Jul-Aug;11(4):810-25. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00074.x

46. Spulber S, Mateos L, Oprica M, et al. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain. *J Neuroimmunol.* 2009 Mar 31;208(1-2):46-53. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.01.010. Epub 2009 Feb 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.12.2021/12.02.2022/17.02.2022

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.

Миночкин А.К. <https://orcid.org/0000-0002-1190-0886>
Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>
Сушенцева Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5100-5229>
Попов О.С. <https://orcid.org/0000-0003-1778-0165>
Апалько С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>
Щербак С.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>

Влияние гиповитаминоза D на характеристики хронической головной боли напряжения у женщин

Колоскова А.А.^{1,2}, Воробьева О.В.¹

¹Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ГБУЗ НО «Городская больница №24 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

¹Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ²Россия, 603053, Нижний Новгород, ул. Героя Васильева, 52

Отмечена связь гиповитаминоза D с распространенностью и тяжестью различных болевых состояний. Влияние уровня витамина D на хроническую головную боль напряжения (ХГБН) практически не изучено.

Цель исследования — изучение влияния сывороточного уровня витамина D на клинические характеристики ХГБН.

Пациенты и методы. В исследование были включены женщины с ХГБН ($n=161$). Оценивались частота (ЧГБ), длительность (ДГБ) и интенсивность (ИГБ) головной боли, наличие хронической распространенной боли (РБ) и количество ее зон, выраженность тревоги и депрессии, индекс качества сна. Уровень витамина D измерялся по содержанию 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D].

Результаты и обсуждение. Низкий уровень 25(ОН)D оказался связан с ростом ЧГБ, ДГБ и частоты встречаемости РБ. По каждому из перечисленных параметров значения при дефиците витамина D были выше, чем при его недостаточности или нормальных значениях ($p<0,001$). Уровень 25(ОН)D обратно коррелировал с ЧГБ ($r_s=-0,49$), ДГБ ($r_s=-0,51$; $p<0,05$). Дефицит витамина D повышал риск наличия РБ: по сравнению с недостаточностью относительный риск (ОР) составил 2,12 (95% ДИ 1,39–3,21), с нормой — 3,67 (95% ДИ 1,71–7,88). При недостаточности и нормальных концентрациях витамина D значения по перечисленным параметрам не различались. Другие нарушения не зависели от уровня 25(ОН)D.

Заключение. Гиповитаминоз D у женщин с ХГБН способствует большей тяжести заболевания. Клиническую значимость имеет дефицит витамина D, который жестко связан с ростом характеристик боли.

Ключевые слова: гиповитаминоз D; 25(ОН)D; хроническая головная боль напряжения; распространенная боль; женщины.

Контакты: Алла Анатольевна Колоскова; a.a.koloskova@yandex.ru

Для ссылки: Колоскова АА, Воробьева ОВ. Влияние гиповитаминоза D на характеристики хронической головной боли напряжения у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-43-48

Effect of hypovitaminosis D on the characteristics of chronic tension-type headache in women

Koloskova A.A.^{1,2}, Vorobyeva O.V.¹

¹Department of Nervous System Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²City Hospital №24 of the Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

¹86, Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia; ²52, Geroya Vasilieva St., Nizhny Novgorod 603053, Russia

There is a growing body of evidence linking hypovitaminosis D with the prevalence and severity of various pain conditions. The effect of vitamin D levels on chronic tension type headache (CTTH) is almost unexplored.

Objective: to investigate the effect of serum vitamin D levels on the clinical characteristics of CTTH.

Patients and methods. The study enrolled women with CTTH ($n=161$). Headache frequency (HF), headache duration (HD), headache intensity (HI), presence of chronic widespread pain (WP) and the number of its zones, severity of anxiety and depression, and sleep quality index were evaluated. The vitamin D level was assessed by the concentration of 25-hydroxyvitamin D [25(ОН)D].

Results and discussion. Low 25(ОН)D-level was associated with an increase in HF, HD and the prevalence of WP. For each of the listed parameters, the values in vitamin D deficiency were higher than in its insufficiency or normal ranges ($p<0,001$). 25(ОН)D-level was inversely correlated with HF ($r_s=-0,49$), HD ($r_s=-0,51$; $p<0,05$). Vitamin D-deficiency increased the risk of WP: compared to its insufficiency relative risk (RR) was 2.12 (95% CI 1.39–3.21), to the normal ranges — 3.67 (95% CI 1.71–7.88). In case of insufficiency and normal level of vitamin D, the values for the listed parameters did not differ. Other characteristics did not depend on 25(ОН)D-level.

Conclusion. In women with CTTH hypovitaminosis D contributes to the greater disease severity. Vitamin D deficiency, which is strongly associated with an increase in pain characteristics, has great clinical significance.

Keywords: hypovitaminosis D; 25(ОН)D; chronic tension-type headache; widespread pain; women.

Contact: Alla Anatolyevna Koloskova; a.a.koloskova@yandex.ru

For reference: Koloskova AA, Vorobyeva OV. Effect of hypovitaminosis D on the characteristics of chronic tension-type headache in women. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-43-48

Головная боль напряжения (ГБН) — одно из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний: распространенность данной цефалгии в мире составляет 42%, в России — 31% [1, 2]. Хроническая ГБН (ХГБН) имеет относительно невысокую частоту встречаемости — 0,5–4,8% [3–5]. Однако известно, что хроническая головная боль (ГБ) оказывает значительное влияние на социальную и бытовую активность пациентов и является одной из 10 ведущих причин нетрудоспособности [6]. При этом среди всех цефалгий именно на ХГБН приходится наибольшее социально-экономическое бремя болезни [7].

В современных научных публикациях все чаще поднимается вопрос о влиянии низкого уровня витамина D на состояния хронической боли. Этому способствует чрезвычайно высокая распространенность гиповитаминоза D, составляющая во многих странах, в том числе в России, примерно 80% [8, 9]. Кроме того, в последние десятилетия было обнаружено много эффектов витамина D, предполагающих его возможное участие в механизмах хронической боли [10]. Была показана значимость гиповитаминоза D для некоторых форм цефалгии [11, 12]. При этом ХГБН были посвящены только единичные исследования, оценивавшие влияние уровня витамина D лишь на избирательные нарушения [13, 14].

Целью настоящего исследования было изучение влияния сывороточного уровня витамина D на клинические характеристики ХГБН. Было выдвинуто предположение о зависимости тяжести заболевания от концентрации витамина D. Задачи исследования включали сравнительный анализ у пациентов с разным уровнем витамина D: 1) клинических проявлений ХГБН, 2) представленности или выраженности коморбидных нарушений: хронической распространенной боли (РБ), тревожно-депрессивных расстройств, нарушений качества сна.

Пациенты и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (№07-18 от 11.07.2018). Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследование было выполнено в амбулаторной клинике Городской больницы №24 Автозаводского района Нижнего Новгорода.

В исследование были включены женщины (n=161) в возрасте от 18 до 65 лет, у которых была диагностирована ХГБН в соответствии с критериями Международной классификации головных болей (МКГБ-3β, 2013) [15].

Пациентки не включались в исследование при наличии следующих состояний: 1) другие виды цефалгии (в том числе абוזусная ГБ), определяемые по критериям МКГБ-3β [15]; 2) беременность или лактация; 3) прием добавок витамина D в течение последних 4 нед; 4) прием препаратов для профилактики хронической боли или снотворных. Другие *критерии не включения*: текущее органическое неврологическое заболевание, в том числе боль, связанная с компрессией невралных структур; соматические заболевания (острое или хроническое в стадии обострения либо декомпенсации), включая специфическую мышечно-скелетную боль; первичное психическое заболевание за исключением тревожно-депрессивных расстройств с уровнем депрессии <30 баллов по Шкале Бека [16].

Все пациентки проходили неврологический осмотр, клиническое обследование и измерение уровня витамина D.

Клиническое обследование включало оценку параметров ГБ и коморбидных нарушений: хронической РБ, тревоги, депрессии, нарушений качества сна.

Для регистрации цефалгии и ее клинических особенностей использовался дневник ГБ [17]. В качестве основных параметров оценивались: частота ГБ (ЧГБ; дней ГБ в месяц); длительность ГБ (ДГБ; часов ГБ в день); интенсивность ГБ (ИГБ) по 11-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли. Дополнительно учитывалось наличие ежедневной ГБ, т. е. цефалгии 30 дней в месяц.

Для оценки наличия и количества зон хронической РБ использовался болевой индекс (БИ) [18]. Боль считалась хронической, если синдром присутствовал в течение последних 3 мес или более. Общий балл от 0 до 2 расценивался как отсутствие РБ, от 3 до 19 — как ее наличие [18, 19]. Выраженность тревоги оценивалась по Опроснику тревоги Бека [16], выраженность депрессии — по Опроснику депрессии Бека [20], нарушения качества сна — по Питтсбургскому индексу качества сна [21].

Уровень витамина D измерялся по сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D] с использованием хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах системы ARCHITECT 25-ОН Vitamin D (Abbott Laboratories, США). Результаты интерпретировались согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых» [22]. При концентрации 25(ОН)D в интервале 30,0–150,0 нг/мл уровень витамина D считался нормальным (перерасчет концентрации 25(ОН)D: нг/мл * 2,496 => нмоль/л). Содержание 25(ОН)D <30 нг/мл расценивалось как гиповитаминоз: 20,0–29,9 нг/мл — как недостаточность витамина D, <20,0 нг/мл — как дефицит витамина D.

Общая выборка пациенток в соответствии с уровнем 25(ОН)D была разделена на три группы: группа А — дефицит витамина, группа В — недостаточность, группа С — норма. В группах А, В и С проводился сравнительный анализ выраженности или представленности оцениваемых нарушений.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием пакета лицензионных программ Statistica 10.0.1011.0 (StatSoft Inc., США). Большинство совокупностей не подчинялось закону нормального распределения ($p < 0,05$). Описательная статистика включала медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили] или абсолютную и относительную частоту встречаемости признака. Для сравнения количественных данных использовались Н-критерий Краскела–Уоллиса и U-критерий Манна–Уитни, для качественных — критерий χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. Корреляции оценивались по коэффициентам Спирмена (r_s). Для бинарных признаков рассчитывался относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Все р-значения были двусторонними, и $p < 0,05$ было установлено как статистически значимое во всех случаях, кроме множественных сравнений. При апостериорных сравнениях в трех группах применялась поправка Бонферрони с уровнем значимости $p < 0,017$.

Результаты. Социально-демографические характеристики 161 пациентки с ХГБН представлены в табл. 1. Выборка исследуемых состояла из женщин трудоспособного возраста, 2/3 из них имели профессиональное образование. Медиана длительности ХГБН составила 5 лет. У пациенток отмечался довольно высокий уровень ЧГБ — 26 дней в месяц,

при этом 37 (23%) женщин имели ежедневную ГБ. Выраженность, или представленность, коморбидных нарушений у исследуемых женщин также была высокой. РБ присутствовала у 58 (36%) пациенток, т. е. у каждой третьей. Уровень тревоги составлял 38 баллов. Выраженность депрессии в общей выборке была равна 17 баллов, при этом депрессивные симптомы отсутствовали (0–9 баллов) только у 22 (14%) женщин. Индекс качества сна составлял 10 баллов.

Медиана уровня 25(ОН)D в общей выборке была равна 24,0 нг/мл, что расценивалось как недостаточность витамина D.

У женщин с низким уровнем витамина D приступы ГБ были более частыми и длительными, оба $p(H)_{A-B-C} < 0,001$ (табл. 2). Уровень 25(ОН)D обратно коррелировал с ЧГБ ($r_S = -0,49$; $p < 0,001$; $n = 161$) и ДГБ ($r_S = -0,51$; $p < 0,001$; $n = 161$). Значимым было влияние дефицита витамина D: как ЧГБ, так и ДГБ были выше в группе А, чем в группах В и С, и не различались в группах В и С, $p(U)_{A-B} < 0,017$, $p(U)_{A-C} < 0,017$,

$p(U)_{B-C} > 0,017$ (рис. 1, 2). Кроме того, дефицит витамина D увеличивал риск наличия ежедневной ГБ: по сравнению с недостаточностью ОР 1,86 (95% ДИ 1,04–3,34), с нормой – ОР 3,31 (95% ДИ 1,22–8,94). ИГБ не зависела от уровня витамина D: балл ВАШ был одинаковым в группах А, В и С, $p(H)_{A-B-C} = 0,840$, и не коррелировал с уровнем 25(ОН)D ($r_S = -0,02$; $p = 0,843$; $n = 161$).

Встречаемость РБ зависела от уровня 25(ОН)D: количество пациенток с болью было больше при низком уровне витамина D против высокого $p(\chi^2)_{A-B-C} < 0,001$. Значимо более высокую частоту встречаемости РБ дифференцировал статус дефицита витамина, а при недостаточности и норме витамина D количество пациенток с этой болью было сопоставимым, $p(\chi^2)_{A-B} < 0,017$, $p(\chi^2)_{A-C} < 0,017$, $p(\chi^2)_{B-C} > 0,017$ (рис. 3; см. табл. 2). Дефицит витамина D увеличивал риск наличия РБ: по сравнению с недостаточностью ОР 2,12 (95% ДИ 1,39–3,21), с нормой – ОР 3,67 (95% ДИ 1,71–7,88), с уровнем 25(ОН)D $> 20,0$ нг/мл (т. е. недостаточности и нормы совместно) – ОР 2,50 (95% ДИ 1,66–3,62). Это также проявлялось ростом риска наличия РБ при гиповитаминозе по сравнению с нормальными значениями витамина D: ОР 2,50 (95% ДИ 1,17–5,33). Влияния уровня 25(ОН)D на количество зон РБ не наблюдалось: балл БИ не различался в группах А, В и С, $p(H)_{A-B-C} = 0,120$, и не коррелировал с уровнем 25(ОН)D ($r_S = -0,07$; $p = 0,607$; $n = 58$).

При оценке ассоциации ежедневной ГБ с наличием РБ были обнаружены двунаправленные взаимоотношения этих нарушений. Наличие ежедневной ГБ повышало риск идентификации РБ, ОР 2,20 (95% ДИ 1,51–3,21), и наоборот, ОР 2,92 (95% ДИ 1,63–5,22).

Выраженность депрессии, тревоги и качество сна не зависели от уровня витамина D. По каждому из этих параметров в группах А, В и С значения не различались, все $p(H)_{A-B-C} > 0,05$ (см. табл. 2). Уровень 25(ОН)D не коррелировал с баллом депрессии ($r_S = -0,11$; $p = 0,159$; $n = 161$), тревоги ($r_S = 0,01$; $p = 0,869$; $n = 161$) и индексом качества сна ($r_S = -0,07$; $p = 0,348$; $n = 161$).

Связи уровня витамина D с возрастом пациенток в настоящем исследовании не наблюдалось.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики женщин с ХГБН ($n = 161$)

Table 1. Socio-demographic characteristics of women with СТН ($n = 161$)

Параметр	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,0 [35,0; 45,0]
Образование, n (%):	
высшее профессиональное	12 (7)
среднее профессиональное	92 (57)
основное общее	57 (35)
Занятость, n (%):	
работающие	78 (48)
неработающие	83 (52)
Семейное положение, n (%):	
замужем	110 (68)
не замужем	51 (32)

Таблица 2. Оцениваемые нарушения в группах сравнения

Table 2. Assessed disorders in comparison groups

Параметр	P_{A-B-C}	Группа А ($n = 49$)	Группа В ($n = 76$)	Группа С ($n = 36$)
25(ОН)D, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	$< 0,001^*$	13,8 [10,2; 16,3]	24,7 [22,8; 26,7]	32,1 [31,0; 33,9]
ЧГБ, дней в месяц, Ме [25-й; 75-й перцентили]	$< 0,001^*$	28,0 [26,0; 30,0]	24,0 [23,0; 28,0]	23,0 [22,0; 26,0]
ДГБ, часов в день, Ме [25-й; 75-й перцентили]	$< 0,001^*$	15,0 [13,0; 16,0]	12,0 [9,0; 14,0]	10,0 [8,5; 12,0]
ИГБ, баллы ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,840	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]
Наличие РБ, n (%)	$< 0,001^*$	30 (61)	22 (29)	6 (17)
БИ при РБ, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,120	4,0 [3,0; 5,0] ($n = 30$)	4,0 [3,0; 5,0] ($n = 22$)	3,5 [3,0; 5,0] ($n = 6$)
Тревога, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,768	37,0 [33,0; 42,0]	38,0 [28,5; 42,5]	38,0 [32,0; 43,0]
Депрессия, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,508	17,0 [15,0; 21,0]	17,0 [12,0; 21,5]	17,0 [11,5; 21,0]
Индекс качества сна, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,511	10,0 [8,0; 12,0]	10,0 [8,0; 12,0]	9,5 [7,0; 11,0]

Примечание. * — значимое отличие.

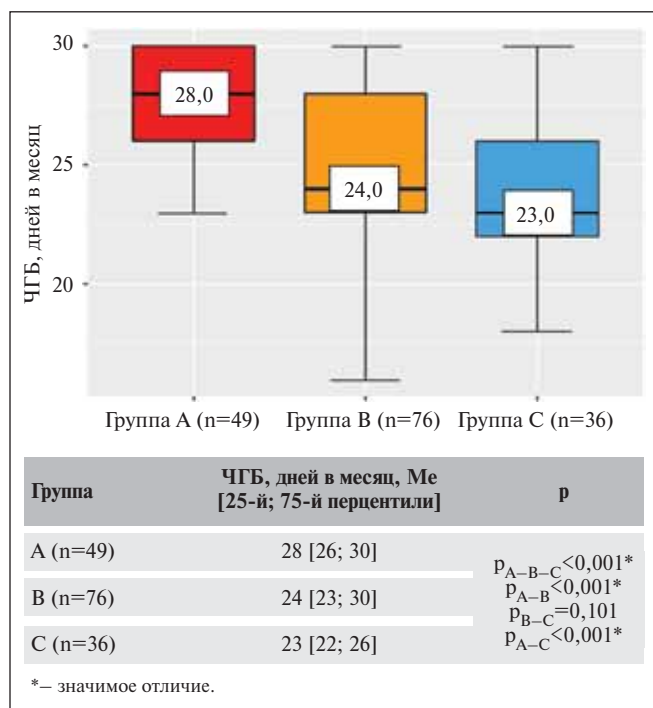


Рис. 1. Частота головной боли в группах сравнения
Fig. 1. Headache frequency in comparison groups

Обсуждение. Гипотеза о предположительном влиянии гиповитаминоза D на тяжесть клинических проявлений ХГБН и ее основных коморбидных нарушений подтвердилась: дефицит витамина D был связан с повышенной выраженностью или представленностью оцениваемых расстройств.

У исследуемых пациенток с ХГБН и дефицитом витамина D по сравнению с лицами с его недостаточностью и нормальными значениями были обнаружены более высокие ЧГБ, ДГБ и встречаемость ежедневной ГБ. Кроме того, дефицит витамина D способствовал учащению встречаемости РБ в 2,5 раза по сравнению с его уровнем $>20,0$ нг/мл. Это отображалось таким же ростом риска наличия РБ при гиповитаминозе по сравнению с нормой. При этом уровень 25(ОН)D не оказывал влияния на балл БИ.

Перечисленные результаты в значительной степени соответствовали данным других исследований.

В исследовании, выполненном на большой когорте пациентов с ХГБН, S. Prakash и соавт. [14] обнаружили более высокую частоту встречаемости ежедневной ГБ при дефиците витамина D по сравнению с лицами с уровнем 25(ОН)D $>20,0$ нг/мл. У пациентов с другой первичной цефалгией, в частности с мигренью, L. Rapisarda и соавт. [23] и M. Hussein и соавт. [24] была выявлена связь низких уровней витамина D с ростом частоты и длительности ГБ.

Для мышечно-скелетной боли в метаанализе M.Y. Hsiao и соавт. [25] было показано, что при дефиците витамина D, по сравнению с уровнем 25(ОН)D $>20,0$ нг/мл, относительные шансы обнаружения хронической широко распространенной боли в 1,63 раза выше. Примерно те же результаты, но для гиповитаминоза в сравнении с нормальным содержанием витамина D, были продемонстрированы в крупном популяционном исследовании, выполненном K. Atherton и соавт. [26], и в метаанализе Z. Wu и соавт. [27],

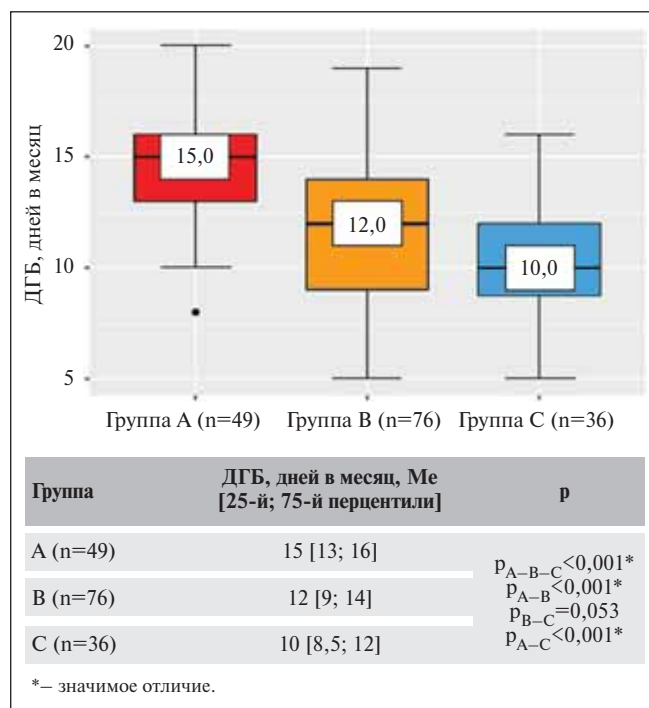


Рис. 2. Длительность головной боли в группах сравнения
Fig. 2. Headache duration in comparison groups

причем в этих работах, как и в нашей, выборки пациентов включали исследуемых с дефицитом витамина D.

Что касается количества зон РБ, у пациентов с хронической болью R. von Känel и соавт. [28] было выявлено отсутствие связи уровня 25(ОН)D с баллом БИ, причем практически половину выборки в этом исследовании составляли пациенты с хронической широко распространенной болью (47% из 174 исследуемых).

Кроме того, обнаруженное у исследуемых женщин с ХГБН отсутствие связи уровня витамина D с тревожно-де-

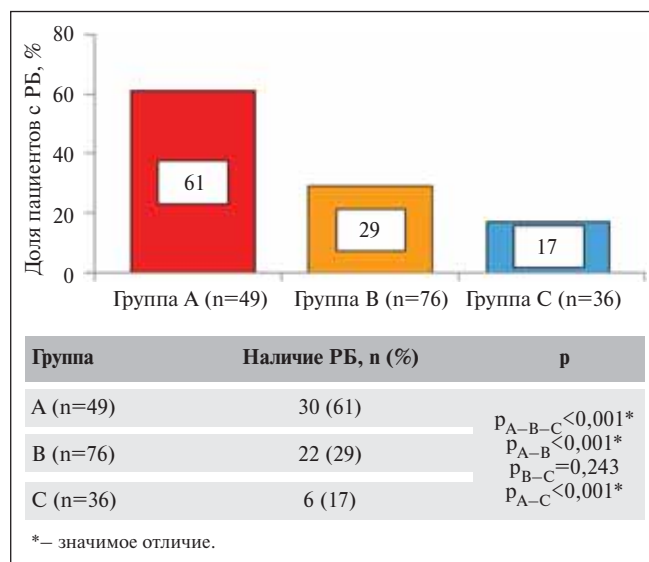


Рис. 3. Встречаемость РБ в группах сравнения
Fig. 3. The incidence of widespread pain in the comparison groups

прессивными нарушениями и качеством сна также согласовывалось с результатами других работ. Так, L. Rapisarda и соавт. [23] отметили отсутствие влияния уровня 25(ОН)D на выраженность тревоги и депрессии у пациентов с мигренью. R. von Känel и соавт. [28] не обнаружили связи уровня витамина D с выраженностью депрессии у пациентов с хронической болью. Дополнительно существуют данные, что у лиц молодого и среднего возраста, не имеющих текущего большого депрессивного расстройства или его эпизодов в анамнезе, уровень 25(ОН)D не является значимым для симптомов депрессии [29, 30]. Независимость индекса качества сна от уровня витамина D была отмечена у женщин в исследовании A.L. Darling и соавт. [31].

Важно, что результаты у исследуемых нами пациенток с ХГБН указывают на прямое, а не опосредованное через модуляцию тревожно-депрессивных нарушений и качества сна действие уровня витамина D на параметры боли.

Наличие у обследованных женщин ассоциации дефицита витамина D одновременно с повышенной частотой цефалгии и РБ позволяет предполагать возможный механизм влияния уровня витамина D при ХГБН. Так, при ХГБН ведущим патофизиологическим процессом является центральная сенситизация (ЦС) [32]. Тот же процесс считается одним из основных механизмов развития хронической широко распространенной боли [33, 34]. У пациентов с ХГБН связь дефицита витамина D одновременно с повышенными ЧГБ и встречаемостью РБ может указывать на большую степень ЦС при низком уровне 25(ОН)D против высокого. Таким образом, можно предполагать, что при ХГБН уровень витамина D оказывает влияние на степень ЦС.

В пользу данной точки зрения может дополнительно свидетельствовать обнаруженная в настоящем исследовании двусторонняя связь между наличием ежедневной ГБ и хронической РБ. Оба нарушения оказались зависимыми от уровня витамина D. При этом вероятной основой связи между наличием ежедневной ГБ и хронической РБ может

быть ЦС. Кроме того, K. Hagen и соавт. [35] в крупномасштабном популяционном исследовании выявили сходную двунаправленную ассоциацию между хронической мышечно-скелетной болью и хронической ГБ. Так, было показано, что наличие у пациентов мышечно-скелетных симптомов в 1,8 раза повышает риск цефалгии, а наличие ГБ в 1,8 раза повышает риск определения мышечно-скелетной боли и в 2,7 раза — риск хронической широко распространенной боли. Эти авторы предположили, что данная ассоциация обусловлена именно механизмом ЦС, объединяющим состояние хронической боли.

Гипотезу о влиянии уровня витамина D на ЦС также может поддерживать аналогия результатов, полученных нами у женщин с ХГБН, с данными, полученными L. Rapisarda и соавт. [23] у пациентов с мигренью. В частности, известно, что ЦС является одним из ключевых процессов для всех хронических первичных цефалгий. При этом L. Rapisarda и соавт. отметили значимость уровня 25(ОН)D для пациентов с хронической, но не эпизодической мигренью.

Тем не менее находки настоящего исследования не позволяют полностью отрицать другие патогенетические механизмы влияния уровня витамина D на боль.

Заключение. Настоящее исследование является вторым из выполненных на крупной когорте пациентов с ХГБН, у которых оценивался уровень 25(ОН)D. Наши находки подтверждают данные предыдущей работы относительно связи дефицита витамина D с ростом встречаемости ежедневной ГБ. При этом результаты настоящего исследования впервые детализируют влияние уровня витамина D при ХГБН, расширяя понимание значимости гиповитаминоза при данной нозологии.

Гиповитаминоз D у женщин с ХГБН способствует большей тяжести заболевания. Клиническое значение имеет дефицит витамина D, который ассоциирован с более частой и длительной цефалгией, ростом риска наличия ежедневной ГБ и более частой встречаемостью хронической РБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferrante T, Manzoni GC, Russo M, et al. Prevalence of tension-type headache in adult general population: the PACE study and review of the literature. *Neurol Sci.* 2013 May;34 Suppl 1:S137-8. doi: 10.1007/s10072-013-1370-4
2. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
3. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):354-61. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70062-0
4. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2005 Jun 1;161(11):1066-73. doi: 10.1093/aje/kwi139
5. Zebenholzer K, Andree C, Lechner A, et al. Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches — a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *J Headache Pain.* 2015;16:531. doi: 10.1186/s10194-015-0531-7. Epub 2015 May 19.
6. Головачева ВА, Парфенов ВА, Захаров ВВ. Лечение хронической ежедневной головной боли с использованием дополнительных и альтернативных методов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(2):35-41. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-35-41 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Zakharov VV. Treatment for chronic daily headache by using auxiliary and alternative methods. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(2):35-41. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-35-41 (In Russ.)].
7. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
8. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):297-300. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.021. Epub 2010 Mar 1.
9. Петрушкина АА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатия.* 2018;21(3):15-20. doi: 10.14341/osteol0038 [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(3):15-20. doi: 10.14341/osteol0038 (In Russ.)].
10. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat.* 2015;2015:904967. doi: 10.1155/2015/904967. Epub 2015 Apr 19.

11. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurol Sci*. 2019 Dec;40(12):2459-77. doi: 10.1007/s10072-019-04021-z. Epub 2019 Aug 3.
12. Nowaczewska M, Wicinski M, Osinski S, Kazmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020 Jan 17;12(1):243. doi: 10.3390/nul2010243
13. Prakash S, Kumar M, Belani P, et al. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Oct;16(4):650-8. doi: 10.4103/0972-2327.120487
14. Prakash S, Rathore C, Makwana P, et al. Vitamin D Deficiency in Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache*. 2017 Jul;57(7):1096-108. doi: 10.1111/head.13096. Epub 2017 May 3.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
17. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с. [Tabeyeva GR, Yakhno NN. *Migren'* [Migraine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p. (In Russ.)].
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140
19. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160-72. doi: 10.1002/art.1780330203
20. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893-7. doi: 10.1037//0022-006x.56.6.893
21. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
22. Российская ассоциация эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. Москва; 2016. 39с. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendacii* [Russian Association of Endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations]. Moscow; 2016. 39 p. (In Russ.)].
23. Rapisarda L, Mazza MR, Tosto F, et al. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study. *Neurol Sci*. 2018 Jun;39(Suppl 1):167-8. doi: 10.1007/s10072-018-3384-4
24. Hussein M, Fathy W, Abd Elkareem RM. The potential role of serum vitamin D level in migraine headache: a case-control study. *J Pain Res*. 2019 Aug 20;12:2529-36. doi: 10.2147/JPR.S216314. eCollection 2019.
25. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, et al. Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Physician*. Sep-Oct 2015;18(5):E877-87.
26. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, et al. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):817-22. doi: 10.1136/ard.2008.090456. Epub 2008 Aug 12.
27. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018 Aug;21(11):2022-37. doi: 10.1017/S1368980018000551. Epub 2018 Mar 21.
28. Von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain Med*. 2014 Sep;15(9):1609-18. doi: 10.1111/pme.12454. Epub 2014 Apr 14.
29. Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Feb;23:89-102. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.11.011. Epub 2017 Dec 23.
30. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med*. 2020 Jan 6;42(1):11-21. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19. eCollection Jan-Feb 2020.
31. Darling AL, Skene DJ, Lanham-New SA. Preliminary evidence of an association between vitamin D status and self-assessed sleep duration but not overall sleep quality: results from the D-FINES study of South Asian and Caucasian pre- and post-menopausal women living in Southern England. *Proceedings of the Nutrition Society*. Cambridge University Press. 2011;70(OCE3):E88.
32. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):460-5. doi: 10.1007/s11916-003-0062-9
33. Табеева ГР. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):23-7. doi: 10.14412/2074-2711-2012-357 [Tabeyeva G.R. Fibromyalgia: development of symptoms and principles of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):23-7. doi: 10.14412/2074-2711-2012-357 (In Russ.)].
34. Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018 Aug;129(2):343-66. doi: 10.1097/ALN.0000000000002130
35. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. The bidirectional relationship between headache and chronic musculoskeletal complaints: an 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Eur J Neurol*. 2012 Nov;19(11):1447-54. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03725.x. Epub 2012 Apr 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.01.2022/28.02.2022/04.03.2022

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.

Колоскова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2179-8843>
Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Возможности применения ноотропных препаратов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями

Дадашева М.Н.¹, Горенков Р.В.^{2,3}, Круглов В.А.¹, Дадашева К.Н.¹, Лебедева Д.И.⁴

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень
¹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, стр. 1; ²Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12-1;
³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Цель исследования — изучение клинической эффективности и переносимости препарата омберацетам в сравнении с препаратами пирацетам/циннаризин и аминоксидомасляная кислота у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН).

Пациенты и методы. В исследование вошли 150 пациентов с недементными СКН, рандомизированных на три группы по 50 пациентов. В дополнение к основной терапии пациенты 1-й группы принимали омберацетам 10 мг 2 раза в день, 2-й группы — пирацетам/циннаризин 400/25 мг (1 таблетка) 3 раза в день, 3-й группы — аминоксидомасляную кислоту 250 мг 3 раза в день. Продолжительность курса лечения составила 45 дней. У 50 пациентов 1-й группы и еще 50 пациентов с СКН из других групп определяли длительность ноотропного эффекта омберацетама через 3,5 мес после окончания приема препарата. Для изучения когнитивных функций и эмоционального состояния пациентов использовали следующие тесты и шкалы: 1) Монреальская когнитивная шкала (МоСА-тест); 2) Госпитальная шкала тревоги Гамильтона (НАМ-А); 3) Шкала субъективной оценки астении; 4) Модифицированная балльная шкала субъективных характеристик сна. Проводилась оценка эффективности лечения и переносимости терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии препаратом омберацетам отмечались значительное улучшение самочувствия и регресс жалоб пациентов. Через 45 дней приема препаратов в группе принимавших омберацетам отмечено повышение среднего балла по шкале МоСА с 19,8 до 23,3 ($p \geq 0,001$). В других группах также отмечено повышение среднего балла по шкале МоСА, но оно было менее значительным. Во всех группах отмечалось уменьшение астенических симптомов и тревоги, диссомнических расстройств. Уровень тревоги по Шкале Гамильтона в группах уменьшился в 1, 2 и 3-й группах соответственно на 16,9; 19,9 и 20,0 балла ($p \geq 0,001$). Показатели сна улучшились по шкале субъективных характеристик сна соответственно на 4,6; 5,0 и 5,3 балла ($p \geq 0,001$). Через 4,5 мес после завершения курса лечения омберацетамом средний балл по шкале МоСА был на 0,8 балла выше по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,061$).

Заключение. Полученные результаты показали высокую эффективность и безопасность назначения омберацетама пациентам с СКН. Отмечен отдаленный положительный эффект омберацетама.

Ключевые слова: хронические цереброваскулярные заболевания; терапия; омберацетам; сосудистые когнитивные нарушения; астенические расстройства; диссомнические расстройства.

Контакты: Марина Николаевна Дадашева; donveles777@inbox.ru

Для ссылки: Дадашева МН, Горенков РВ, Круглов ВА и др. Возможности применения ноотропных препаратов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):49–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-49-55

Possibilities nootropic drugs in non-demented patients with vascular cognitive disorders

Dadasheva M.N.¹, Gorenkov R.V.^{2,3}, Kruglov V.A.¹, Dadasheva K.N.¹, Lebedeva D.I.⁴

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen
¹61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia; ²12-1, Vorontsovo Pole St., Moscow 105064, Russia;
³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴54, Odesskaya St., Tyumen 625048, Russia

Objective: to study the clinical efficacy and tolerability of omberacetam in comparison with piracetam/cinnarizine and aminophenylbutyric acid in non-demented patients with vascular cognitive impairment (VCI).

Patients and methods. The study included 150 patients with VCI that does not meet dementia, randomized into three groups of 50 patients. In addition to the basis therapy, patients of the 1st group received omberacetam 10 mg 2 times per day, the 2nd group — piracetam/cinnarizine 400/25 mg (1 tablet) 3 times per day, the 3rd group — aminophenylbutyric acid 250 mg 3 times per day. The duration of the treatment course

was 45 days. In 50 patients of the 1st group and another 50 patients with VCI from other groups, the duration of the nootropic effect of omberacetam was evaluated 3.5 months after the end of follow-up. Cognitive functions and emotional state of patients were assessed using: 1) Montreal Cognitive Assessment (MoCA); 2) Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A); 3) Subjective assessment of asthenia scale; 4) Modified subjective sleep characteristics scale. Evaluation of treatment effectiveness and tolerability was carried out.

Results and discussion. During omberacetam treatment a significant improvement in well-being and regression of patient complaints were observed. After 45 days of therapy an increase in the mean MoCA score from 19.8 to 23.3 points ($p \geq 0.001$) was observed in the omberacetam group. In other groups, an increase in the mean MoCA score was also noted, but it was less significant. A decrease in asthenic symptoms, anxiety, and dyssomnic disorders was present in all studied groups. Anxiety level, assessed by the HAM-A, decreased by 16.9; 19.9 and 20.0 points ($p \geq 0.001$) in groups 1, 2 and 3, respectively. Sleep characteristics, assessed by the subjective sleep characteristics scale, improved by 4.6; 5.0 and 5.3 points ($p \geq 0.001$), respectively. 4.5 months after the completion of the omberacetam treatment course, the mean MoCA score was 0.8 points higher compared to baseline ($p=0.061$).

Conclusion. The results showed high efficacy and safety of omberacetam in patients with VCI. A long-term positive effect of omberacetam was observed.

Keywords: chronic cerebrovascular disease; treatment; omberacetam; vascular cognitive impairment; asthenic disorders; dyssomnic disorders.

Contact: Marina Nikolaevna Dadasheva; donveles777@inbox.ru

For reference: Dadasheva MN, Gorenkov RV, Kruglov VA, et al. Possibilities nootropic drugs in non-demented patients with vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):49–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-49-55

Высокая встречаемость на приеме врача первичного звена здравоохранения пациентов с хронической цереброваскулярной патологией (ХЦВП) определяет актуальность и медико-социальную значимость данной проблемы [1, 2]. Важными задачами являются определение факторов риска, выявление начальных проявлений сосудистой патологии, профилактика острых состояний, определение алгоритма ведения пациентов [3, 4]. На фоне церебральной микро- и макроангиопатии развиваются, остро или постепенно, сосудистые когнитивные нарушения (СКН) и эмоциональные расстройства [5, 6]. Цель лечения ХЦВП – воздействие на факторы риска, профилактика нарушений мозгового кровообращения [7, 8]. Вопросы терапии не решены до сих пор [9]. Сохраняется интерес к ноотропным и нейропротективным препаратам, которые способны восстановить долговременную память, улучшить процесс запоминания и воспроизведения информации [9, 10]. Результаты клинических исследований показали, что к таким препаратам относится омберацетам [11–15]. В исследовании А.В. Амелина и соавт. [16] 60 пациентов с когнитивными нарушениями (КН) после инсульта получали омберацетам в дозе 20 мг/сут в течение 2 мес. На фоне лечения наблюдался достоверный регресс выраженности КН по сравнению с плацебо, что было подтверждено результатами тестирования по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). Был отмечен благоприятный профиль переносимости омберацетама. В другом многоцентровом исследовании авторами изучалась эффективность омберацетама, который назначался по 20 мг/сут в течение 2 мес 360 пациентам в возрасте 50–80 лет с дисциркуляторной энцефалопатией. Получено статистически значимое улучшение общего балла по MMSE. Было отмечено положительное влияние препарата на конструктивный праксис, способность воспроизводить информацию, речевую беглость [17].

В клинической практике перед врачом стоит трудная задача – из имеющегося многообразия средств с ноотропным действием выбрать наиболее эффективный для конкретного пациента препарат [18, 19]. В связи с этим пред-

ставляют интерес результаты сравнительных исследований. Так, А.С. Аведисова и Д.В. Ястребов [20] изучали безопасность и терапевтическую эффективность омберацетама в сравнении с пирацетамом у 50 пациентов с легкими КН при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза. Для оценки когнитивных функций до и после лечения проводили нейропсихологическое тестирование с использованием MMSE и других шкал. Для оценки безопасности проводили учет нежелательных явлений (НЯ) и отклонений лабораторных показателей. Через 56 дней лечения терапевтический эффект омберацетама по многим параметрам используемых шкал был выше, чем у пирацетама, но результаты сравнения не достигали статистической значимости. Также было выявлено, что количество НЯ при терапии омберацетамом по сравнению с пирацетамом было в 2,5 раза меньше [20].

С учетом возрастающей значимости терапии ХЦВП сравнение возможностей применения омберацетама с другими препаратами этой группы представляется целесообразным, что и определяет актуальность проведенного нами наблюдательного исследования.

Цель исследования – изучение клинической эффективности и переносимости препарата омберацетам в сравнении с препаратом пирацетам/циннаризин и аминоксидомасляной кислотой у пациентов с ХЦВП и определение длительности ноотропного эффекта омберацетама.

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находились 250 пациентов в возрасте старше 50 лет с ХЦВП и наличием СКН на фоне артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, из них 150 человек (66 мужчин и 84 женщины; средний возраст – 63,5 [50,0; 74,0] года) были рандомизированы на три группы по 50 человек. Пациентам 1-й группы назначали омберацетам 10 мг (1 таблетка) 2 раза в день, 2-й группы – пирацетам/циннаризин 400/25 мг (1 таблетка) 3 раза в день, 3-й группы – аминоксидомасляную кислоту 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день. Группы были полностью сопоставимы, значимых различий по социально-демографическим показателям, длительности жалоб,

основным клиническим симптомам, характеру и частоте сопутствующих заболеваний не было. Продолжительность курса лечения составила 45 дней.

Для определения длительности ноотропного эффекта омберацетама группе из 100 пациентов (29 мужчин и 71 женщина; средний возраст — 61,6 [57,0; 66,0] года) проведена оценка когнитивных функций через 3,5 мес после окончания курса терапии.

Критериями включения явились: возраст пациентов старше 50 лет, верифицированный диагноз СКН на фоне ХЦВП, подписанная форма информированного согласия. **Критерии невключения:** некомплаентность, тяжелые хронические соматические и психические заболевания, прием ноотропных, психотропных препаратов в течение предшествующего месяца и в период наблюдения, повышенная чувствительность к компонентам препаратов, назначаемых в ходе исследования, выраженная депрессия и психоорганические расстройства, участие в других клинических исследованиях. Препараты назначали в день включения пациента в исследование. Базисная терапия, которую пациенты принимали до включения в наблюдательную программу, не отменялась. В индивидуальные формализованные карты во время визита 1 (V_1) заносили демографические данные, жалобы, анамнез с указанием сопутствующих и перенесенных заболеваний, результаты проведенных исследований. Визит 2 (V_2) был запланирован на 7 ± 3 -й день от V_1 : уточняли дату начала приема препарата и его переносимость. Визит 3 (V_3) проходил на 45 ± 3 -й день от V_1 и включал повторный физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений, оценку когнитивных функций, эмоционального состояния, выраженность астении, диссомнических расстройств; анализировали эффективность лечения по мнению пациентов и врачей, регистрировали НЯ и переносимость препарата. Во время визита 4 (V_4 ; 180 ± 5 дней от V_1) оценивали длительность ноотропного эффекта омберацетама и отсроченную эффективность лечения.

С целью объективизации состояния пациентов использовали следующие тесты и шкалы:

- 1) Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) — для проверки концентрации внимания, памяти, речи, ориентации в месте и времени, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления;
- 2) Госпитальная шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) — для диагностики соматической и психической тревоги, фобий, функциональных нарушений различных систем организма. В зависимости от набранного количества баллов определялась степень тревожного расстройства в динамике. Критерием эффективной терапии являлось снижение суммарного балла по сравнению с начальным более чем на 50%;
- 3) Шкала субъективной оценки астении — для определения выраженности разных видов астении (общей, физической, психической, пониженной активности, снижения мотивации);
- 4) Модифицированная балльная шкала субъективных характеристик сна — для оценки сна и диссомнических расстройств.

Оценка эффективности лечения проводилась пациентом и врачом по следующим критериям: отлично, хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно. Переносимость терапии оценивалась как хорошая — при отсутствии НЯ, как удовлетворительная — при НЯ, которые не требовали отмены препарата, если проводилась коррекция дозы, как плохая — когда необходимо было отменить препарат; при потере контакта с пациентом выбирался вариант «невозможно оценить».

В исследование были включены пациенты с недементными СКН и эмоциональными расстройствами разной степени выраженности. У 26 человек в анамнезе был инсульт или инфаркт миокарда, 142 пациента имели артериальную гипертензию, 56 — дислипидемию, 93 — атеросклероз церебральных сосудов, 34 — болезни сердца, 53 — метаболический синдром, 71 — вредные привычки (курение, прием умеренных доз алкоголя). Во время V_1 у 60 (40%) пациентов выявлялись легкие КН и астеническая симптоматика, которые снижали качество жизни и не уменьшались после отдыха. Со слов пациентов, их беспокоили быстрая утомляемость после незначительной физической и умственной деятельности, невнимательность, трудность концентрации внимания, повышенная забывчивость, снижение уверенности. Трудовая активность, интерес к жизни, увлечения сохранялись. При осмотре выявлялась неврологическая симптоматика в виде легкой асимметрии носогубных складок, девиации языка, анизорефлексии, нарушений координации и равновесия, смешанного стойкого дермографизма. У 90 (60,0%) больных были жалобы на трудности при подборе слов в разговоре, переключении с одного вида деятельности на другой, снижение умственной и физической работоспособности, сложности в профессиональной деятельности. Астенические расстройства сочетались с фобиями и тревогой разной степени выраженности в виде колебания настроения, раздражительности, фото- и фонофобии, длительных периодов подавленности, ощущения беспокойства, волнения, предчувствия, что может произойти что-то плохое, апатии. При оценке психоэмоционального состояния у наблюдавшихся больных были выявлены умеренно выраженные и выраженные симптомы тревожности. Имелись разные виды диссомнических расстройств: нарушение засыпания, поверхностный, непродолжительный, тревожный ночной сон с частыми пробуждениями, ощущением физической усталости, разбитости после ночи, дневная сонливость. Нарушения сна снижали выносливость, усугубляли КН и эмоциональные расстройства. При осмотре выявлялись координаторные и глазовидомоторные расстройства, пирамидная недостаточность.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В качестве критерия значимости использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 по Пирсону. Во всех случаях значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Через 45 дней приема препаратов все пациенты отмечали значительное улучшение самочувствия по сравнению с исходным уровнем. В 1-й группе количество больных с головной болью уменьшилось на 64%, во 2-й — на 14%, в 3-й — на 36%. Отмечалось уменьшение

числа пациентов с жалобами на головокружение, шум и звон в ушах: в 1-й группе — на 32%, во 2-й — на 50%, в 3-й — на 14%. Во всех группах наблюдалась положительная динамика неврологической симптоматики в координаторной сфере в виде устойчивости в позе Ромберга, уверенности при ходьбе, точности выполнения координаторных проб.

Во время V_3 во всех трех группах отмечалось улучшение когнитивных функций. В группе, принимавшей омбер-ацетам, отмечено статистически значимое повышение среднего балла по шкале МоСА в среднем на 3,5 балла (на 17,7% от исходного уровня), во 2-й группе — на 1,8 балла (на 8,4% по сравнению с V_1), в 3-й группе — на 1,1 балла (на 4,8% от уровня V_1). Во время V_4 у пациентов, принимавших омбер-ацетам, средний балл по шкале МоСА был на 0,8 выше, чем во время V_1 (на 4,1% от исходного уровня; $p=0,061$; табл. 1).

При оценке тревожных симптомов по шкале Гамильтона у наблюдавшихся больных имелись умеренно выраженные и выраженные симптомы тревожности. Через 1,5 мес, во время V_3 , выявлено позитивное влияние омбер-ацетама у пациентов преимущественно со средней выраженностью тревожного расстройства. Во 2-й и 3-й группах отмечалась нормализация психической и соматической тре-

воги при средней и выраженной тревожности. По Шкале Гамильтона в 1-й группе значения показателей уменьшились на 16,9 балла, во 2-й группе — на 20,9 балла, в 3-й — на 20,0 балла; значимых различий по группам получено не было (см. табл. 1).

При анализе результатов Модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна была выявлена положительная динамика во всех группах. Во время V_1 у 91 пациента (60,7%) отмечались разной степени выраженности нарушения сна, во время V_3 у 22 (14,7%) человек сон не нормализовался. По Шкале субъективных характеристик сна в 1-й группе показатели увеличились на 4,6 балла, во 2-й — на 5,0 балла, в 3-й — на 5,3 балла, значимых различий по группам получено не было (см. табл. 1).

До начала лечения все наблюдаемые пациенты имели жалобы на астению разной степени выраженности. После проведенного курса лечения, во время V_3 , отмечалась положительная динамика по всем субшкалам астении во всех группах (табл. 2). Результаты были значимыми в 1-й группе для общей астении, пониженной активности и физической астении, во 2-й — для физической астении и пониженной активности, в 3-й — для снижения мотивации, физической и психической астении. Были получены значимые различия по группам.

Таблица 1. *Результаты скрининга пациентов с ХИМ*
Table 1. *Screening results in patients with CBI*

Параметр	Визит	1-я (n=50)	Группа 2-я (n=50)	3-я (n=50)	P_{1-2}	P_{1-3}
МоСА, баллы	V_1	19,8 [15,0; 23,0]	21,4 [20,0; 24,0]	22,6 [21,0; 25,0]	0,000	0,00
	V_3	23,3 [20,0; 27,0]*	23,2 [21,0; 27,0]*	23,7 [21,0; 26,0]*		
	V_4	20,6 [18,0; 25,0]				
Уровень тревоги (НАМ-А), баллы	V_1	27,6 [16,0; 32,0]	28,8 [14,0; 34,0]	26,9 [15,0; 39,0]	0,55	0,04
	V_3	10,7 [6,0; 22,0]*	7,9 [7,0; 19,0]*	6,9 [7,0; 14,0]*		
Балльная шкала субъективных характеристик сна	V_1	14,7 [75,0; 95,0]	15,6 [60,0; 90,0]	16,5 [80,0; 90,0]	0,92	0,78
	V_3	19,3 [19,0; 23,0]	20,6 [18,0; 24,0]*	21,8 [19,0; 25,0]*		

Примечания. Здесь и в табл. 2: количественные признаки представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. * — различия между показателями V_1 и V_3 значимые ($p<0,05$).

Таблица 2. *Результаты скрининга по шкале «Субъективная оценка астении»*
Table 2. *Screening results using the “Subjective assessment of asthenia” scale*

Параметр	Визит	1-я (n=50)	Группа 2-я (n=50)	3-я (n=50)	P_{1-2}	P_{1-3}
Общая астения, баллы	V_1	15,5 [15,0; 18,0]	15,9 [15,0; 19,0]	16,9 [14,0; 18,0]	0,000	0,000
	V_3	11,1 [9,0; 12,0]*	13,5 [12,0; 18,0]	11,4 [10,0; 12,0]		
Пониженная активность, баллы	V_1	15,1 [13,0; 17,0]	16,7 [15,0; 18,0]	16,9 [14,0; 18,0]	0,000	0,000
	V_3	10,9 [10,0; 12,0]*	15,9 [15,0; 19,0]*	16,9 [14,0; 18,0]		
Физическая астения, баллы	V_1	14,4 [11,0; 18,0]	15,3 [15,0; 19,0]	14,1 [11,0; 17,0]	0,000	0,000
	V_3	11,1 [10,0; 12,0]*	11,9 [9,0; 13,0]*	11,9 [11,0; 14,0]*		
Психическая астения, баллы	V_1	14,4 [11,0; 17,0]	13,2 [12,0; 16,0]	13,1 [13,0; 18,0]	0,000	0,000
	V_3	12,4 [12,0; 14,0]	13,1 [12,0; 18,0]	11,1 [9,0; 12,0]*		
Снижение мотивации, баллы	V_1	11,9 [11,0; 12,0]	13,3 [12,0; 15,0]	14,1 [14,0; 16,0]	0,000	0,000
	V_3	11,0 [10,0; 12,0]	11,9 [10,0; 13,0]	10,6 [9,0; 11,0]*		

Врачами и пациентами была дана высокая оценка проведенному курсу лечения (рис. 1–3).

Переносимость омберацетама была хорошей и удовлетворительной. При приеме омберацетама в первые дни у трех пациентов отмечалась головная боль, у пяти — незначительное повышение АД, что не требовало отмены или коррекции дозы препарата. Во время лечения во 2-й и особенно в 3-й группе отмечены НЯ, потребовавшие определенной коррекции суточной дозы. При приеме пирацетама/циннаризина

пациенты предъявляли жалобы на головную боль ($n=8$), нарушение координации ($n=6$), сонливость ($n=10$), из-за чего 5 (10,0%) пациентов вынуждены были уменьшить дозу препарата в 2 раза. При приеме аминоксипроновой кислоты пациенты отмечали снижение АД ($n=4$), вялость, излишнюю утреннюю седацию ($n=10$), диспепсию и боль в желудке ($n=4$); 12 (24,0%) больных уменьшили дозу в 2 или в 4 раза.

Обсуждение. Полученные данные показали, что препарат омберацетам через 45 дней от начала терапии улучшает общее состояние пациентов.

Отмечается положительное влияние омберацетама на когнитивные функции — увеличилось количество воспроизводимых слов, в том числе при отсроченном воспроизведении, улучшились показатели теста на категориальные ассоциации, беглость речи, переключаемость внимания и скорость обработки информации. Различия по группам были значимы, что указывало на уменьшение когнитивного дефицита при лечении омберацетамом. Полученные на достаточном репрезентативном количестве пациентов результаты подтвердили данные отечественных исследователей [21–23]. Выявлено положительное влияние омберацетама у пациентов с астеническими и тревожными расстройствами в виде уменьшения количества жалоб, нормализации эмоционального состояния и фона настроения. Наиболее значимая положительная динамика результатов получена у пациентов со средней выраженностью тревоги. Уменьшение выраженности астенических и тревожных расстройств способствовало снижению диссомнии. По Шкале субъективных характеристик сна на фоне приема омберацетама отмечалось уменьшение ночных пробуждений и времени засыпания, улучшение самочувствия во время утреннего пробуждения, увеличение продолжительности сна. Значимых различий по группам получено не было. Учитывая сохраняющийся через 4,5 мес после проведенного курса лечения ноотропный эффект омберацетама, можно говорить о наличии у препарата определенного периода послееffects. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости повторных курсов терапии омберацетамом в течение года. Важным показателем эффективности лечения считается удовлетворенность пациента и врача проведенной терапией и полученными результатами. Врачами и пациентами была дана высокая

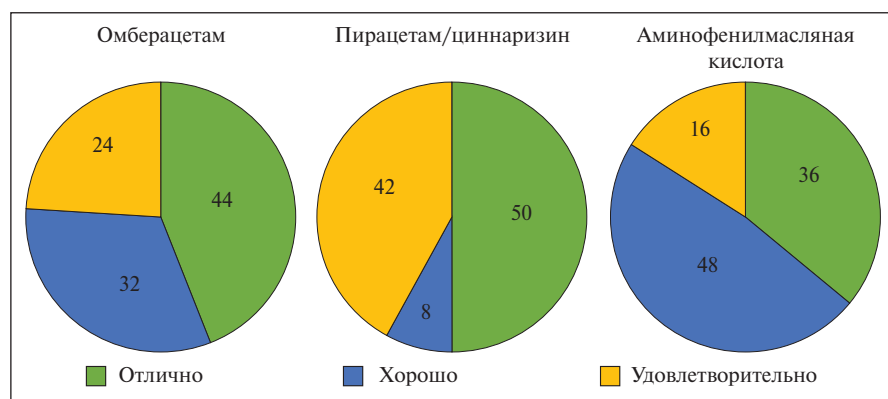


Рис. 1. Оценка эффективности лечения пациентами, %
Fig. 1. Evaluation of the treatment effectiveness by patients, %

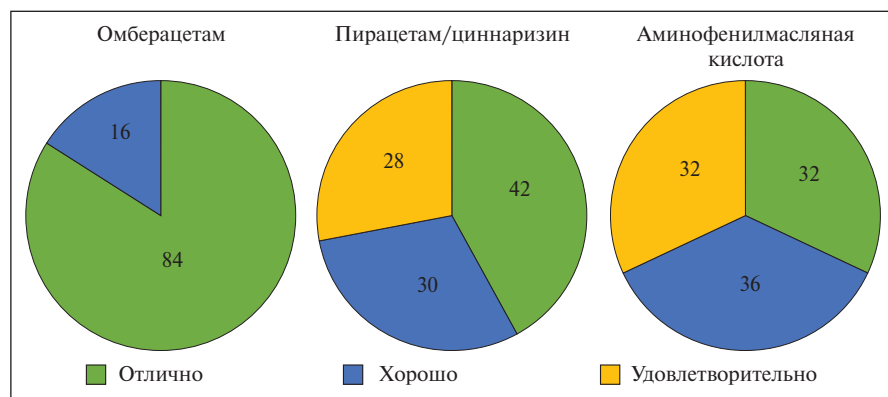


Рис. 2. Оценка эффективности лечения врачами, %
Fig. 2. Evaluation of the treatment effectiveness by physicians, %

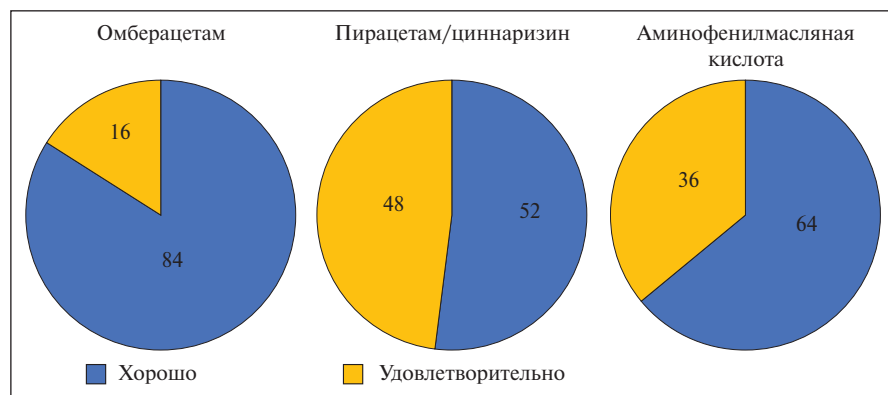


Рис. 3. Оценка переносимости лечения
Fig. 3. Assessment of treatment tolerance, %

оценка эффективности лечения омберacetамом, двукратный прием которого повышает комплаенс пациентов.

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о клинической эффективности и безопасности препарата омберacetам в сравнении с дру-

гими препаратами ноотропного действия в коррекции КН и эмоциональных расстройств у пациентов с недементными КН. Важной особенностью омберacetам является его хорошая переносимость, что повышает приверженность терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Гудкова ВВ, Алехин АВ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, редакторы. Неврология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gudkova VV, Alekhin AV. Chronic insufficiency of cerebral circulation. In: Guseva EI, Kononov AN, Skvortsova VI, editors. *Neurology. National guideline*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 (In Russ.)].
- Локшина АБ, Захаров ВВ. Вопросы терапии хронической ишемии головного мозга. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2017;(3):14-8. [Lokshina AB, Zakharov VV. Issues in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2017;(3):14-8 (In Russ.)].
- Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32-6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36 [Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2018;10(1):32-6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36 (In Russ.)].
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013 Jun;12(6):532.
- Камчатнов ПР, Умарова ХЯ. Хроническая ишемия головного мозга: возможности терапии. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(6):3-7. [Kamchatnov PR, Umarova KhYa. Chronic ischemia of the brain: opportunities for therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(6):3-7 (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. Москва: Медицина; 2019. 190 с. [Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya nedostatochnost'* [Chronic cerebrovascular insufficiency]. Moscow: Meditsina; 2019. 190 p. (In Russ.)].
- Mok V, Kim J. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *J Stroke*. 2015 May;17(2):111-22. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.111. Epub 2015 May 29.
- Дадашева МН, Агафонов БВ, Тараненко НЮ. Инновационная терапия цереброваскулярных заболеваний у больных с вариабельной артериальной гипертензией. *Практическая медицина*. 2015;5(90):181-4. [Dadasheva MN, Agafonov BV, Taranenko NYu. Innovative therapy of cerebrovascular diseases in patients with variable arterial hypertension. *Prakticheskaya medicina*. 2015;5(90):181-4 (In Russ.)].
- Bath PM, Wardlaw J. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. 2015 Jun;10(4):469-78. doi: 10.1111/jis.12466. Epub 2015 Mar 2.
- Одинак ММ, Воробьев СВ, Лобзин ВЮ и др. Применение ноопепта у больных с легкими когнитивными нарушениями посттравматического генеза. *Справочник поликлинического врача*. 2011;(2):64-7. [Odinak MM, Vorob'ev SV, Lobzin VYu, et al. The use of noopept in patients with mild post-traumatic cognitive impairment. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011;(2):64-7 (In Russ.)].
- Локшина АБ, Захаров ВВ. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24-8. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28 [Lokshina AB, Zakharov VV. Practical algorithms for managing patients with chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(19):24-8. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28 (In Russ.)].
- Литвиненко ИВ, Наумов КМ, Одинак ММ. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваску-
- лярной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):35-40. [Litvinenko IV, Naumov KM, Odinak MM. Correction of cognitive and non-cognitive symptoms of cerebrovascular disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(4):35-40 (In Russ.)].
- Островская РУ, Гудашева ТА, Воронина ТА и др. Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид ноопепт (ГВС-111). *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(5):66-72. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72 [Ostrovskaja RU, Gudasheva TA, Voronina TA, et al. The original nootropic and neuroprotective dipeptide noopept (GVS-111). *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002;65(5):66-72. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72 (In Russ.)].
- Островская РУ, Цаплина АП, Гудашева ТА. Перспективы применения дипептидного препарата ноопепт при когнитивном дефиците. *Психиатрия*. 2009;(2):30-7. [Ostrovskaja RU, Tsaplina AP, Gudasheva TA. Prospects for the use of the dipeptide drug Noopept in cognitive deficits. *Psikhiatriya*. 2009;(2):30-7 (In Russ.)].
- Амелин АВ, Илюхина АЮ. Ноопепт в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Consilium Medicum. Прил. Неврология/ревматология*. 2011;(1):12-4. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8 [Amelin AV, Iljuhina AYU. Noopept in the treatment of moderate cognitive impairment in patients with ischemic stroke. *Consilium Medicum. Suppl. Nevrologiya/revmatologiya*. 2011;(1):12-4. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8 (In Russ.)].
- Стуров НВ. Применение препарата Ноопепт® при когнитивных нарушениях различного генеза. *Трудный пациент*. 2012;10(11):28-31. [Sturov NV. The use of the drug Noopept® in cognitive impairment of various origins. *Trudnyy patsiyent*. 2012;10(11):28-31 (In Russ.)].
- Баранцевич ЕР, Посохина ОВ, Стурова ЮВ. Эффективность препарата ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009;(5):62-4. [Barantsevich ER, Posohina OV, Sturova YuV. The effectiveness of the drug noopept in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2009;(5):62-4 (In Russ.)].

19. Скребицкий ВГ, Капай НА, Деревягин ВИ и др. Действие фармакологических препаратов на синаптическую активность гиппокампа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):23-7. [Skrebitskij VG, Kapaj NA, Derevjagin VI, et al. The effect of pharmacological drugs on the synaptic activity of the hippocampus. *Annaly klinicheskij i eksperimental'noy nevrologii*. 2008;2(2):23-7 (In Russ.)].
20. Аведисова АС, Ястребов ДВ. Сравнительная эффективность Ноопепта и пирасетама при терапии астенических расстройств и нарушений органического генеза. *Русский медицинский журнал*. 2007;(5):434-7. [Avedisova AS, Jastrebov DV. Comparative efficacy of Noopept and piracetam in the treatment of asthenic disorders and disorders of organic origin. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;(5):434-7 (In Russ.)].
21. Одинак ММ, Корнилов НВ, Грицианов АИ и др. Невропатология контузионно-коммоционных повреждений мирного и военного времени. Санкт-Петербург: МОРСАР АВ; 2000. 432 с. [Odinak MM, Kornilov NV, Gritsianov AI, et al. *Nevropatologiya kontuzionno-kommotsionnykh povrezhdeniy mirnogo i voyennogo vremeni* [Neuropathology of contusion-concussion injuries in peacetime and wartime]. St. Petersburg: MORSAR AV; 2000. 432 p. (In Russ.)].
22. Яхно НН, Дамулин ИВ, Антоненко ЛМ. Ноопепт в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с умеренными когнитивными нарушениями. *Лечащий врач*. 2009;(1):2-6. [Jahno NN, Damulin IV, Antonenko LM. Noopept in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with moderate cognitive impairment. *Lechashchiy vrach*. 2009;(1):2-6 (In Russ.)].
23. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Федорова ЯБ и др. Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. *Современная терапия психических расстройств*. 2008;(1):27-32. [Gavrilova SI, Kolyhalov IV, Fedorova JaB, et al. Experience of clinical application of Noopept in the treatment of mild cognitive decline syndrome. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rastroystv*. 2008;(1):27-32 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.02.2022/11.03.2022/14.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Отисифарм» 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 Otcpharm. 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.

Дадашева М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4951-2088>

Горенков Р.В. <https://orcid.org/0000-0003-3483-7928>

Круглов В.А. <https://orcid.org/0000-0003-4355-2510>

Дадашева К.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7510-9305>

Лебедева Д.И. <http://orcid.org/0000-0003-2478-9619>

Клинические особенности атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий

Тювина Н.А., Вербицкая М.С., Кренкель Г.Л., Ефремова Е.Н.

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

Цель исследования — сравнительное изучение клинических особенностей атипичной депрессии (АтД) при аффективных расстройствах различного генеза: в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР), рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и психогенных депрессий (ПД).

Пациенты и методы. Безвыборочно обследовано 250 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с депрессией, из которых отобраны 77 (50 женщин и 27 мужчин) с симптомами, соответствующими АтД. В 1-ю группу вошли 35 пациентов с БАР, во 2-ю — 18 пациентов с РДР, в 3-ю — 24 пациента с диагнозами, включающими ПД. Состояние пациентов оценивали в соответствии с диагностическими критериями аффективных расстройств по МКБ-10 и DSM-5 с использованием специально разработанного опросника, Шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS).

Результаты и обсуждение. Выявляемость АтД в исследовании составила 30,8%, в том числе 45,4% в рамках БАР, 23,4% — РДР и 31,2% — ПД. АтД манифестировала в возрасте около 20 лет, чаще отмечалась у женщин. АтД в рамках БАР чаще возникала у личностей с циклоидными, гипертимными и истерическими особенностями. Характерны аффективные колебания до манифестации заболевания, значимо большее количество депрессивных эпизодов в анамнезе. Из типичных депрессивных симптомов чаще отмечались: суточные и сезонные колебания настроения, ухудшение самочувствия в утренние часы, снижение аппетита. Выявлена высокая коморбидность с обменно-эндокринными заболеваниями. АтД в рамках РДР чаще начиналась спонтанно у личностей с эмоционально-лабильными, психастеническими и истерическими чертами. Из типичных депрессивных симптомов чаще регистрировались тоска, дереализация, адинамия, идеи самообвинения, суицидальные мысли и попытки. Установлена высокая коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями. АтД в рамках ПД чаще возникала у психастенических личностей. Наиболее характерные симптомы: повышенный аппетит, тревога, астения, поверхностный ночной сон, ипохондрические включения. Отмечена коморбидность с кожными и желудочно-кишечными заболеваниями.

Заключение. Выявленные особенности клинической картины и течения АтД в рамках БАР, РДР и ПД могут использоваться для более ранней и точной диагностики аффективных расстройств и назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: атипичная депрессия; рекуррентное депрессивное расстройство; биполярное аффективное расстройство; психогенная депрессия.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Вербицкая МС, Кренкель ГЛ, Ефремова ЕН. Клинические особенности атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):56–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-56-63

Clinical features of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorders, psychogenic depression

Tyuvina N.A., Verbitskaya M.S., Krenkel G.L., Efremova E.N.

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

Objective: to perform a comparative study of the clinical features of atypical depression (AtD) in affective disorders of various origins: in bipolar affective disorder (BAD), recurrent depressive disorder (RDR) and psychogenic depression (PD).

Patients and methods. A sample of 250 depressed patients aged 18 to 65 years were examined, of which 77 participants (50 women and 27 men) with symptoms of AtD were included to the study. Group 1 included 35 patients with BAD, group 2 — 18 patients with RDR, and group 3 — 24 patients with diagnoses including PD. The patients' condition was assessed using the diagnostic criteria for affective disorders according to ICD-10 and DSM-5 with a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Results and discussion. AtD detection rate was 30.8%, including 45.4% in BAD, 23.4% — in RDR, and 31.2% — in PD. AtD manifested at the age of about 20 years, and was more common in women. AtD in BAD occurred more often in individuals with cycloid, hyperthymic, and hysterical features. Affective fluctuations before the disease onset, a significantly greater number of depressive episodes in history were characteristic. The most frequent typical depressive symptoms included: daily and seasonal mood fluctuations, morning deterioration of well-being, decreased appetite. High comorbidity with metabolic endocrine diseases was observed. AtD in RDR often began spontaneously in individuals with emotionally labile, psychasthenic, and hysterical features. The most common typical depressive symptoms included melancholy, dereal-

ization, weakness, ideas of self-accusation, suicidal thoughts and attempts. A high comorbidity with cardiovascular diseases was found. AtD in PD occurred more often in psychasthenic individuals. The most characteristic symptoms included: increased appetite, anxiety, asthenia, superficial night sleep, hypochondriacal inclusions. Comorbidity with skin and gastrointestinal diseases was observed.

Conclusion. The identified features of the clinical picture and course of AtD in BAD, RDR, and PD can be used for earlier and more accurate evaluation of affective disorders and the adequate treatment administration.

Keywords: atypical depression; recurrent depressive disorder; bipolar affective disorder; psychogenic depression.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Verbitskaya MS, Krenkel GL, Efremova EN. Clinical features of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorders, psychogenic depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):56–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-56-63

В середине XX в. был выделен особый вид депрессии, названной атипичной (АтД) в связи с ее резистентностью к терапии, более выраженной тревогой и возбуждением по сравнению с классической депрессией, а также возможным наличием психотических эпизодов в ее структуре [1]. D.F. Klein и J.M. Davis [2] описывали симптомы сниженного настроения, гиперсомнии, гиперфагии, прибавки массы тела, повышенного либидо, а также «тревожно-фобических тенденций» с «истероидной дисфорией», возникающие чаще у лиц женского пола, с «хрупким, поверхностным» настроением, которому не хватало «основных характеристик патологического депрессивного состояния, а также имелась склонность к длительному сну и перееданию». Эти критерии носили условный характер и нуждались в уточнении. Поэтому в 1982 г. J.R. Davidson и соавт. [3] предложили одну из первых классификаций АтД, включающую: 1) пациентов с возбуждением и психотическими симптомами, отвечавших на электросудорожную терапию (ЭСТ); 2) амбулаторных пациентов со слабовыраженными непсихотическими симптомами, с «фобической тревогой», напряжением и болью, которые реагировали на терапию ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО); 3) пациентов с вегетативной симптоматикой, такой как повышенный аппетит, лабильность настроения и раздражительность, реагирующих на ИМАО; 4) пациентов с резидуальными депрессивными состояниями, включая вторичную депрессию при шизофрении; 5) пациентов с биполярной депрессией и вегетативными симптомами, отвечавших на ИМАО. Многие специалисты [4–9] подчеркивали ключевую роль тревоги в клинической картине АтД.

В настоящее время актуальность темы растет вместе со значительным увеличением числа выявленных случаев АтД среди молодых людей, у которых она часто ассоциирована с травматичными жизненными событиями [10–13].

К симптомам АтД, согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DCM-5), относятся облигатный признак в виде реактивности настроения (повышенного реагирования на внешние факторы при сохранении способности получать удовольствие и удовлетворение в ответ на позитивные события) и по крайней мере два из следующих симптомов: гиперфагия и/или увеличение массы тела (не менее 3–5 кг за последние 3 мес), гиперсомния (сон более 10 ч в сутки минимум 3 дня в неделю на протяжении не менее 3 мес), свинцовый паралич (тяжесть в руках и ногах не менее 1 ч в день не менее 3 дней в неделю в течение 3 мес) и сенситивность (повышенная чувствительность к происхо-

дящим событиям и межличностному общению) [14].

Несмотря на общие критерии диагностики АтД, отмечаются определенные ее особенности в рамках отдельных расстройств. Чаще всего АтД встречается в структуре биполярного аффективного расстройства (БАР; до 50%) и характеризуется высоким уровнем психомоторной заторможенности и свинцового паралича [15], лабильностью эмоций, гиперфагией, сопровождающейся увеличением массы тела, и гиперсомнией [15–17], большей частотой психотических симптомов и суицидального поведения [18]. АтД в структуре рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) выявляется примерно у 20% пациентов [19] и зачастую рассматривается как своеобразный «мост» от монополярной депрессии к БАР II типа (БАР II) [20]. Для нее характерны алгии и сенестопатии, атипичное паническое расстройство с включением конверсионной симптоматики [19]. Однако не проводились сравнительные исследования АтД при различных аффективных расстройствах, включая психогенные депрессии (ПД), что актуально для своевременной диагностики и подбора адекватной терапии.

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение клинических особенностей атипичного депрессивного синдрома при аффективных расстройствах различного генеза: 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-катамнестическими методами были безвыборочно обследованы 250 пациентов с депрессией, из которых отобраны 77 пациентов (50 женщин и 27 мужчин) с симптомами, соответствующими АтД. Среди них было 35 пациентов с БАР (F31.3 – F31.5 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10), 18 – с РДР (F33.0 – F33.3), 24 – с диагнозом, включающим ПД (F32, F43.1 – F43.2).

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; наличие на момент обследования симптомов атипичного депрессивного эпизода в рамках БАР, РДР, ПД; возраст 18–65 лет на момент начала участия в исследовании; отсутствие тяжелой соматической патологии.

Критерии исключения: депрессивное состояние в рамках расстройств шизофренического спектра, органических депрессий, депрессий, сочетанных с алкоголизмом и наркоманией; нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов
Table 1. Socio-demographic characteristics of patients

Показатель	БАР (n=35)	Группа 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]
Мужчины, n (%)	17 (48,6)	4 (22,2)	6 (25,0)	27 (31,9)
Женщины, n (%)	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. *— $p < 0,05$.

Состояние пациентов оценивали в соответствии с диагностическими критериями аффективных расстройств по МКБ-10 и DSM-V с применением специально разработанной карты клинического обследования. Для оценки тяжести депрессии была использована Шкала Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS). 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.

Результаты. Сравнительное исследование пациентов, страдающих АтД в рамках БАР, РДР и ПД, выявило ряд существенных различий как в социально-демографических показателях (табл. 1), так и в клинической картине заболевания. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование был значительно ниже в группе ПД (24,5 года) по сравнению с группой БАР (32,4 года; $p < 0,01$). Среди обследованных преобладали женщины (БАР — 51,4%, РДР — 77,8%, ПД — 75,0%). Пациентов с высшим образованием в группе БАР было больше (60%), чем в группе ПД (29,2%; $p < 0,05$). Соответственно, лиц с неоконченным высшим образованием было больше в группе ПД, по сравнению с группой БАР (54,2 и 20% соответственно; $p < 0,01$), что можно объяснить более молодым возрастом пациентов с ПД. По уровню семейной адаптации выгодно отличалась группа БАР: в браке состояло значимо больше

(42,9%), чем в группе РДР (27,8%) 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 во всех группах высок уровень безработных (БАР — 54,3%, РДР — 61,1%, ПД — 62,5%), что может быть связано с разными факторами.

Наследственность в группах БАР и РДР значимо чаще была отягощена аффективными расстройствами (48,6 и 44,4%) по сравнению с группой ПД (12,5%; $p < 0,01$). Расстройства шизофренического спектра в равной доле (по 11,1%) встречались в семьях пациентов с БАР и РДР и отсутствовали в группе ПД. Злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами (ПАВ), а также суициды в семьях пациентов всех групп отмечались примерно с одинаковой частотой (табл. 2).

Таблица 2. Наследственная отягощенность психическими расстройствами, n (%)

Table 2. Hereditary burden of mental disorders, n (%)

Наследственность	БАР (n=35)	Группа РДР (n=18)	ПД (n=24)
Аффективные расстройства	17 (48,6)*	8 (44,4)*	3 (12,5)
Расстройства шизофренического спектра	4 (11,4)	2 (11,1)	—
Алкоголизм / злоупотребление алкоголем	3 (8,6)	1 (5,6)	2 (8,3)
Употребление наркотических веществ / ПАВ	1 (2,9)	1 (5,6)	1 (4,2)
Отсутствие отягощенности	10 (28,6)	6 (33,3)	18 (75)
Суицидальные попытки в семье	5 (14,3)	3 (16,7)	3 (12,5)

Примечание. *— $p < 0,01$.

В структуре преморбидных личностных особенностей (см. рисунок) в группе БАР с одинаковой частотой выделялись циклоидный, гипертимный, истерический типы (28,6; 22,9; 17,1% соответственно); в группе РДР эмоционально-лабильный тип встречался чаще, чем истерический (50 и 11,1% соответственно; $p<0,05$), также выделялся психастенический тип (27,8%); в группе ПД психастенический тип преобладал по сравнению с истерическим типом личности (83,3 и 8,3% соответственно; $p<0,001$).

Пациенты в группах различались по ряду показателей течения заболевания. До начала болезни у пациентов группы БАР аффективные колебания субклинического уровня встречались значительно чаще, чем в группе РДР (65,6 и 22,2% соответственно; $p<0,01$).

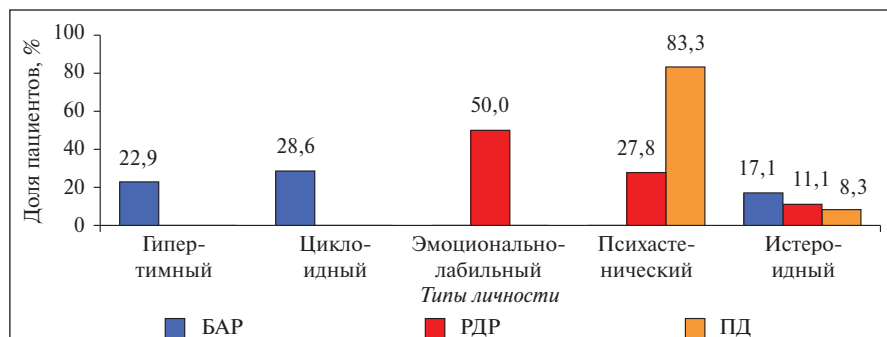
Манифестация заболевания в группах РДР и БАР могла быть обусловлена психотравмирующими событиями / стрессом (33,3 и 8,6% соответственно; $p<0,05$). В последние два года большой удельный вес среди факторов стресса занимают обстоятельства, связанные с эпидемией COVID-19, которые не только провоцируют начало депрессивной фазы, но и оказывают влияние на структуру и тяжесть депрессии, а также являются одним из ведущих психогенных факторов в развитии ПД, способствующих ее пролонгированию

и рецидивированию. Удельный вес факторов, связанных с коронавирусной инфекцией, в группе ПД составил 66,7%, что значимо больше, чем в группе РДР (16,7%; $p<0,001$) и в группе БАР (40,0%; $p<0,05$).

Средний возраст начала заболевания во всех группах был около 20 лет и значимо не различался (БАР — $21,6\pm 6,9$ года; РДР — $20,4\pm 6,9$ года; ПД — $19,8\pm 5,4$ года). Что касается течения заболеваний (табл. 3), то наблюдались определенные различия между группами: до начала лечения средняя тяжесть депрессии чаще отмечалась в группе ПД по сравнению с РДР (79,2 и 50% соответственно; $p<0,05$); депрессия тяжелой степени чаще выявлялась в группе РДР по сравнению с ПД (50 и 20,8% соответственно; $p<0,05$). При сравнении количества депрессивных эпизодов в анамнезе получены следующие результаты: от 1 до 5 эпизодов чаще отмечалось в группе ПД по сравнению с БАР (66,7 и 37,1%; $p<0,05$); от 5 до 10 эпизодов — одинаково часто; частота от 10 до 20 эпизодов значительно чаще встречалась в группе БАР по сравнению с ПД (34,3 и 4,2%; $p<0,01$); более 20 эпизодов зарегистрировано только в группе БАР (11,4%). Средняя продолжительность депрессивного эпизода была наибольшей в группе ПД ($8,5\pm 5,3$ мес) и наименьшей в группе БАР ($3,8\pm 2,1$ мес; $p<0,05$), что может быть обусловлено постоянством и длительностью такого психотравмирующего фактора, как пандемия. Максимальной средняя продолжительность ремиссии была также в группе ПД ($7,67\pm 5,51$ мес), наименьшей — также в группе БАР ($1,99\pm 1,54$ мес; $p<0,05$).

С количеством депрессивных эпизодов коррелировали продолжительность текущего эпизода ($r=-0,268$; $p<0,05$), степень тяжести депрессии по MADRS ($r=0,249$; $p<0,05$), а также индекс массы тела (ИМТ; $r=0,295$; $p<0,01$), т.е. чем реже происходили обострения, тем больше была средняя продолжительность эпизода; чем больше депрессивных эпизодов было в анамнезе, тем выше степень тяжести депрессии по MADRS, а также чем чаще случались обострения и чем короче были ремиссии, тем выше был показатель ИМТ ($r=-0,238$; $p<0,05$).

Анализ структуры депрессивного синдрома у пациентов трех групп (табл. 4) показал, что различия в частоте атипичных симптомов не были статистически значимыми, за исключением повышенного аппетита, который встречался чаще в группе ПД, по сравнению с группой БАР (83,3 и 57,1% соответственно; $p<0,05$). Что касается основных проявлений депрессии, был выявлен ряд значимых различий: у пациентов с РДР жалобы на тоску отмечались чаще, чем в группе ПД (77,8 и 29,2%; $p<0,01$). Тревога наблюдалась чаще в группе



Преморбидные личностные особенности пациентов трех групп, %
Premorbid personality characteristics of patients of three groups, %

Таблица 3. Клинико-динамические характеристики АмД
Table 3. Clinical and follow-up characteristics of AtD

Показатель	Группа		
	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Тяжесть депрессии по МКБ-10, n (%):			
легкая	0	0	0
средняя	21 (60,0)	9 (50,0)	19 (79,2)*
тяжелая	14 (40,0)	9 (50,0)*	5 (20,8)
Количество депрессивных эпизодов в анамнезе, n (%):			
от 1 до 5	13 (37,1)	10 (55,6)	16 (66,7)*
от 5 до 10	6 (17,1)	4 (22,2)	7 (29,2)
от 10 до 20	12 (34,3)**	4 (22,2)	1 (4,2)
>20	4 (11,4)	0	0
Средняя продолжительность депрессивного эпизода, мес, $M\pm\sigma$	$3,8\pm 2,1$	$5,4\pm 3,4$	$8,5\pm 5,3^{**}$
Средняя продолжительность ремиссии, мес, $M\pm\sigma$	$1,99\pm 1,54$	$3,89\pm 1,57$	$7,67\pm 5,51^{***}$

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

ПД, чем в группе РДР (95,8 и 72,2% соответственно; $p<0,05$) и БАР (54,3%; $p<0,01$). Жалобы на адинамию преобладали в группе РДР по сравнению с группой ПД (55,6 и 25%; $p<0,05$). Идеи самообвинения у пациентов с БАР (65,7%) встречались так же часто, как и в группе РДР (72,22%), что превышало эти показатели в группе ПД (37,5%; $p<0,05$). В группах БАР (34,3%) и РДР (33,3%) пациенты со сниженным аппетитом встречались чаще, чем в группе ПД (8,3%; $p<0,05$). В группе ПД пациенты с поверхностным ночным сном встречались чаще, чем в группе БАР (75 и 28,6% соответственно; $p<0,01$). Суточные колебания самочувствия с ухудшением в утренние часы при БАР составляли 28,6%, при РДР — 22,2%, что значимо отличалось от ПД (8,3%); ухудшение самочувствия в вечернее время в группе РДР выявлялось чаще, чем в группе БАР (27,8 и 14,3%; $p<0,01$). Пациенты, имеющие сезонные колебания с преобладанием ухудшения самочувствия

в осенне-зимний период, наиболее часто встречались в группах БАР (42,9%) и РДР (38,9%), значительно реже — в группе ПД (12,5%; $p<0,05$). Сезонные колебания с ухудшением весной отмечались только в группе БАР (8,6%). У пациентов с РДР жалобы на дереализацию регистрировались значительно чаще, чем в группах БАР и ПД (38,9; 5,7 и 4,2% соответственно; $p<0,001$). Суицидальные мысли чаще возникали в группе РДР по сравнению с ПД (72,2 и 41,7%; $p<0,05$), как и суицидальные попытки в анамнезе (44,4 и 16,7%; $p<0,05$). В группе ПД пациенты с астенией (95,8%) встречались чаще, чем в группе БАР (62,9%; $p<0,01$). Панические атаки чаще беспокоили пациентов группы БАР по сравнению с группой ПД (51,4 и 20,8%; $p<0,05$). Ипохондрические включения чаще регистрировались в группе ПД по сравнению с БАР (37,5 и 14,3%; $p<0,05$).

Таблица 4. Клинические особенности АтД у пациентов трех групп, n (%)
Table 4. Clinical features of AtD in patients of three groups, n (%)

Симптомы	Группа		
	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
<i>Атипичные</i>			
Реактивность настроения	35 (100)	18 (100)	24 (100)
Сенситивность	22 (62,9)	15 (83,3)	18 (75,0)
Свинцовый паралич	25 (71,4)	11 (61,1)	15 (62,5)
Вегетативные симптомы	25 (71,4)	11 (61,1)	16 (66,7)
Повышенный аппетит	20 (57,1)	11 (61,1)	20 (83,3)*
Масса тела с учетом ИМТ:			
норма	11 (31,4)	7 (38,9)	8 (33,3)
избыточная масса тела	16 (45,7)	7 (38,9)	11 (45,8)
ожирение I степени	5 (14,3)	3 (16,7)	3 (12,5)
ожирение II степени	2 (5,7)	1 (5,6)	2 (8,3)
Гиперсомния	27 (77,1)	12 (66,7)	15 (62,5)
<i>Типичные</i>			
Тоска	20 (57,1)	14 (77,8)**	7 (29,2)
Тревога	19 (54,3)**	13 (72,2)*	23 (95,8)
Адинамия	13 (37,1)	10 (55,6)*	6 (25,0)
Ангедония	2 (5,7)	1 (5,6)	1 (4,2)
Идеи самообвинения	23 (65,7)	13 (72,2)*	9 (37,5)
Сниженный аппетит	12 (34,3)	6 (33,3)*	2 (8,3)*
Снижение либидо	25 (71,4)	14 (77,8)	16 (66,7)
Ранние пробуждения	13 (37,1)	6 (33,3)	6 (25,0)
Отсутствие чувства сна	20 (57,1)	13 (72,2)	16 (66,7)
Поверхностный ночной сон	10 (28,6)	9 (50,0)	18 (75,0)**
Трудности при засыпании	14 (40,0)	10 (55,6)	11 (45,8)

Продолжение табл. 4.
Continuing of table 4.

Симптомы	Группа		
	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Инверсия цикла «сон — бодрствование»	4 (11,4)	2 (11,1)	3 (12,5)
Суточные колебания:			
утром хуже	10 (28,6)	4 (22,2)	2 (8,3)**
вечером хуже	5 (14,3)	5 (27,8)	—
Сезонные колебания:			
осень-зима	15 (42,9)*	7 (38,9)*	3 (12,5)
весна	3 (8,6)	—	—
Деперсонализация	8 (22,9)	6 (33,3)	3 (12,5)
Дереализация	2 (5,7)	7 (38,9)***	1 (4,2)
Гипотимия	35 (100)	18 (100)	24 (100)
Идеаторная заторможенность	12 (34,3)	11 (61,1)	9 (37,5)
Снижение внимания	24 (68,6)	13 (72,2)	21 (87,5)
Снижение памяти	10 (28,6)	6 (33,3)	12 (50,0)
Суицидальные мысли	21 (60,0)	13 (72,2)*	10 (41,7)
Суицидальные попытки в анамнезе	9 (25,7)	8 (44,4)*	4 (16,7)
<i>Коморбидные</i>			
Астения	22 (62,9)	15 (83,3)	23 (95,8)**
Обсессивно-компульсивные симптомы	4 (11,4)	1 (5,6)	2 (8,3)
Обсессивно-фобические симптомы	6 (17,1)	3 (16,7)	4 (16,7)
Раздражительность	18 (51,4)	9 (50,0)	8 (33,3)
Плаксивость	16 (45,7)	9 (50,0)	11 (45,8)
Панические атаки	18 (51,4)*	6 (33,3)	5 (20,8)
Ипохондрические включения	5 (14,3)	5 (27,8)	9 (37,5)*

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

При оценке соматического статуса пациентов (табл. 5) было выявлено, что во всех трех группах преобладали обменно-эндокринные (19,5%) и сердечно-сосудистые заболевания (14,3%). В группе БАР значимо чаще встречались обменно-эндокринные заболевания (31,4%; $p<0,05$), в группе РДР — сердечно-сосудистые (38,9%; $p<0,05$), в группе ПД — кожные и связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ; по 25%; $p<0,05$). Значимых различий в частоте злоупотребления алкоголем и ПАВ установлено не было.

Обсуждение. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что АтД имеет как общие особенности клинических проявлений и течения, так и различия, связанные с нозологической принадлежностью заболевания, в рамках которого она наблюдается. Для АтД в целом характерна высокая распространенность (30,8%), что, однако, не выходит за рамки этих показателей в других исследованиях (18–36%) [5, 21]. Раннее начало заболевания (около 20 лет) не противоречит полученным ранее результатам [20, 22, 23], а также подтверждает мнение J.W. Stewart [24] о том, что «начало заболевания до 20 лет» — диагностический критерий АтД. Преобладание женщин в нашей выборке согласуется с данными других авторов [12, 25, 26]. Несмотря на высокий уровень образования, более половины пациентов не работали, что может быть обусловлено разными факторами, в том числе и особенностями течения АтД [27]. Наличие истерической акцентуации в преморбиде некоторыми авторами расценивается как проявление самой АтД [28], однако в нашем исследовании они не были так широко представлены по сравнению с преморбидными особенностями, характерными для отдельных аффективных расстройств, хотя и могли исполнять роль определенного предиктора. Избыточная масса тела встречалась почти у половины пациентов (44,2%), что характерно для АтД [29], как и высокий процент жалоб на астению [30, 31]. В нашем исследовании выявлена высокая коморбидность АтД с обменно-эндокринными, сердечно-сосудистыми и кожными заболеваниями. В некоторых работах также отмечалась тесная взаимосвязь АтД с метаболическим синдромом и с сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 32].

Наряду с атипичными симптомами в структуре депрессивных синдромов присутствовали и признаки класси-

ческой депрессии, на что указывали и другие исследователи [5, 11, 33, 34], называвшие подобные симптомы меланхолическими включениями.

Для АтД в структуре БАР была характерна самая большая выявляемость (45%). Такая связь АтД и БАР подтверждается результатами исследований на протяжении последних 20 лет, особенно с БАР II, при котором распространенность симптомов АтД составляет 32,5%, а в группе расстройств биполярного спектра — 39,5% [35]. В других исследованиях также указывалось на более частую выявляемость АтД в рамках БАР II по сравнению с РДР [6, 36]. Для пациентов из группы БАР, как и при РДР, была характерна наследственная отягощенность аффективными заболеваниями, что согласуется с имеющимися в литературе данными [20, 22, 23]. В структуре преморбидных особенностей преобладающими были циклоидные, гипертимные и истерические черты характера. Ряд авторов [37, 38] также отмечали у пациентов с АтД циклотимный темперамент в преморбиде, что, на их взгляд, является диатезом не только для АтД, но и для БАР, тревожных расстройств и пограничного расстройства личности. Для пациентов с АтД при БАР были характерны аффективные колебания до манифестации заболевания, большее количество депрессивных эпизодов в анамнезе, в том числе спровоцированных психогенно. Из типичных депрессивных симптомов чаще отмечались: суточные колебания настроения с ухудшением самочувствия в утренние часы и сезонные колебания (так называемые сезонные депрессии) [39], жалобы на сниженный аппетит. Была выявлена высокая коморбидность с обменно-эндокринными заболеваниями.

АтД в рамках РДР встречалась реже, чем в других группах (23%), что совпадает с данными других исследований, где этот показатель достигал 20% [19]. Депрессия чаще начиналась спонтанно. Для преморбиды были характерны эмоционально-лабильные, психастенические и истерические акцентуации. Из типичных депрессивных симптомов чаще регистрировались тоска, адинамия, дереализация, идеи самообвинения. Значительно чаще отмечались суицидальные мысли и попытки в анамнезе, высокая коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 5. Сопутствующая соматическая патология и употребление/злоупотребление у пациентов трех групп, n (%)

Table 5. Comorbid somatic pathology and use/abuse in patients of the three groups, n (%)

Расстройства	БАР (n=35)	Группа РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего (n=77)
Соматическая патология:				
обменно-эндокринные заболевания	11 (31,4)*	3 (16,7)	1 (4,2)	15 (19,5)
сердечно-сосудистые заболевания	3 (8,6)	7 (38,9)*	1 (4,2)	11 (14,3)
кожные заболевания	3 (8,6)	1 (5,6)	6 (25,0)*	10 (13,0)
заболевания ЖКТ	—	—	6 (25,0)*	6 (7,8)
Употребление/злоупотребление во время депрессии:				
алкоголь	6 (17,1)	4 (22,2)	2 (8,3)	12 (15,6)
ПАВ	1 (2,9)	1 (5,6)	3 (12,5)	5 (6,5)
алкоголь и ПАВ	4 (11,4)	—	—	4 (5,2)

Примечание. *— $p<0,05$.

Пациенты с АтД в группе ПД составляли 31,2% всей выборки и были самыми молодыми на момент включения в исследование, что могло обуславливать наименьшее количество людей с высшим образованием и состоявших в браке. Также они имели значимо меньшую наследственную отягощенность психическими заболеваниями. Для преморбида наиболее характерна была психастеническая акцентуация личности. Значимо чаще предъявлялись жалобы на повышенный аппетит, тревогу (по данным ряда исследований [4–9, 23, 27, 40], отмечалась коморбидность тревоги и АтД), слабость, быструю утомляемость, поверхностный

ночной сон; чаще выявлялись ипохондрические включения. Была выявлена коморбидность с кожными и желудочно-кишечными заболеваниями.

Заключение. Выявленные маркеры АтД, включая преморбидный склад личности, особенности психопатологической симптоматики, течения болезни, коморбидность с другими заболеваниями и корреляционные связи между отдельными характеристиками и факторами с учетом нозологической принадлежности позволят проводить более раннюю и точную диагностику АтД и назначать адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Klein DF, Davis JM. Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1969.
- Davidson JR, Miller RD, Turnbull CD, Sullivan JL. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 May;39(5):527-34. doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290050015005
- Sovner RD. The clinical characteristics and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 1981 Jul;42(7):285-9.
- Lojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Sep 20;13:2447-56. doi: 10.2147/NDT.S147317
- Buzuk G, Lojko D, Owecki M, et al. Depression with atypical features in various kinds of affective disorders. *Psychiatr Pol*. 2016;50(4):827-38. doi: 10.12740/PP/44680
- Koyuncu A, Ertekin E, Binbay Z, et al. The clinical impact of mood disorder comorbidity on social anxiety disorder. *Compr Psychiatry*. 2014 Feb;55(2):363-9. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.08.016. Epub 2013 Oct 19.
- Koyuncu A, Ertekin E, Ertekin BA, et al. Relationship between atypical depression and social anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 2015 Jan 30;225(1-2):79-84. doi: 10.1016/j.psychres.2014.10.014. Epub 2014 Nov 11.
- Tav A, Demir Berkol T, Yildirim YM, et al. Can Comorbid Bipolar Disorder Be Associated with Atypical Depression in Patients with Social Anxiety Disorder? *J Neurobehav Sci*. 2019;6(1):130-5.
- Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the national comorbidity survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Aug;60(8):817-26. doi: 10.1001/archpsyc.60.8.817
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):72-84. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00965.x
- Lee S, Ng KL, Tsang A. Prevalence and correlates of depression with atypical symptoms in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Dec;43(12):1147-54. doi: 10.3109/00048670903279895
- Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):75-9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79 [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender features of depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):75-9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79 (In Russ.)].
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Benazzi F. Atypical bipolar II depression compared with atypical unipolar depression and nonatypical bipolar II depression. *Psychopathology*. Mar-Apr 2000;33(2):100-2. doi: 10.1159/000029128
- Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):22-8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28 [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):22-8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28 (In Russ.)].
- Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2001 Mar;62(3):212-6; quiz 217.
- Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv*. 2001 Jan;52(1):51-5. doi: 10.1176/appi.ps.52.1.51
- Петрунько ОВ, Швецова АВ, Магонова ЕГ, Хамарханова АА. Атипичная симптоматика в клинике монополярной депрессии. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;(5):72-5. [Petrunko OV, Shvetsova AV, Magonova EG, Khamarkhanova AA. Atypical symptoms of bipolar depression. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2009;(5):72-5 (In Russ.)].
- Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):209-17. doi: 10.1016/j.jad.2004.05.004
- Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254-75. doi: 10.1038/sj.mp.4001032
- Blanco C, Vesga-Lopez O, Stewart JW, et al. Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*. 2012 Feb;73(2):224-32. doi: 10.4088/JCP.10m06227. Epub 2011 Sep 6.
- Novick JS, Stewart JW, Wisniewski SR, et al. Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D. *J Clin Psychiatry*. 2005 Aug;66(8):1002-11. doi: 10.4088/jcp.v66n0807
- Stewart J. Atypical depression: history and future. *Psychiatr Ann*. 2014;44:557-62.
- Brailean A, Curtis J, Davis K, et al. Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the UK Biobank Mental Health Survey. *Psychol Med*. 2020 May;50(7):1129-38. doi: 10.1017/S0033291719001004. Epub 2019 May 2.
- Agosti V, Stewart JW. Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *J Affect Disord*. 2001 Jun;65(1):75-9. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00251-2
- Stewart JW, McGrath PJ, Fava M, et al. Do atypical features affect outcome in depressed outpatients treated with citalopram? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):15-30. doi: 10.1017/S1461145709000182. Epub 2009 Apr 3.

28. McGinn LK, Asnis GM, Suchday S, Kaplan M. Increased personality disorders and Axis I comorbidity in atypical depression. *Compr Psychiatry*. Nov-Dec 2005;46(6):428-32. doi: 10.1016/j.comppsy.2005.03.002
29. Lasserre AM, Glaus J, Vandeleur CL, et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014 Aug;71(8):880-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.411. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2014 Sep;71(9):1079.
30. Соколовская ЛВ. Астения — типология, динамика (пограничные состояния и эндогенные заболевания): Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Москва; 1991. 17 с. [Sokolovskaya LV. *Asteniya — tipologiya, dinamika, pogranichnyye sostoyaniya i endogennyye zabolevaniya*. Avtoref. ... diss. kand. med. nauk [Asthenia — typology, dynamics (borderline states and endogenous diseases): Author's abstract. Dis. Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1991. 17 p. (In Russ.)].
31. Зеленина ЕВ. Соматовегетативный симптомокомплекс в структуре депрессий (типология, клиника, терапия): Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Москва; 1997. 23 с. [Zelenina YeV. *Somatovegetativnyy simptomokompleks v strukture depressiy (tipologiya, klinika, terapiya)*: Avtoref. ... diss. kand. med. nauk [Somatovegetative symptom complex in the structure of depression (typology, clinic, therapy): Author's abstract. Dis. Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1997. 23 p. (In Russ.)].
32. Lasserre AM, Strippoli MF, Glaus J, et al. Prospective associations of depression subtypes with cardio-metabolic risk factors in the general population. *Mol Psychiatry*. 2017 Jul;22(7):1026-34. doi: 10.1038/mp.2016.178. Epub 2016 Oct 11.
33. Лапин ИА, Рогачева ТА. Атипичная депрессия (анализ взаимосвязей отдельных атипичных симптомов с социально-демографическими и клиническими переменными). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(3):17-25. [Lapin IA, Rogacheva TA. Atypical depression (analysis of links between individual atypical symptoms and sociodemographic and clinical variables). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya*. 2020;30(3):17-25 (In Russ.)].
34. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Feb;256(1):44-54. doi: 10.1007/s00406-005-0600-z. Epub 2005 Jul 27.
35. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry*. Mar-Apr 1998;39(2):63-71. doi: 10.1016/s0010-440x(98)90080-3
36. Benazzi F. Testing DSM-IV definition of atypical depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Mar;15(1):9-16. doi: 10.1023/a:1023272408562
37. Seemüllera F, Riedela M, Wickelmaiera F, et al. Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity. *J Affect Disord*. 2008 Jun;108(3):271-8. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.025. Epub 2007 Dec 31.
38. Смулевич АБ. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2007. 256 с. [Smulevich AB. *Depressii v obshchei meditsine: Rukovodstvo dlya vrachei* [Depression in General medicine: a guide for doctors]. Moscow: MIA; 2007. 256 p. (In Russ.)].
39. Pae CU, Tharwani H, Marks DM, et al. Atypical depression: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2009 Dec;23(12):1023-37. doi: 10.2165/11310990-000000000-00000
40. Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Klein DF. DSM-IV depression with atypical features: is it valid? *Neuropsychopharmacology*. 2009 Dec;34(13):2625-32. doi: 10.1038/npp.2009.99. Epub 2009 Sep 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.12.2021/22.03.2022/25.03.2022

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.

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

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

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

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

Изменение экспрессии микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* характерно для ремиттирующего рассеянного склероза вне зависимости от стадии его течения

Баулина Н.М., Кабаева А.Р., Бойко А.Н., Фаворова О.О.
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Роль микроРНК — малых регуляторных некодирующих РНК — в развитии рассеянного склероза (РС) интенсивно исследуется. Ранее мы с помощью РНК-секвенирования впервые обнаружили значимое повышение экспрессии 26 генов микроРНК, локализованных в локусе *DLK1-DIO3*, у мужчин, больных ремиттирующим РС (РРС), в мононуклеарных клетках (МНК) крови.

Цель исследования — оценить возможное участие микроРНК в регуляции активности патологического процесса при РРС путем сравнения уровней экспрессии генов микроРНК из этого локуса у больных в стадии ремиссии и обострения, а также у здоровых индивидов, раздельно для мужчин и женщин.

Пациенты и методы. Анализ экспрессии микроРНК *miR-431-5p*, *miR-127-3p*, *miR-379*, *miR-376c*, *miR-381*, *miR-410* и *miR-656-3p* проводили в МНК 16 больных в стадии обострения и 20 пациентов в стадии ремиссии, не принимавших иммуномодулирующие препараты, а также 20 здоровых индивидов методом обратной транскрипции и последующей полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Уровни экспрессии всех исследованных микроРНК не различались у больных в стадии ремиссии и обострения, у мужчин и женщин. В то же время у мужчин (в стадии ремиссии и обострения) выявлено значительное повышение уровней всех микроРНК при сравнении со здоровыми мужчинами; у женщин изменений в экспрессии не наблюдали. Показан высокий уровень корреляции экспрессии микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* как у больных, так и у здоровых лиц из контрольной группы вне зависимости от пола. Коэкспрессия наблюдалась не только для генов микроРНК из одного одного кластера (*14q32.2* или *14q32.31*), но и для генов из разных кластеров.

Заключение. Гены микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* вовлечены в формирование патогенетических механизмов возникновения РРС, но не в процессы, связанные с переходом от ремиссии к обострению. Высокая согласованность экспрессии микроРНК вне зависимости от локализации их генов внутри этого региона предполагает существование общего механизма, регулирующего их транскрипцию.

Ключевые слова: рассеянный склероз; ремиссия; обострение; микроРНК; импринтированный локус *DLK1-DIO3*.

Контакты: Наталья Михайловна Баулина; tasha.baulina@gmail.com

Для ссылки: Баулина НМ, Кабаева АР, Бойко АН, Фаворова ОО. Изменение экспрессии микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* характерно для ремиттирующего рассеянного склероза вне зависимости от стадии его течения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):64–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-64-70

Changes in expression of miRNAs from the *DLK1-DIO3* locus are characteristic of relapsing-remitting multiple sclerosis regardless of the disease activity

Baulina N.M., Kabaeva A.R., Boyko A.N., Favorova O.O.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

The role of miRNAs — small, regulatory, noncoding RNAs — in the multiple sclerosis (MS) development is being intensively investigated. Previously, we the first who observed a significant increase in the expression of 26 microRNA genes localized in the *DLK1-DIO3* locus in men with relapsing-remitting MS (RRMS) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), using RNA sequencing.

Objective: to evaluate the possible involvement of miRNAs in the regulation of the activity of the pathological process in RRMS by comparing the miRNA genes expression levels from this locus in patients in remission, relapse, and healthy individuals, separately for men and women.

Patients and methods. Analysis of *miR-431-5p*, *miR-127-3p*, *miR-379*, *miR-376c*, *miR-381*, *miR-410* and *miR-656-3p* microRNA expression was performed by reverse transcription and subsequent real-time polymerase chain reaction in PBMCs of 16 patients in the relapse stage, 20 patients in remission who did not receive immunomodulatory drugs, and 20 healthy individuals.

Results and discussion. The expression levels of all studied miRNAs did not differ in patients in remission and relapse stages, in men and women. At the same time, men (in remission and relapse) showed a significant increase in the levels of all miRNAs compared with healthy men; in women, no changes in expression were observed. A high level of correlation of miRNA expression from the *DLK1-DIO3* locus was shown in both patients and healthy individuals from the control group, regardless of gender. Coexpression was observed not only for miRNA genes from the same cluster (*14q32.2* or *14q32.31*), but also for genes from different clusters.

Conclusion. *The miRNAs genes from the DLK1-DIO3 locus are involved in the pathophysiology of RMS onset, but not in the processes associated with the transition from remission to relapses. The high consistency of miRNA expression, regardless of the localization of their genes within this region, suggests the presence of a common mechanism that regulates their transcription.*

Keywords: *multiple sclerosis; remission; relapse; miRNA; imprinted locus DLK1-DIO3.*

Contact: *Natalia Mikhailovna Baulina; tasha.baulina@gmail.com*

For reference: *Baulina NM, Kabaeva AR, Boyko AN, Favorova OO. Changes in expression of miRNAs from the DLK1-DIO3 locus are characteristic of relapsing-remitting multiple sclerosis regardless of the disease activity. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):64–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-64-70*

Рассеянный склероз (РС) представляет собой одну из наиболее социально и экономически значимых проблем современной неврологии. Это заболевание чаще всего поражает молодых людей в трудоспособном возрасте (15–40 лет), причем количество пациентов такого возраста увеличивается в мире на 10% каждые 5 лет и сейчас составляет свыше 3 млн человек [1]. РС характеризуется гетерогенностью клинических форм; наиболее распространен ремиттирующий РС (РРС), течение которого определяется чередованием периодов обострения (с резким ухудшением симптоматики) и ремиссии (с полным или неполным восстановлением функций). Хотя механизмы, лежащие в основе такого волнообразного течения, остаются не до конца выясненными, установлена роль иммунной системы в инициировании обострений при РРС, когда иммунные клетки, будучи активированными, проникают в центральную нервную систему и провоцируют там нейровоспалительные процессы [2].

В настоящее время интенсивно исследуется роль микроРНК – малых некодирующих РНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, в молекулярных механизмах развития и активного течения РС. МикроРНК участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов посредством полного или неполного комплементарного связывания затравочной области микроРНК (6–8 нуклеотидов) в основном с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишени [3]. Ранее проведенное нами исследование впервые обнаружило с помощью РНК-секвенирования значимое повышение экспрессии 26 генов микроРНК из 54, ко-локализованных на хромосоме 14 в области импринтированного локуса *DLK1-DIO3*, в мононуклеарных клетках (МНК) крови больных РРС [4]. Ассоциация этого локуса с РС наблюдалась только у мужчин. Известно, что экспрессия генов микроРНК в этом локусе осуществляется с материнской хромосомы (рис. 1). Повышенная экспрессия у мужчин с РРС семи генов микроРНК этого локуса, а именно: miR-431-5p, miR-127-3p, miR-379, miR-376c, miR-381, miR-410 и miR-656-3p, была подтверждена на независимых группах.

Цель настоящего исследования – исходя из представлений о возможном участии микроРНК в регуляции активности иммунопатологического процесса при РРС, выяснить, зависят ли изменения в уровнях экспрессии генов микроРНК, расположенных в локусе *DLK1-DIO3*, от стадии клинического течения РРС. Для этого проведен анализ экспрессии ряда генов микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* в МНК больных РРС в стадиях ремиссии и обострения, а также здоровых индивидов, отдельно для мужчин и женщин.

Пациенты и методы. В исследование было включено 36 неродственных пациентов с РРС (средний возраст – 31,0±7,5 года), из них 56% женщин. Диагноз РС был поставлен согласно критериям Макдональда 2017 г. [5]. Подбор участников исследования проведен в Федеральном центре мозга и нейротехнологий. Больные, включенные в это исследование, никогда не принимали иммуномодулирующих препаратов и не имели каких-либо других воспалительных заболеваний. Двадцать больных РРС (10 мужчин и 10 женщин) находились в стадии стабильной клинической ремиссии; забор крови у них проводили спустя по меньшей мере 6 мес с момента последнего обострения. Шестнадцать больных РРС (6 мужчин и 10 женщин) были в стадии обострения; кровь у них забирали спустя 24–36 ч после проявления клинических признаков обострения и до первого введения глюкокортикоидов. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от пола (табл. 1). Больные РРС мужчины в ремиссии и в стадии обострения значительно различаются в отношении тяжести течения РС по шкале инвалидизации EDSS ($p=0,018$ при сравнении показателей EDSS с помощью теста Манна–Уитни), тогда как у женщин эти показатели в ремиссии и при обострении значительно не различались. По возрасту больные РРС в ремиссии и в стадии обострения значительно не различались как среди женщин, так и среди мужчин. Контрольную группу составили 20 здоровых индивидов (10 мужчин и 10 женщин) без острых и хронических неврологических заболеваний. Средний возраст здоровых мужчин и женщин был равен 31,7±7,7 и 40,8±12,9 года соответственно. От всех участников исследования получено письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с разрешением этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол №139 от 10.11.2014).

МНК выделяли из периферической крови методом центрифугирования на градиенте фиколл-гистобака (Sigma-Aldrich, США) спустя не более 3 ч с момента забора крови. Затем клетки лизировали при помощи QIAzol Lysis Reagent (Qiagen, Германия) и хранили при температуре -80 °C до дальнейших манипуляций. Для выделения из клеточных лизатов тотальной РНК, содержащей фракцию микроРНК, применяли набор miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). Анализ уровней экспрессии генов микроРНК miR-431-5p, miR-127-3p, miR-379, miR-376c, miR-381, miR-410 и miR-656-3p в МНК проводили методом обратной транскрипции с последующей количественной полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) с использованием метода дельта-дельта Ct ($\Delta\Delta Ct$) [5]. Для проведения обратной транскрипции ис-

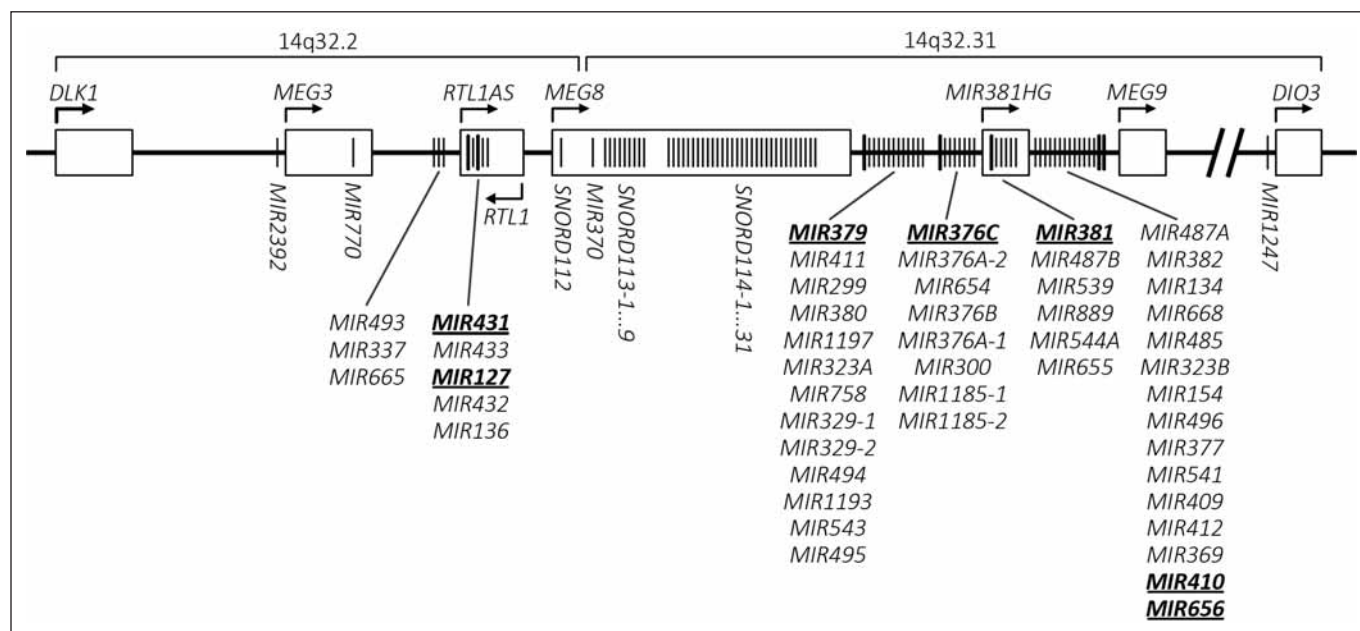


Рис. 1. Схематическое представление импринтированного локуса *DLK1-DIO3* на хромосоме 14. Локус содержит три экспрессирующихся с отцовской хромосомы белок-кодирующих гена: *DLK1* (Delta Like Non-Canonical Notch Ligand 1), *DIO3* (Type III iodothyronine deiodinase) и *RTL1* (Retrotransposon Gag Like 1). Полностью комплементарный антисмысловый транскрипт *antiRTL1* экспрессируется с материнской хромосомы и действует как репрессор транскрипции *RTL1*. Локус также содержит гены длинных некодирующих РНК (*MEG3*, *MEG8*, *MIR381HG*, *MEG9*), экспрессирующихся, напротив, с материнской хромосомы. *MEG8* содержит гены малых ядерных РНК семейства *snoRNA C/D-box*, а именно: *SNORD112*, *SNORD113*, *SNORD114*, состоящие из одного, девяти и 31 паралогического гена соответственно. Локус содержит два больших кластера генов микроРНК (10 генов микроРНК в 14q32.2 и 44 гена микроРНК в 14q32.31), также экспрессирующихся с материнского аллеля. Группы генов микроРНК, расположенных в непосредственной близости друг от друга или относящихся к одной структурной единице генома, объединены в списки. Прямоугольники представляют собой гены, кодирующие белки, и длинные некодирующие РНК. Черными штрихами отмечены гены микроРНК и малых ядерных РНК. Жирным шрифтом выделены микроРНК, для которых повышение экспрессии генов при РС у мужчин было обнаружено с помощью РНК-секвенирования и подтверждено на независимой расширенной выборке ранее [4]

Fig. 1. Schematic representation of the imprinted *DLK1-DIO3* locus on chromosome 14. The locus contains three protein-coding genes expressed from the paternal chromosome: *DLK1* (Delta Like Non-Canonical Notch Ligand 1), *DIO3* (Type III iodothyronine deiodinase), and *RTL1* (Retrotransposon Gag Like 1). The fully complementary antisense *antiRTL1* transcript is expressed from the maternal chromosome and acts as a repressor of *RTL1* transcription. The locus also contains genes for long noncoding RNAs (*MEG3*, *MEG8*, *MIR381HG*, *MEG9*), which, on the contrary, are expressed from the maternal chromosome. *MEG8* contains small nucleolar RNA genes of the *snoRNA C/D-box* family, specifically: *SNORD112*, *SNORD113*, *SNORD114*, consisting of one, nine, and 31 paralogous genes, respectively. The locus contains two large clusters of miRNA genes (10 miRNA genes at 14q32.2 and 44 miRNA genes at 14q32.31), which are also expressed from the maternal allele. Groups of miRNA genes located in close proximity to each other or related to the same structural unit of the genome are combined into lists. The boxes represent protein-coding genes and long non-coding RNAs. Black dashes indicate genes for miRNAs and small nucleolar RNAs. microRNAs for which an increase in gene expression in MS in men was detected using RNA sequencing and confirmed earlier on an independent extended sample are in bold [4]

пользовали набор TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Оценку уровня экспрессии методом ПЦР в реальном времени проводили с помощью наборов TaqMan miRNA Assays (Thermo Fisher Scientific, США). Уровень экспрессии нормализовали на эндогенные контроли (*RNU6B* и *RNU48*). Значимость различий уровней экспрессии микроРНК между исследуемыми группами оценивали с помощью теста Манна–Уитни. МикроРНК считали дифференци-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных PPC, включенных в исследование

Table 1. Demographic and clinical characteristics of RRMS patients included in the study

Характеристика	PPC, мужчины		PPC, женщины	
	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение
Число больных	10	6	10	10
Возраст, годы	31,7±7,3	34,3±10,1	31,0±6,6	29,1±8,1
EDSS на момент обследования, баллы	2,1±0,8*	3,5±0,8*	2,1±0,8	2,6±0,7

Примечание. *p=0,018 по данным теста Манна–Уитни.

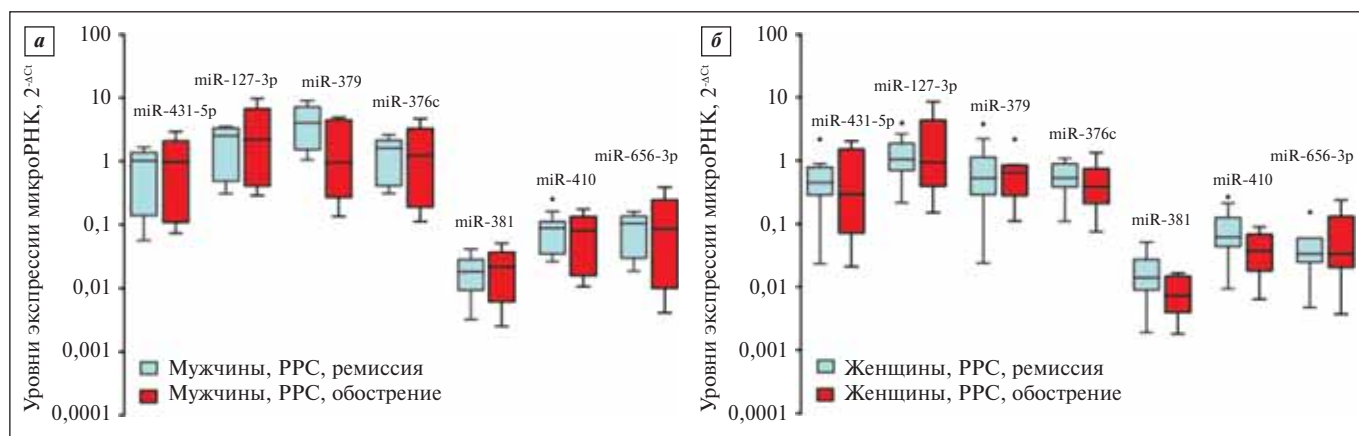


Рис. 2. Уровни экспрессии *miR-431-5p*, *miR-127-3p*, *miR-379*, *miR-376c*, *miR-381*, *miR-410* и *miR-656-3p* в МНК больных РРС в стадии ремиссии и обострения по результатам RT-qPCR-анализа у мужчин (а) и женщин (б). Результаты представлены в виде диаграммы размаха, где обозначены медиана [25-й; 75-й перцентили], минимальное и максимальное значения выборки (в логарифмической шкале). Экспрессия микроРНК рассчитана относительно среднего значения экспрессии малых ядерных РНК RNU6B и RNU48 с использованием метода $\Delta\Delta C_t$

Fig. 2. Expression levels of *miR-431-5p*, *miR-127-3p*, *miR-379*, *miR-376c*, *miR-381*, *miR-410*, and *miR-656-3p* in PBMCs of RRMS patients in remission and relapse according to the results of RT-qPCR analysis in men (a) and women (b). The results are presented as a range diagram, where the median [25th; 75th percentile], the minimum and maximum values of the sample (on a logarithmic scale) are highlighted. MiRNA expression was calculated relative to the mean value of the small nucleolar RNAs RNU6B and RNU48 expression using the $\Delta\Delta C_t$ method

ально экспрессирующей при кратности изменений (fold change, FC) в уровнях экспрессии между сравниваемыми группами более чем в 2 раза; порогом статистической значимости считали $p < 0,05$. Для исследования согласованности экспрессии микроРНК проводили корреляционный анализ. Для построения корреляционной матрицы ис-

пользовали значения $2^{-\Delta C_t}$ различных пар микроРНК и рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) с помощью программы Graph Pad Prism; порогом статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении больных РРС мужчин в стадии ремиссии с больными мужчинами в стадии обострения уровни экспрессии всех исследованных микроРНК из импринтированного локуса *DLK1-DIO3*, а именно: *miR-431-5p*, *miR-127-3p*, *miR-379*, *miR-376c*, *miR-381*, *miR-410* и *miR-656-3p*, не различались (рис. 2, а). У женщин наблюдали аналогичную картину (рис. 2, б).

В табл. 2 (левая панель) представлены данные количественного анализа с использованием теста Манна–Уитни, подтверждающие, что уровни экспрессии микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* значимо не меняются в зависимости от стадии клинического течения РРС как у мужчин, так и у женщин.

При сравнении между собой больных РРС мужчин и женщин (см. табл. 2, правая панель), уровни большинства из изучаемых микроРНК, а именно: *miR-431-5p*, *miR-127-3p*, *miR-376c*, *miR-381*, *miR-410* и *miR-656-3p*, в стадии ремиссии значимо не отличались. Исключение составила *miR-379*, уровни которой были значимо выше у мужчин ($p = 0,0006$). В обострении значимых

Таблица 2. Количественный анализ экспрессии микроРНК у больных РРС в стадии ремиссии и в стадии обострения, отдельно для мужчин и женщин, с использованием теста Манна–Уитни

Table 2. Quantitative analysis of miRNA expression in RRMS patients in remission and in the relapse stage, separately for men and women, using the Mann–Whitney test

МикроРНК	Ремиссия по сравнению с обострением				Мужчины по сравнению с женщинами			
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение
	FC	p-value	FC	p-value	FC	p-value	FC	p-value
miR-431-5p	0,77	>0,999	0,91	0,67	1,31	0,53	1,55	0,59
miR-127-3p	0,61	0,85	0,63	0,95	1,44	0,58	1,48	0,77
miR-379	2,19	0,11	1,39	0,95	4,87	0,0006	3,1	0,31
miR-376c	0,86	0,48	1,22	0,35	2,34	0,089	3,33	0,31
miR-381	0,90	0,98	2,13	0,19	1,03	0,68	2,43	0,19
miR-410	1,24	0,48	2,15	0,11	1,04	0,68	1,8	0,52
miR-656-3p	0,74	0,48	0,69	0,78	1,89	0,19	1,75	0,88

Примечания. FC (fold change) — кратность изменений уровней экспрессии микроРНК между двумя сравниваемыми группами; p-value — величина p . Жирным шрифтом выделены значимые различия экспрессии микроРНК ($-2 < FC < 2$; $p < 0,05$).

различий уровней всех микроРНК между мужчинами и женщинами не наблюдалось.

В то же время при сравнении с мужчинами контрольной группы у больных РРС мужчин и в ремиссии, и в стадии обострения было выявлено значительное повышение уровней изучаемых микроРНК (табл. 3, левая панель). При этом в стадии ремиссии значения FC варьировали в пределах от 5,53 (для miR-656-3p) до 11,08 (для miR-379); повышение экспрессии всех микроРНК характеризовалось уровнем значимости в диапазоне от 0,000011 до 0,015. У мужчин в стадии обострения уровни всех изучаемых микроРНК в сравнении со здоровыми мужчинами также были повышены ($5,06 < FC < 9,56$), для трех из них эти изменения были значимыми ($p=0,019$). У женщин аналогичный анализ показал отсутствие изменений в уровнях экспрессии семи микроРНК вне зависимости от активности патологического процесса (стадии течения РРС) при сравнении с контролем (см. табл. 3, правая панель).

Таким образом, значимое повышение экспрессии всех исследованных микроРНК локуса *DLK1-DIO3* у больных РРС мужчин наблюдается в сравнении с контролем в стадии ремиссии, а трех из них (miR-431-5p, miR-127-3p и miR-381) — также и в стадии обострения. У женщин отсутствие изменений в экспрессии этих микроРНК не было связано с активностью патологического процесса при РРС.

Поскольку дифференциально экспрессирующиеся при РРС гены микроРНК из импринтированного локуса *DLK1-DIO3* имеют кластерную организацию, можно предположить, что по меньшей мере каждый кластер имеет общий/сходный механизм регуляции экспрессии. Для проверки этой гипотезы проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, позволивший оценить согласованность уровней экспрессии микроРНК miR-431-5p, miR-127-3p (кластер 14q32.2) и miR-379, miR-376c, miR-381, miR-410 и miR-656-3p (кластер 14q32.31), расположенных в локусе *DLK1-DIO3*, у мужчин и у женщин в группах здоровых контролей и больных РРС. На рис. 3 для здоровых контролей (рис. 3, а) и больных РРС в ремиссии (рис. 3, б) изображены матрицы полученных корреляций, на которых отражены их значимость и рассчитанный коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Все значимые корреляции ($p < 0,05$) были положительными и характеризовались $r \geq 0,66$. У здоровых женщин выявлено семь скоррелированных по экспрессии пар микроРНК, шесть из них были значимо скоррелированы и у женщин, больных РРС (miR-431-5p/miR-127, miR-431-5p/miR-656-3p, miR-127/miR-379, miR-127/miR-376c, miR-127/miR-381 и miR-376c/miR-381); при этом в последней группе обнаружено еще 10 пар микроРНК, характеризующихся значением

$r \geq 0,67$. Среди мужчин выявлено 11 значимо скоррелированных пар у здоровых лиц контрольной группы и 14 — у больных РРС; из них семь пар (miR-431-5p/miR-127, miR-431-5p/miR-376c, miR-127/miR-376c, miR-379/miR-376c, miR-379/miR-656-3p, miR-376c/miR-656-3p и miR-410/miR-656-3p) оказались общими для здоровых контролей и больных РРС. В состав перечисленных пар входят микроРНК как из одного, так и из разных кластеров.

У больных РРС мужчин и женщин наблюдали 10 идентичных пар, что составляет соответственно 71 и 63% от числа всех значимо скоррелированных пар. Среди здоровых индивидов число общих пар между мужчинами и женщинами составляет 36 и 57% от числа значимо скоррелированных пар. Таким образом, в отличие от женщин, у мужчин число общих скоррелированных пар заметно увеличивается при РРС по сравнению с контролем.

В целом, корреляционный анализ Спирмена продемонстрировал высокий уровень попарной корреляции экспрессии микроРНК как у больных РРС, так и у здоровых лиц контрольной группы вне зависимости от пола, тем самым указывая на общую тенденцию этих микроРНК к коэкспрессии. Важно отметить, что коэкспрессия наблюдалась как для генов микроРНК, расположенных внутри одного кластера (14q32.2 или 14q32.31), так и для генов микроРНК, локализованных в разных кластерах. Это может свидетельствовать о существовании общего регуляторного механизма, контролирующего экспрессию микроРНК из локуса *DLK1-DIO3*. В то же время наблюдаются вариabельность скоррелированных пар микроРНК у мужчин и женщин и различия в их числе; наибольшее число пар (16 из 21) наблюдали у женщин с РРС.

Таблица 3.

Количественный анализ экспрессии микроРНК у больных РРС в ремиссии и в стадии обострения по сравнению с индивидами контрольной группы, отдельно для мужчин и женщин, с использованием теста Манна—Уитни

Table 3.

Quantitative analysis of miRNA expression in RRMS patients in remission or exacerbation compared with individuals in the control group, separately for men and women, using the Mann—Whitney test

МикроРНК	Мужчины				Женщины			
	ремиссия по сравнению с контролем		обострение по сравнению с контролем		ремиссия по сравнению с контролем		обострение по сравнению с контролем	
	FC	p-value	FC	p-value	FC	p-value	FC	p-value
miR-431-5p	6,16	0,0015	7,98	0,019	1,18	0,39	1,29	0,95
miR-127-3p	5,87	0,0011	9,56	0,019	1,13	0,62	1,79	0,67
miR-379	11,08	0,00073	5,06	0,13	0,62	0,31	0,45	0,16
miR-376c	4,71	0,00023	5,49	0,13	1,26	0,43	1,03	0,72
miR-381	5,88	0,00026	6,53	0,019	1,41	0,62	0,66	0,31
miR-410	6,38	0,000011	5,16	0,055	1,89	0,24	0,88	0,56
miR-656-3p	5,53	0,00013	7,45	0,10	1,12	0,52	1,63	0,43

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые различия экспрессии микроРНК ($-2 < FC < 2$; $p < 0,05$).

Обсуждение. Наше исследование показало отсутствие в МНК зависимости уровней экспрессии микроРНК miR-431-5p, miR-127-3p, miR-379, miR-376c, miR-381, miR-410 и miR-656-3p, кодируемых в импринтированном локусе *DLK1-DIO3*, от активности патологического процесса при РРС как у мужчин, так и у женщин. При этом при отдельном сравнении с мужчинами контрольной группы мы наблюдали у больных РРС мужчин в ремиссии картину, сходную с ранее наблюдаемой нами у больных РРС без учета активности патологического процесса [4] — специфическое повышение экспрессии всех исследуемых микроРНК. При обострении РРС значимое повышение экспрессии по сравнению с контролем наблюдали у мужчин для трех микроРНК из семи исследуемых. У женщин при сравнении с контролем различий не наблюдали ни в ремиссии, ни при обострении. Эти данные могут говорить о том, что изменения в экспрессии микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* при РС, вероятнее всего, связаны с формированием универсальных механизмов, определяющих фенотип патологического состояния вне зависимости от активности его течения. И в ремиссии, и в стадии обострения значимых различий уровней отдельных микроРНК между мужчинами и женщинами не наблюдалось, за исключением miR-379, которая характеризуется более высокой экспрессией в ремиссии у мужчин по сравнению с женщинами.

Ранее в ряде работ были обнаружены изменения в экспрессии отдельных микроРНК из этого локуса при РРС. Однако эти исследования проводились в смешанных по полу группах и без учета стадий течения заболевания. Уровни miR-433-3p, miR-485-3p и miR-432-5p различались у больных РРС по сравнению с больными первично- и вторично-прогрессирующим РС [6]. Обнаружена пониженная экспрессия miR-494 в Т-клетках больных РС по сравнению с контрольной группой [7].

Интересно отметить, что снижение уровня экспрессии miR-411* из *DLK1-DIO3* импринтированного локуса наблюдали в периферической крови больных РРС, принимавших натализумаб, при сравнении с больными РРС, не принимавшими иммуномодулирующих препаратов [8]. В контексте наших результатов, свидетельствующих о повышенной экспрессии этой микроРНК в МНК больных РРС, эти данные могут стать отправной точкой для изучения экспрессии микроРНК из этого локуса в поисках перспективных биомаркеров эффективности лечения РРС.

Высокая согласованность экспрессии генов микроРНК вне зависимости от их расположения в том или ином кластере локуса *DLK1-DIO3* указывает на существование общего механизма регуляции генов микроРНК. Тот факт, что мы наблюдали коэкспрессию выбранных генов микроРНК, расположенных в обоих кластерах при РРС, позволяет нам предположить, что не

только исследуемые гены микроРНК, но и весь пул микроРНК, кодируемых в этом локусе, ассоциирован с РС. В этом случае выявленные изменения уровня микроРНК при РС являются следствием изменения общего механизма регуляции экспрессии микроРНК из этого локуса при заболевании. В то же время не обязательно все микроРНК из локуса, а только некоторые из них могут принимать непосредственное участие в патогенезе РС.

Существование общего регуляторного механизма для генов микроРНК, вовлеченных в развитие РС, может быть связано с рядом факторов, которые регулируют транскрипцию на эпигенетическом (например, метилирование ДНК или модификации гистонов) и/или геномном уровне (например, факторы транскрипции, которые могут быть универсальными для генов микроРНК, расположенных в локусе).

Таким образом, вопрос о механизмах, ответственных за изменение экспрессии микроРНК при РС, остается открытым. Учитывая, что наблюдаемые при РС изменения экспрессии микроРНК характерны для мужчин, но не для женщин, изучение зависимости от половых гормонов регуляции этого локуса при патологическом состоянии является одним из привлекательных направлений дальнейших исследований.

Здоровый контроль Мужчины								РРС, ремиссия Мужчины							
miR-431	0,98	0,45	0,78	0,35	0,65	0,77		miR-431	0,92	0,68	0,83	0,70	0,56	0,55	
	0,73	miR-127	0,47	0,83	0,25	0,58	0,80		0,96	miR-127	0,73	0,92	0,67	0,56	0,61
	0,60	0,88	miR-379	0,80	0,30	0,80	0,85		0,77	0,77	miR-379	0,88	0,58	0,53	0,78
	0,30	0,68	0,68	miR-376c	0,25	0,73	0,98		0,86	0,76	0,55	miR-376c	0,66	0,58	0,73
	0,43	0,80	0,65	0,87	miR-381	0,43	0,22		0,79	0,72	0,59	0,93	miR-381	0,94	0,69
	0,58	0,57	0,52	0,47	0,48	miR-410	0,82		0,69	0,67	0,67	0,84	0,90	miR-410	0,79
	0,90	0,62	0,58	0,33	0,27	0,42	miR-656		0,88	0,92	0,76	0,60	0,49	0,49	miR-656
Женщины								Женщины							

Рис. 3. Корреляционные матрицы уровней экспрессии микроРНК у здоровых лиц контрольной группы (а) и больных РРС в стадии ремиссии (б). В ячейках представлены значения рассчитанных коэффициентов корреляции при попарном сравнении экспрессии микроРНК, в верхней половине матрицы (относительно диагонали с перечисленными микроРНК) — у мужчин, в нижней — у женщин. miR-431-5p и miR-127-3p экспрессируются из кластера 14q32.2, остальные микроРНК — из кластера 14q32.31. Ячейки, соответствующие значимым корреляциям ($p < 0,05$), выделены серым цветом

Fig. 3. Correlation matrices of miRNA expression levels in healthy controls (a) and RRMS patients in remission (b). The cells show the values of the calculated correlation coefficients for pairwise comparison of miRNA expression, in the upper half of the matrix (relative to the diagonal with the listed miRNAs) in men, in the lower half in women. miR-431-5p and miR-127-3p are expressed from the 14q32.2 cluster, the remaining miRNAs are expressed from the 14q32.31 cluster. Cells corresponding to significant correlations ($p < 0.05$) are highlighted in gray

Половые различия в экспрессии некоторых микроРНК при РС наблюдали также в работе [9], однако сопоставление полученных нами и этими авторами результатов затруднительно, поскольку включенные в их исследование больные РС принимали различные иммуномодулирующие препараты, а это, как известно, может влиять на экспрессию микроРНК. В ряде работ, посвященных анализу данных о половом диморфизме экспрессии микроРНК [10–12], отмечается важный вклад X-хромосомы и половых гормонов в это явление, однако характер гендер-зависимой экспрессии микроРНК недостаточно изучен. Мало что известно об экспрессии микроРНК из *DLK1-DIO3* локуса в контексте гендер-специфичности. Обнаружено, что транскрипция генов *MIR433* и *MIR127*, кодируемых в локусе *DLK1-DIO3*, регулируется эстроген-связанным рецептором ERRγ [13]. Показано, что однонуклеотидный полимор-

физм (SNP) rs4905998 в локусе количественных признаков cis-miR-eQTL на хромосоме 14 ассоциирован с аллель-специфической экспрессией 16 микроРНК из *DLK1-DIO3* импринтированного локуса; по данным полногеномных исследований, SNP rs6575793, который находится в высоком неравновесном сцеплении с SNP rs4905998 (так называемый прокси-SNP), ассоциирован с возрастом менархе [14].

Закключение. В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о вовлеченности генов микроРНК из локуса *DLK1-DIO3* в формирование патогенетических механизмов, приводящих к возникновению РРС, но не в процессах, связанных с переходом от ремиссии к обострению. Высокая согласованность экспрессии ряда микроРНК вне зависимости от локализации их генов внутри данного региона предполагает существование общего механизма, регулирующего транскрипцию этих генов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816–21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.
- Mills EA, Mirza A, Mao-Draayer Y. Emerging Approaches for Validating and Managing Multiple Sclerosis Relapse. *Front Neurol*. 2017 Mar 29;8:116. doi: 10.3389/fneur.2017.00116
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 3;9:402. doi: 10.3389/fendo.2018.00402
- Baulina N, Osmak G, Kiselev I, et al. MiRNAs from DLK1-DIO3 Imprinted Locus at 14q32 are Associated with Multiple Sclerosis: Gender-Specific Expression and Regulation of Receptor Tyrosine Kinases Signaling. *Cells*. 2019 Feb 8;8(2):133. doi: 10.3390/cells8020133
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
- Ebrahimkhani S, Vafaei F, Young PE, et al. Exosomal microRNA signatures in multiple sclerosis reflect disease status. *Sci Rep*. 2017 Oct 30;7(1):14293. doi: 10.1038/s41598-017-14301-3
- Jernas M, Malmeström C, Axelsson M, et al. MicroRNA regulate immune pathways in T-cells in multiple sclerosis (MS). *BMC Immunol*. 2013 Jul 29;14:32. doi: 10.1186/1471-2172-14-32
- Ingwersen J, Menge T, Wingerath B, et al. Natalizumab restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis and reveals a critical role for miR-20b. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Jan;2(1):43–55. doi: 10.1002/acn3.152. Epub 2014 Dec 5.
- Munoz-Culla M, Irizar H, Saenz-Cuesta M, et al. SncRNA (microRNA & snoRNA) opposite expression pattern found in multiple sclerosis relapse and remission is sex dependent. *Sci Rep*. 2016 Feb 1;6:20126. doi: 10.1038/srep20126
- Cui C, Yang W, Shi J, et al. Identification and Analysis of Human Sex-biased MicroRNAs. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Jun;16(3):200–11. doi: 10.1016/j.gpb.2018.03.004. Epub 2018 Jul 11.
- Dai R, Ahmed SA. Sexual dimorphism of miRNA expression: a new perspective in understanding the sex bias of autoimmune diseases. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Mar 3;10:151–63. doi: 10.2147/TCRM.S33517
- Sharma S, Eghbali M. Influence of sex differences on microRNA gene regulation in disease. *Biol Sex Differ*. 2014 Feb 1;5(1):3. doi: 10.1186/2042-6410-5-3
- Song G, Wang L. Transcriptional mechanism for the paired miR-433 and miR-127 genes by nuclear receptors SHP and ERRgamma. *Nucleic Acids Res*. 2008 Oct;36(18):5727–35. doi: 10.1093/nar/gkn567. Epub 2008 Sep 6.
- Huan T, Rong J, Liu C, et al. Genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci. *Nat Commun*. 2015 Mar 20;6:6601. doi: 10.1038/ncomms7601

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2022/17.03.2022/18.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-75-00046. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by the RSF grant No. 20-75-00046. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Баулина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8767-2958>

Кабаева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0982-8520>

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

Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>

Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме

Мошхоева Л.С.¹, Баринев А.Н.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра неврологии и психотерапии Медицинской академии АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А

Серьезным осложнением сахарного диабета (СД) 2-го типа и метаболического синдрома (МетС) является нарушение функции автономной нервной системы, требующее своевременной диагностики для эффективного лечения. Возможности пульсоксиметрии, позволяющей оценивать вариабельность сердечного ритма в скрининговой диагностике поражения автономной нервной системы у пациентов с СД 2-го типа и МетС, пока недостаточно изучены.

Цель исследования — оценить эффективность методики пульсоксиметрической диагностики путем сопоставления ее результатов с данными количественного вегетативного тестирования (КВТ) для выявления кардиальной автономной невропатии (КАН) и уточнения ее степени у пациентов с СД 2-го типа и МетС.

Пациенты и методы. В исследование вошли 30 пациентов СД 2-го типа (средний возраст — $63 \pm 7,9$ года), 30 пациентов с МетС (средний возраст — $61,5 \pm 9,1$ года), 30 испытуемых из группы контроля (средний возраст — $49,7 \pm 9,3$ года). Пациентам проводилась пульсоксиметрия, выполнялись основные кардиоваскулярные рефлексорные тесты, оценка субъективных ощущений по опроснику NSC, выраженности неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-LL и невропатического болевого синдрома по шкале NTSS-9.

Результаты и обсуждение. В группе больных СД 2-го типа тяжелая КАН выявлена у 13,3% пациентов, умеренная — у 40%. В группе пациентов с МетС тяжелая КАН выявлена у 10% пациентов, умеренная — также у 10%. В группе контроля признаки КАН умеренной степени выявлены только у 3,3% пациентов. Результаты пульсоксиметрических проб с глубоким дыханием были сопоставимы с результатами КВТ ($p < 0,001$).

Заключение. Метод пульсоксиметрии может быть использован для диагностики КАН.

Ключевые слова: диабетическая автономная невропатия; кардиальная вегетативная невропатия; кардиоваскулярные функциональные тесты; вариабельность сердечного ритма; пульсоксиметрия.

Контакты: Люба Султановна Мошхоева; Imoshkoeva@inbox.ru

Для ссылки: Мошхоева ЛС, Баринев АН. Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-71-77

Clinical manifestations and evaluation of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome

Moshkoeva L.S.¹, Barinov A.N.²

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

²Department of Neurology and Psychotherapy, Medical Academy, JSC Group of Companies "Medsi", Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²3A, Gruzinskii Ln., Moscow 123056, Russia

A serious complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome (MetS) is a dysfunction of the autonomic nervous system, which requires early evaluation for the effective treatment. The possibilities of pulse oximetry, which allows to assess heart rate variability in screening of autonomic nervous system dysfunction in patients with T2DM and MetS, have not yet been studied sufficiently.

Objective: to evaluate the pulse oximetry effectiveness by comparing its results with the data of quantitative autonomic testing (QAT) to detect cardiac autonomic neuropathy (CAN) and clarify its degree in patients with T2DM and MetS.

Patients and methods. The study included 30 patients with T2DM (mean age 63 ± 7.9 years), 30 patients with MetS (mean age 61.5 ± 9.1 years), 30 subjects from the control group (mean age 49.7 ± 9.3 years). Patients underwent pulse oximetry, basic cardiovascular reflex tests, assessment of subjective sensations according to the NSC questionnaire, the severity of neurological deficit in the legs according to the NIS-LL scale and neuropathic pain syndrome according to the NTSS-9 scale.

Results and discussion. In the group of patients with T2DM, severe CAN was detected in 13.3% of patients, moderate — in 40%. In the group of patients with MetS, severe CAN was detected in 10% of patients, moderate — also in 10%. In the control group, signs of moderate CAN were detected only in 3.3% of patients. The results of pulse oximetry tests with deep breathing were comparable to the QAT results ($p < 0.001$).

Conclusion. Pulse oximetry can be used to diagnose CAN.

Keywords: *diabetic autonomic neuropathy; cardiac autonomic neuropathy; cardiovascular functional tests; heart rate variability; pulse oximetry.*

Contact: *Liuba Sultanovna Moshkhoeva; lmoshxoeva@inbox.ru*

For reference: *Moshkhoeva LS, Barinov AN. Clinical manifestations and evaluation of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-71-77*

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) — распространенное и наиболее тяжелое осложнение сахарного диабета (СД) 2-го типа и метаболического синдрома (МетС), при которых наблюдается широкий спектр клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой, респираторной, желудочно-кишечной, мочеполовой, судомоторной и других систем и органов. Однако самыми опасными признаны нарушения функции сердечно-сосудистой системы, снижающие качество и продолжительность жизни [1].

Наиболее изученным, но редко диагностируемым осложнением ДАН считается кардиальная автономная невропатия (КАН), повышающая риск инвалидизации и преждевременной смерти. Согласно результатам инструментальных исследований, до 95% пациентов с СД 2-го типа имеют признаки поражения как автономной, так и периферической нервной системы [2]. Основными сердечно-сосудистыми проявлениями КАН считаются постоянная тахикардия покоя и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на ритм сердца, повышение риска возникновения аритмий, нарушение сократительной функции миокарда, интраоперационные осложнения в виде неожиданной остановки дыхания и пароксизмальной тахикардии [3]. Известно, что КАН является жизнеугрожающим осложнением СД, так как смертность в группе больных диабетом с КАН превышает смертность в группе пациентов без КАН в 5–6 раз [4] и, вследствие длительного бессимптомного течения, диагностируется на поздней стадии заболевания, когда эффективность лечения снижается.

Для более достоверной диагностики вегетативной дисфункции применяют инструментальные методы исследования, включающие ряд простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов (тесты Эвинга) [5], предложенные в конце 1970-х годов и до сих пор являющиеся классическим методом диагностики автономных нарушений. Кроме того, существует ряд опросников, выявляющих симптомы вегетативных расстройств, которые могут применяться для подтверждения наличия симптомов автономной невропатии. К ним относятся: Опросник невропатических симптомов и изменений (Neuropathy Symptoms and Changes, NSC) [6], Шкала наличия неврологического дефицита в ногах (Neuropathy Impairment Score Lower Limb, NIS-LL) [7], Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptom Score, TSS) [8] и др. Эти методы дают возможность количественно оценить симптомы поражения периферической нервной системы и степень дефицитарных неврологических расстройств, но не позволяют поставить диагноз автономной невропатии.

Проблема диагностики автономных нарушений, связанных с СД 2-го типа и МетС, является актуальной для клиницистов, поскольку количество пациентов с признаками КАН нарастает пропорционально росту числа таких

больных. Диагностика КАН затруднена из-за отсутствия оптимальных методов скрининговой диагностики, показаний к их применению (возраст, продолжительность СД, повышенный уровень липидов и глюкозы крови и др.) и четко сформулированных критериев постановки диагноза. «Золотым стандартом» успешного лечения и предотвращения прогрессирования вегетативных нарушений считается коррекция факторов риска, гликемический контроль. Эффективность лечения во многом зависит от своевременной диагностики автономной невропатии.

Оптимальным методом диагностики КАН считают количественное вегетативное тестирование (КВТ), основанное на исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР) путем расчета экспираторно-инспираторного соотношения.

КВТ выполняется синхронно глубокому дыханию с частотой пять дыхательных циклов в минуту (рис. 1), но не следует требовать от обследуемого больших усилий, поскольку это может привести к активации симпатической нервной системы.

Пульсоксиметрия — метод диагностики, обладающий простым принципом действия и высокой эффективностью. В основе пульсоксиметрического теста лежит методика регистрации и анализа высокочастотных дыхательных колебаний ритма сердца, рекомендованная T. Wheeler и P.J. Watkins [9], при котором вычисляется разница между минимальной и максимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) в период дыхательного цикла. Первичная волна, представленная на экране пульсоксиметра и используемая для дальнейшего анализа, называется фотоплетизмограммой. Принцип формирования первичного толчка состоит в том, что во время систолы создается объемная волна, кратко-срочно расширяющая просвет сосудов и фиксирующаяся как первый пик на сенсоре. С каждым сердечным сокращением изменяется объем кровеносных сосудов, благодаря математическому анализу этих колебаний измеряется ЧСС и рассчитывается ВСР.

Тест «глубокое дыхание» выполняется в положении сидя после трехминутного отдыха. Пациент по инструкции врача дышит медленно и глубоко, производя вдох и выдох в течение 12 с, при этом выполняется непрерывно пять таких дыхательных циклов. Врач записывает максимальные и минимальные значения ЧСС в течение пяти дыхательных циклов, из которых далее выбирается пара значений с наиболее высокой вариабельностью и рассчитывается экспираторно-инспираторное соотношение (Е:І) по формуле:

$$E:I = \frac{ЧСС_{ср.}}{ЧСС_{max} - ЧСС_{min}}.$$

В настоящее время возможности пульсоксиметрии недостаточно используются в диагностике КАН в амбулаторной клинической практике и даже в специализированных неврологических, эндокринологических и кардиологических отделениях. Вероятно, с этим связана гиподиаг-

ности КАН, характерная для современной системы здравоохранения.

Цель исследования — оценить эффективность методики пульсоксиметрии путем сопоставления ее результатов с данными КВТ для диагностики КАН и определения ее степени у пациентов с СД 2-го типа и МетС.

Пациенты и методы. Проведено проспективное когортное исследование. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Сеченовского Университета. Пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном или амбулаторном лечении в Клинике нервных бо-

лезней Сеченовского Университета.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза СД 2-го типа, наличие МетС согласно критериям NCEP ATP III ((National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) [10].

Критерии не включения: наличие сопутствующей патологии органов дыхания, некомпенсированных нарушений сердечно-сосудистой системы в виде нарушений сердечного ритма и проводимости, недавно перенесенного острого инфаркта миокарда, сердечной и дыхательной недостаточности 2-й и 3-й степени, других типов периферических соматических и автономных полиневропатий.

В исследовании участвовали 30 пациентов с СД 2-го типа (11 мужчин и 19 женщин, средний возраст — $56,5 \pm 13,5$ года), 30 пациентов с МетС (9 мужчин и 21 женщина, средний возраст — $61,0 \pm 9,0$ года) и 30 испытуемых из группы контроля (отсутствие СД 2-го типа и МетС; 9 мужчин и 21 женщина, средний возраст — $58,0 \pm 10,0$ года).

Больные СД 2-го типа характеризовались продолжительностью заболевания от 0 до 30 лет, средним уровнем гликированного гемоглобина $7,4 \pm 3,4\%$, из них инсулинзависимый СД был у 13,3% пациентов, инсулиннезависимый — у 86,7%. Среди пациентов с МетС уровень липопротеидов высокой плотности $<1,03$ ммоль/л отмечался у 11% мужчин, $<1,29$ ммоль/л — у 90% женщин, гипертриглицеридемия $\geq 1,7$ ммоль/л — у 76% пациентов, уровень гликемии натощак $>6,1$ ммоль/л выявлен у 43,3% пациентов.

Пациентам проводились основные **кардиоваскулярные тесты:**

1. **Тест «глубокое дыхание»**, основанный на ускорении в норме ЧСС на вдохе и урежении на выдохе под влиянием блуждающего нерва. Пациент, лежа на спине, медленно и глубоко дышит с частотой пять дыхательных циклов в минуту (один дыхательный цикл состоит из одного вдоха и выдоха в течение 12 с). Отношение величины минимального ЧСС к максимальному $<10\%$ свидетельствует о нарушении парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [11].

2. **Тест Вальсальвы**, основанный на увеличении ЧСС с развитием последующей компенсаторной брадикардии. Пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с. Разница между максимальным интервалом R–R в первые 20 с после пробы и минимальным во время пробы $<12\%$ считается патологической и свидетельствует о наличии КАН [11].

3. **Ортостатическая проба** основана на изменении систолического артериального давления (САД) при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряют АД, затем пациент встает и АД измеряют на 2, 4, 6, 8 и 10-й минутах. Снижение САД на 20 мм рт. ст. и более говорит о наличии симпатической денервации [12].

4. **Тест 30/15** основан на учащении ЧСС с последующим компенсаторным его урежением. Выполняется вычисление интервала R–R на 15-й и 30-й секундах с момента вертикализации. Отношение 15-го удара ЧСС к 30-му в ортостатической позе $<1,0$ считается признаком вегетативной невропатии с преимущественным поражением симпатической нервной системы [12].

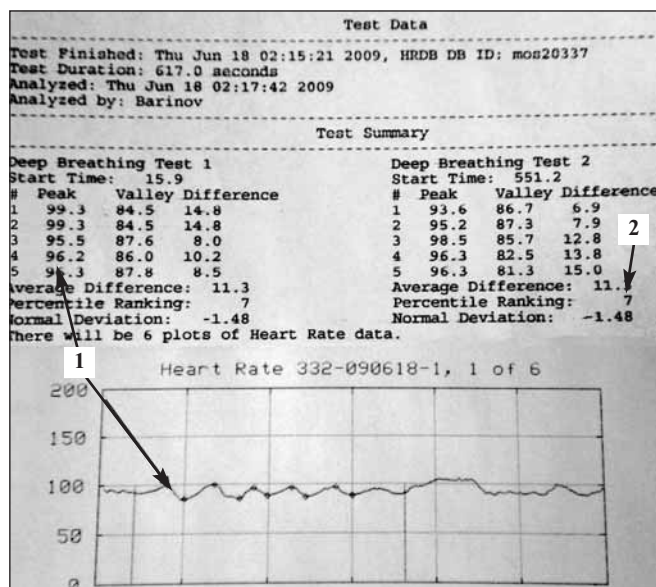


Рис. 1. Протокол КВТ.

1 — значения ЧСС, первый столбец — при глубоком вдохе (нижняя стрелка показывает значение ЧСС при максимальном вдохе на кардиоинтервалограмме), второй — значения ЧСС при глубоком выдохе, третий — показатели разницы ЧСС между вдохом и выдохом (экспираторно-инспираторное отношение); 2 — среднее арифметическое экспираторно-инспираторного отношения (верхняя строчка); перцентили (средняя строчка) — количественно показывают отклонение экспираторно-инспираторного отношения от нормы:

0–1 перцентиль — выраженная вегетативная невропатия, от 2 до 5 — умеренная вегетативная невропатия, от 6 до 95 — норма, от 96 до 100 — повышенная парасимпатическая активность; 50 — абсолютная среднестатистическая норма, на основании которой рассчитывают среднее квадратичное отклонение результатов (нижняя строчка)

Fig. 1. QAT protocol.

1 — heart rate, the first column — during a deep breath (the lower arrow shows the heart rate at the maximum inhale on the cardiointervalogram), the second — heart rate during a deep exhale, the third — the difference in heart rate between inhalation and exhalation (expiratory-inspiratory ratio); 2 — arithmetic mean of the expiratory-inspiratory ratio (top line); percentiles (middle line) — the deviation of the expiratory-inspiratory ratio from the norm are shown quantitatively: 0–1 percentile — severe autonomic neuropathy, from 2 to 5 — moderate autonomic neuropathy, from 6 to 95 — normal, from 96 to 100 — increased parasympathetic activity; 50 is the absolute average statistical norm, based on which the standard deviation of the results is calculated (lower line)

5. Тест с изометрической динамометрией основан на повышении диастолического артериального давления (ДАД) в ответ на физическую нагрузку. Пациент сжимает динамометр в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы кисти. Повышение ДАД менее чем на 16 мм рт. ст. свидетельствует о вегетативной невропатии с недостаточной симпатической иннервацией [13].

Наличие у пациентов одного положительного теста указывает на вероятный диагноз КАН, а изменения в двух или более тестах позволяют достоверно диагностировать ее [14].

Проводилось сопоставление показателей КВТ, полученных на аппарате Case-4, с результатами тестов Эвинга с применением пульсоксиметрической диагностики и использованием простых кардиоваскулярных функциональных тестов.

Длительность интервала R–R рассчитывали по формуле:

$$R-R = \frac{60 \text{ с}}{\text{ЧСС}_{\text{ср}}} \cdot 1000 \text{ мс.}$$

Критерии оценки тестов с глубоким дыханием в пульсоксиметрической диагностике КАН:

- 1) как умеренная КАН расценивалась при снижении BCP в тесте «глубокое дыхание» от 7 до 4 %, в тесте Вальсальвы от 12 до 4 %;
- 2) тяжелая степень КАН устанавливалась при снижении BCP на 3% и менее.

Субъективные ощущения оценивались по опроснику NSC, выраженность неврологического дефицита — по шкале NIS-LL, а невропатический болевой синдром — по шкале NTSS-9.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью программного обеспечения Medstatistic.ru с использованием корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные признаки — в виде частоты (%). Значимость определяли по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Связь между двумя количественными переменными оценивали с помощью вычисления коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Графические диаграммы представляли в программе Microsoft Excel.

Результаты. В группе пациентов с СД 2-го типа тяжелая КАН на основании тестов с глубоким дыханием выявля-

на у 13,3% пациентов (трое мужчин и одна женщина); умеренная — у 40% пациентов (пять мужчин и семь женщин); у 46,6% пациентов (трех мужчин и одной женщины) признаков КАН по данным кардиоваскулярных функциональных тестов не выявлено.

В группе пациентов с MetC у 10% пациентов (один мужчина, две женщины) выявлена тяжелая КАН; у 10% пациентов (все трое — женщины) — умеренная; у 80% (8 мужчин и 16 женщин) признаков КАН не отмечено.

В группе контроля умеренные нарушения автономной нервной системы выявлены только у 3,33% пациентов.

Сравнение результатов длительности интервалов R–R при КВТ и пульсоксиметрии в тесте «глубокое дыхание» показало высокий коэффициент корреляции ($r=0,942$) при $p < 0,001$; в тесте Вальсальвы коэффициент корреляции оказался менее значимым ($r=0,546$) при $p < 0,05$.

Данные при сопоставлении полученных результатов вариабельности ЧСС при КВТ с использованием аппарата Case-4 и метода пульсоксиметрии, а также функциональных тестов с глубоким дыханием имели следующие результаты: наиболее высокую корреляцию ($r=0,997$) показал тест «глубокое дыхание» при $p < 0,001$ (рис. 2); менее значима оказалась корреляция ($r=0,585$) в тесте Вальсальвы при $p < 0,05$. Соответственно, для упрощения диагностики КАН в рутинной клинической практике переводить ЧСС в интервалы R–R не обязательно.

При сопоставлении результатов дыхательного теста и теста 30/15 коэффициент корреляции ($r=0,467$) оказался статистически незначимым ($p > 0,05$). Тест 30/15 оказался менее эффективен в диагностике КАН.

Количественные показатели теста Шелонга коррелировали ($r=0,381$; $p < 0,05$) с результатами кардиоваскулярных функциональных тестов с глубоким дыханием (рис. 3). Эффективность применения теста с использованием изометрической нагрузки оценивали методом сопоставления полученных результатов данного теста с результатами теста «глубокое дыхание», при этом получили незначительную корреляцию результатов ($r=0,293$; $p > 0,05$).

Таким образом, в диагностике автономных нарушений и для уточнения степени поражения симпатической нервной системы информативно только проведение теста Шелонга.

Наиболее релевантным для теста «глубокое дыхание» и для диагноза КАН по опроснику NSC оказался клинический симптом «сухость во рту, не связанная с приемом ле-

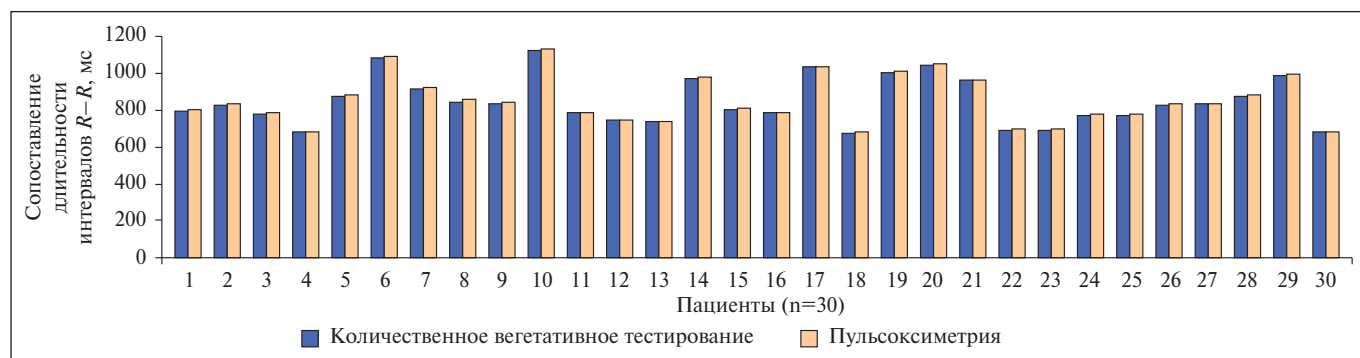


Рис. 2. График сопоставимости результатов КВТ и пульсоксиметрической диагностики в тесте «глубокое дыхание»
Fig. 2. Graph of comparability of the QAT results and pulse oximetry in the “deep breathing” test

карств или заболеваниями полости рта» ($p<0,001$), а для теста Шелонга — «предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии» ($p<0,001$).

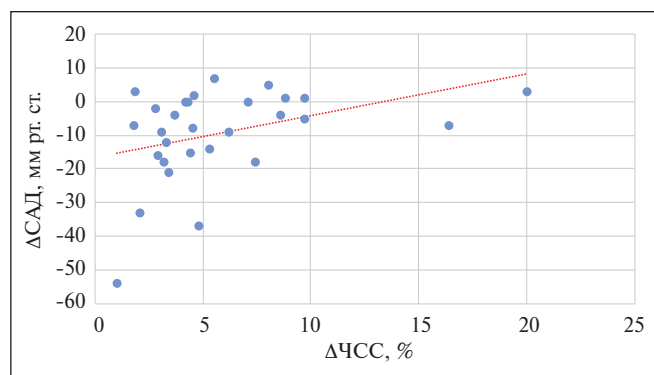


Рис. 3. Сопоставление результатов теста «глубокое дыхание» и теста Шелонга

Fig. 3. Comparison of the “deep breathing” and the Shelong test results

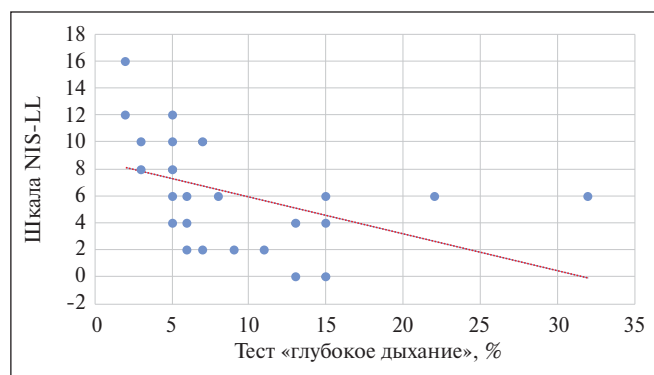


Рис. 4. График зависимости автономных (тест «глубокое дыхание») и неврологических нарушений в ногах (шкала NIS-LL)

Fig. 4. Dependence graph of autonomic (deep breathing test) and neurological disorders in the legs (NIS-LL scale)

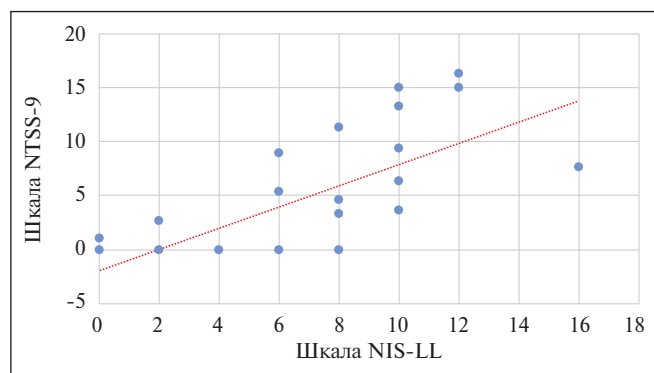


Рис. 5. График зависимости неврологических нарушений (шкала NIS-LL) и невропатического болевого синдрома в ногах (шкала NTSS-9)

Fig. 5. Dependence graph of neurological disorders (NIS-LL scale) and neuropathic pain syndrome in the legs (NTSS-9 scale)

Тяжесть невропатических нарушений по шкале NIS-LL коррелировала ($r=0,757$) с выраженностью автономных расстройств ($p<0,05$; рис. 4).

При сопоставлении невропатического болевого синдрома по шкале NTSS-9 с выраженностью автономных и дефицитарных невропатических расстройств по шкале NIS-LL выявлена значимая корреляция ($r=0,702$; $p<0,05$; рис. 5).

Таким образом, по результатам нашего исследования выявлена высокая сопоставимость автономных и невропатических соматических нарушений.

Обсуждение. КАН является распространенным и недостаточно диагностируемым осложнением СД 2-го типа, которое может возникать на стадии МетС (предиабета) — при нормальном функционировании миокарда, когда диагноз СД 2-го типа еще не установлен [15]. В исследовании О. Al-Assi и соавт. [16] на грызунах, получавших высококалорийную диету, были выявлены изменения вагусного контроля при относительной сохранности симпатической регуляции. Такие данные согласуются с результатами нашего исследования, где выявлено снижение ВСР у 20% пациентов с МетС.

Своевременное выявление КАН является важной задачей, поскольку на поздних стадиях заболевания она ассоциирована с повышенной инвалидизацией и преждевременной смертностью.

По результатам нашей работы, наиболее высокая частота КАН выявлена при СД 2-го типа, менее высокая — при МетС, низкая — в контрольной группе, что соответствует статистике общей распространенности КАН, приведенной в работе D. Ziegler и соавт. [17]; соответственно, автономные нарушения следует выявлять не только при СД 2-го типа, но и при МетС.

Для диагностики нарушения функции вегетативной нервной системы наиболее информативным считается аппаратный метод КВТ, который позволяет вычислить вариабельность ЧСС методом анализа интервалов R–R. Хотя метод КВТ и информативен в диагностике КАН, он имеет ряд недостатков, препятствующих его амбулаторному применению, таких как дороговизна, необходимость в специальном оборудовании, занимающем много места, времени для проведения и обученного персонала.

Предложенные рядом авторов, в частности Ф.В. Валевым и М.Р. Шайдуллиной [18], С.В. Котовым и соавт. [19] и др., методы диагностики нарушения автономной нервной системы с помощью холтеровского мониторинга электрокардиограммы с оценкой интервалов R–R, с нашей точки зрения, обладают высокой информативностью, но не практичны для рутинного амбулаторного применения из-за высокой себестоимости и трудозатратности по времени и расходным материалам.

С целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и количества летальных исходов у пациентов с СД 2-го типа настоятельно рекомендуется диагностировать КАН [20] при постановке диагноза СД 2-го типа, планировании хирургического вмешательства, а также при МетС с высоким сердечно-сосудистым риском, так как автономные нарушения дают основание прогнозировать неблагоприятные исходы заболевания [21, 22].

Впервые методику пульсоксиметрии для диагностики КАН начали применять относительно недавно [11, 23], а наше исследование проводится впервые в России и в мире.

Наиболее эффективными в диагностике КАН для выявления дисфункции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы являются тесты с глубоким дыханием, а тест 30/15 оказался неинформативным. В диагностике симпатических нарушений у пациентов с КАН целесообразно проведение только теста Шелонга, поскольку тест с использованием изометрической нагрузки не показал свою эффективность, что было отмечено еще в 2014 г. в работе D. Gerasimos и соавт. [24].

Поскольку проявления автономной невропатии при СД обратимы на ранних стадиях заболевания при модификации образа жизни и назначении патогенетической терапии [25], всем пациентам с СД 2-го типа и МетС рекомендовано ежегодно проводить скрининг, включающий выявление клинических симптомов, инструментальное обследование для раннего установления диагноза КАН [7].

Заключение. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью, методика пульсоксиметрической оцен-

ки вариабельности ЧСС при глубоком дыхании позволяет диагностировать ДАН уже на доклиническом этапе и количественно определить степень вегетативной дисфункции, что особенно важно для контроля эффективности лечения ДАН.

Поскольку ранняя диагностика КАН способствует снижению смертности и предотвращению осложнений, применение пульсоксиметрической диагностики у пациентов с СД 2-го типа и МетС на стадии предиабета должно стать стандартной процедурой в широкой клинической практике.

Учитывая увеличивающуюся частоту КАН и трудности ее объективизации в амбулаторных условиях, мы рекомендуем использовать методику пульсоксиметрической диагностики с применением кардиоваскулярных функциональных тестов (тест «глубокое дыхание») как информативный метод для раннего скрининга и уточнения степени тяжести КАН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мошхоева ЛС, Баринов АН. Оптимизация диагностики кардиоваскулярной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(1):127-31. [Moshkhoeva LS, Barinov AN. Optimization of the diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes and metabolic syndrome. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(1):127-31 (In Russ.).]
- Парфенов ВА, Головачева ВА. Междисциплинарное ведение пациентов с диабетической невропатией. *Эффективная фармакология. Неврология*. 2017;5(38):42-9. [Parfenov VA, Golovacheva VA. Interdisciplinary management of patients with diabetic neuropathy. *Effektivnaya farmakologiya. Neurology*. 2017;5(38):42-9 (In Russ.).]
- Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med*. 2011 Jun;28(6):643-51. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x
- Мошхоева ЛС, Баринов АН. Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. В сб.: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: Сборник статей по материалам XLIII международной научно-практической конференции № 12(39). Москва: Изд-во «Интернаука», 2020. С. 40-54. [Moshkhoeva LS, Barinov AN. Clinical manifestations and diagnosis of autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. In: *Sovremennaya meditsina: novyye podkhody i aktual'nyye issledovaniya: Sbornik statey po materialam XLIII mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii № 12(39)* [Modern medicine: new approaches and current research: Collection of articles based on the materials of the XLIII International Scientific and Practical Conference No. 12(39). Moscow: Internauka Publishing House; 2020. P. 40-54 (In Russ.).]
- Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*. 1978 Oct;55(4):321-7. doi: 10.1042/cs0550321
- Строков ИА, Баринов АН, Новосадова МВ, Яхно НН. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*. 2000;5(5):14-9. [Strokov IA, Barinov AN, Novosadova MV, Yakhno NN. Clinical methods for assessing the severity of diabetic polyneuropathy. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2000;5(5):14-9 (In Russ.).]
- Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brein PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):229-39. doi: 10.1212/wnl.49.1.229
- Ziegler D, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997 Sep;46 Suppl 2:S62-6. doi: 10.2337/diab.46.2.s62
- Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J*. 1973 Dec 8;4(5892):584-6. doi: 10.1136/bmj.4.5892.584
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
- Баринов АН, Новосадова МВ. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: Клиника, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):25-33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-143
- Баринов АН, Новосадова МВ. Автономная невропатия при диабете: Клиника, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):25-33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-143 (In Russ.).]
- Balcioglu AS, Mudderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):434-41.
- Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018 Oct-Dec;14(4):251-6. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251
- Ахмеджанова ЛТ, Белякова ТА, Подковко ЮА, Шор ЮМ. Кардиальная диабетическая автономная невропатия. *Медицинский совет*. 2019;(21):94-102. [Akhmedzhanova LT, Belyakova TA, Podkovko YuA, Shor YuM. Cardiac diabetic autonomic neuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):94-102 (In Russ.).]
- Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Oct 6;10:419-34. doi: 10.2147/DMSO.S129797
- Al-Assi O, Ghali R, Mroueh A, et al. Cardiac Autonomic Neuropathy as a Result of Mild Hypercaloric Challenge in Absence of Signs of Diabetes: Modulation by Antidiabetic Drugs. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jan 31;2018:9389784. doi: 10.1155/2018/9389784
- Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al; KORA Study Group. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):1118-28. doi: 10.1007/s00125-015-3534-7. Epub 2015 Feb 28.

18. Валеева ФВ, Шайдуллина МР. Диагностика диабетической автономной кардионевропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2009;12(4):55-60. [Valeeva FV, Shaydullina MR. Diagnosis of diabetic autonomous cardioneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2009;12(4):55-60 (In Russ.)].
19. Котов СВ, Рудакова ИГ, Исакова ЕВ, Волченкова ТВ. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;25(11):822-30. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV, Volchenkova TV. Diabetic neuropathy: variety of clinical forms. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2017;25(11):822-30 (In Russ.)].
20. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239
21. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999 Jan;22(1):99-111. doi: 10.2337/diacare.22.1.99
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998 Apr;41(4):416-23. doi: 10.1007/s001250050924
23. Баринов АН. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2017;29(2):40-50. [Barinov AN. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya*. 2017;29(2):40-50 (In Russ.)].
24. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Feb 15;5(1):17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17
25. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2021/24.02.2022/26.02.2022

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.

Мошхоева Л.С. <https://orcid.org/0000-0003-2076-4131>

Баринов А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Оценка психологического статуса детей с зубочелюстными аномалиями

Разилова А.В.¹, Мамедов Ад.А.¹, Симонова А.В.²

¹Кафедра детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра общей врачебной практики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, стр. 1

В настоящее время значительная часть детей имеют зубочелюстные аномалии (ЗЧА) и нуждаются в ортодонтическом лечении. Эффективность лечения снижается из-за возрастных особенностей психики ребенка, что удлиняет время приема и влияет на его качество.

Цель исследования — оценить эмоциональное состояние детей 6–12 лет с ЗЧА.

Пациенты и методы. Для изучения особенностей психологического состояния детей проведено обследование и ортодонтическое лечение 122 пациентов в возрасте 6–12 лет (44 мальчика и 78 девочек, средний возраст — 9 [7; 11] лет). Оценивались жалобы детей, наличие тиков и навязчивых состояний. Психологическое состояние пациентов оценивали по опроснику Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко для определения уровня тревожности у детей. Причины и факторы, усиливающие тревожность на приеме, оценивали по разработанному авторами опроснику.

Результаты и обсуждение. Среди детей 6–12 лет с ЗЧА жалобы на эстетический дефект и речевые расстройства были самыми частыми (58 и 23% соответственно), особенно у девочек более старшего возраста ($r=0,72$). У 91,2% детей имелись навязчивые привычки, у 48% — моторные тики. Выделены три группы: с низким (59,0%), средним (19,7%) и высоким (21,3%) уровнем тревожности. Не было выявлено статистически значимой зависимости уровня тревожности от пола, возраста и наличия тиков и навязчивых привычек. Факторами, усиливающими тревожность детей на приеме у ортодонта, являлись: прошлый личный негативный опыт на стоматологическом приеме (у 27,0%); обстановка в кабинете (у 23,8%); негативный опыт родителей или сверстников (у 16,4%); частые обращения в прошлом в медучреждения (у 21,3%); отношения в семье (у 11,5%). Чаще всего среди причин тревожности выявлялись ожидание боли и труднообъяснимый страх, чуть реже — неприятные манипуляции в ротовой полости и замечания родителя. Самой редкой причиной тревожности являлось неодобрительное замечание врача-ортодонта.

Заключение. Дети 6–12 лет с ЗЧА имеют повышенный уровень тревожности вне зависимости от пола и возраста. Этим детям необходимы особый подход со стороны ортодонта и, возможно, консультация психотерапевта.

Ключевые слова: психологический статус; дети 6–12 лет; тревожность; дентофобия; зубочелюстные аномалии; ортодонтическое лечение.

Контакты: Алина Владимировна Разилова; alina.razilova@gmail.com

Для ссылки: Разилова АВ, Мамедов АА, Симонова АВ. Оценка психологического статуса детей с зубочелюстными аномалиями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-78-83

Assessment of the psychological state of children with dental anomalies

Razilova A.V.¹, Mamedov Ad.A.¹, Simonova A.V.²

¹Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Department of General Medical Practice, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

Currently, a significant proportion of children have dental anomalies (DA) and require orthodontic treatment. The effectiveness of treatment is reduced due to the age-related characteristics of the child's psyche, which lengthens the time and affects the quality of the appointment.

Objective: to assess the emotional state of children with DA aged 6–12 years.

Patients and methods. To study the characteristics of the psychological state of children, 122 patients aged 6–12 years (44 boys and 78 girls, mean age 9 [7; 11] years) were examined and orthodontically treated. Children's complaints, the presence of tics and obsessive habits were assessed. The psychological state of the patients was assessed using the G.P. Lavrentieva and T.M. Titarenko anxiety level in children questionnaire. Causes and factors that increase anxiety at the reception were assessed using a questionnaire developed by the authors.

Results and discussion. Aesthetic defect and speech disorders were the most frequent complaints among children aged 6–12 years with DA (58 and 23%, respectively), especially among older girls ($r=0.72$). 91.2% of children had obsessive habits, 48% had motor tics. Three groups were distinguished: with low (59.0%), medium (19.7%) and high (21.3%) levels of anxiety. No significant associations were found between the anxiety level and gender, age, presence of tics and obsessive habits. Factors that increased anxiety in children during an orthodontist's appointment were: past personal negative experience at a dental appointment (in 27.0%); office environment (23.8%); negative experience of parents

or peers (16.4%); frequent visits to medical institutions in the past (21.3%); family relations (11.5%). The most common anxiety causes were pain expectation and inexplicable fear, a little less often – unpleasant manipulations in the oral cavity and comments from the parent. The rarest cause of anxiety was a disapproving remark from an orthodontist.

Conclusion. Children with DA aged 6–12 years have an increased anxiety level, independent of gender and age. These children require a special approach from the orthodontist and, possibly, a consultation with a psychotherapist.

Keywords: psychological state; children aged 6–12 years; anxiety; dentophobia; dental anomalies; orthodontic treatment.

Contact: Alina Vladimirovna Razilova; alina.razilova@gmail.com

For reference: Razilova AV, Mamedov AdA, Simonova AV. Assessment of the psychological state of children with dental anomalies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-78-83

В настоящее время значительная часть детей (65,0–65,7%) имеют зубочелюстные аномалии (ЗЧА) и нуждаются в ортодонтическом лечении [1, 2]. Сторонники раннего лечения в период смены прикуса считают, что именно во время активного роста зубочелюстной системы (в возрасте 6–12 лет) можно не только осуществлять коррекцию имеющейся патологии, но и проводить профилактические мероприятия, которые облегчат ортодонтическое лечение в будущем [3–5]. Однако терапия детей младшего школьного возраста сопровождается определенными трудностями. Дети данной возрастной группы могут быть менее мотивированы на соблюдение личной гигиены полости рта и тщательный уход за аппаратом. Так, шведское кросс-секционное исследование [6] показало, что шестилетние дети тратили на чистку зубов статистически значительно меньше времени, чем дети более старшего возраста ($p < 0,05$). Качество лечения также снижается из-за возрастных особенностей психики ребенка – он может с трудом идти на контакт, быть негативным, беспокойным, нетерпеливым, капризным, что удлиняет время и ухудшает качество приема, его сложнее, чем взрослого, убедить в необходимости лечения [7–10]. Наконец, важно учитывать эмоциональное состояние ребенка, поскольку страх стоматологического вмешательства и напряжение во время приема приводят к задержке необходимого лечения и ухудшают общий стоматологический статус ребенка [8]. Результаты систематического обзора и метаанализа 34 кросс-секционных и когортных исследований [11] показали, что как минимум один ребенок из десяти имеет настолько высокий уровень страха и тревожности перед стоматологическим вмешательством, что проведение лечения не представляется возможным.

Распространенность страха и тревоги, связанных с посещением стоматолога, у детей варьирует в пределах 10–20% [11]. Проведенное в нашей стране кросс-секционное исследование (371 ребенок, возраст 2–17 лет) [12] показало, что 93,4% детей в возрасте 6–11 лет испытывали умеренный уровень тревоги при посещении стоматолога; это диктует необходимость оценки психологических аспектов, нацеленных на предотвращение болезненных и травматических переживаний. Тревожность при посещении стоматолога приводит к избежательному поведению детей и несоблюдению ими режима лечения, что связано с высоким риском развития кариеса и других стоматологических осложнений [13]. Кроме того, повышенная тревожность у детей может приводить к формированию порочного круга, ведущего к отказу от посещения стома-

толога или к его отсрочке в будущем, ухудшению здоровья полости рта, что в свою очередь еще больше усиливает страх перед стоматологом [9]. Таким образом, с учетом взаимосвязи между эмоциональным состоянием детей и состоянием здоровья полости рта, существует острая необходимость в исследованиях, оценивающих распространенность тревожных нарушений у детей и выявляющих способствующие ей факторы, для повышения эффективности ортодонтического лечения у детей младшего школьного возраста с ЗЧА и определения принципов ведения таких пациентов.

Цель исследования – оценить эмоциональное состояние детей 6–12 лет с ЗЧА.

Пациенты и методы. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Информированное добровольное согласие было получено от законных представителей детей, которые приняли участие в исследовании.

Для изучения особенностей психологического состояния детей проведено обследование и ортодонтическое лечение 122 пациентов (44 мальчика и 78 девочек) 6–12 лет на момент включения (средний возраст – 9 [7; 11] лет).

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия законного представителя пациента на участие в исследовании; возраст от 6 до 12 лет; наличие ЗЧА без сопутствующей соматической патологии; нуждаемость в ортодонтическом лечении.

Критерии не включения: возраст младше 6 и старше 12 лет; наличие инфекционных или тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения; отказ законных представителей подписывать форму информированного согласия.

Критерии исключения: отказ от дальнейшего участия в исследовании; неявка на осмотр.

Обследование детей проводилось по общепринятой методике, включающей сбор жалоб, анамнеза жизни, внешний осмотр и локальный осмотр полости рта. Психологическое состояние пациентов оценивали по опроснику Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко для определения уровня тревожности у детей. Причины и факторы, усиливающие тревожность на приеме, оценивали по разработанному авторами опроснику.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения SPSS 20.0, Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальным считалось распределение, при котором критерий отклонения Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был бо-

лее 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна–Уитни, для множественного сравнения — критерий Краскелла–Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Вилкоксона. Качественные переменные сравнивались с помощью знакового критерия Вилкоксона. Значение вероятности менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость.

Результаты. Было установлено, что при всем многообразии жалоб детей (рис. 1) ведущими были жалобы на эстетические и речевые нарушения, особенно у девочек более старшего возраста ($r=0,72$).

Особое внимание уделялось наличию гиперкинезов, которые могли усугубить ЗЧА или быть их причиной. Со слов родителей, навязчивых движений у 12 (10%) детей не было, у остальных имелись навязчивые состояния и гиперкинезы (рис. 2), но большинство родителей не придавали этому серьезного значения. Также со слов родителей, у 24 (19,7%) детей имелись стереотипные движения нижней челюстью, сопровождающиеся трением или сжатием зубов, в ночное время (бруксизм).

Практически у половины детей наблюдались тики в виде моргания одним или одновременно двумя глазами, у некоторых — по типу нахмуривания, поднятия бровей, шмыгания носом. Поскольку тики носили волнообразный характер с периодами улучшения и обострения, дети их практически не замечали. У некоторых детей тики выявлялись на приеме, в других случаях о них рассказывали родители. Родители делали замечания детям, если видели гиперкинезы, некоторые даже обращались к неврологу, но лечение, как правило, давало временный эффект.

По результатам опросника Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко были выделены три группы детей: с низким, средним и высоким уровнем тревожности (см. таблицу).

В группе с низким уровнем тревожности было 72 ребенка (59,0%; из них 28 мальчиков и 44 девочки, средний возраст — 8,0 [6,0; 10,0] года); в группе со средним уровнем тревожности — 24 ребенка (19,7%; 4 мальчика и 20 девочек; средний возраст — 10,0 [7,0; 11,0] года) и в группе с высоким уровнем тревожности — 26 (21,3%) детей (12 мальчиков и 14 девочек; средний возраст — 11,0 [7,0; 12,0] года). В группах с низким и средним уровнем тревожности значимо преобладали девочки ($p<0,05$), однако не было выявлено статистически значимой зависимости уровня тревожности от пола, возраста и наличия гиперкинезов. У всех обследованных, независимо от уровня тревожности, на ортодонтическом приеме имелись разной степени выраженности негативные эмоциональные реакции — переживания, страхи, которые могли сопровождаться различными вегетативными и соматическими симптомами, появлением или усилением имеющихся навязчивых состояний и гиперкинезов.

Нами была выявлена следующая распространенность факторов, усиливающих тревожность детей на приеме у ортодонта: 1) прошлый личный негативный опыт на стоматологическом приеме — у 33 (27,0%) пациентов; 2) обстановка

в кабинете (специфический «стоматологический» запах, белый халат доктора, стоматологическое оборудование) — у 29 (23,8%); 3) негативный опыт родителей или одноклассников на стоматологическом приеме — у 20 (16,4%); 4) частые обращения в прошлом в медучреждения по поводу хронического соматического заболевания — у 26 (21,3%); 5) отношения в семье в виде излишней опеки ребенка или, наоборот, отсутствие теплых, доверительных отношений между родителями и ребенком — у 14 (11,5%) детей.

Мы проанализировали причины тревожности у пациентов на приеме (рис. 3). Чаше всего среди причин тревожности выявлялись ожидание боли и труднообъяснимый страх, чуть реже — неприятные манипуляции в ротовой полости и замечания родителя. Самой редкой причиной тревожности являлось неодобрительное замечание врача-ортодонта.

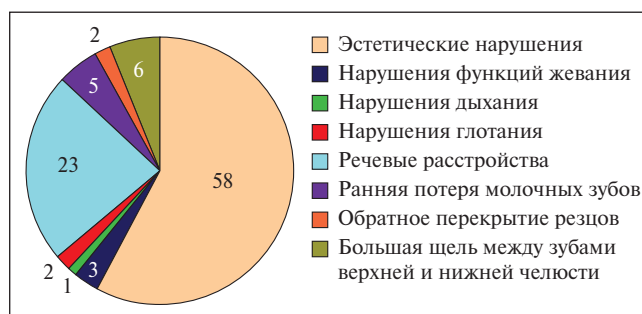


Рис. 1. Структура жалоб детей 6–12 лет с ЗЧА, %
Fig. 1. Complaints of children with DA aged 6–12 years, %



Рис. 2. Структура тиков и навязчивых состояний у детей 6–12 лет с ЗЧА

Fig. 2. Tics and obsessive habits in children with DA aged 6–12 years

Распределение детей по типу тревожности

Distribution of children by anxiety levels

Уровень тревожности	Число детей		Уровень p, критерий Манна–Уитни
	мальчики	девочки	
Низкий	28	44	<0,05
Средний	4	20	<0,001
Высокий	12	14	>0,05

В группе с низким уровнем тревожности 62 ребенка (86,1%) были позитивно настроены на лечение, смело заходили в кабинет и уверенно садились в стоматологическое кресло, остальные ($n=10$; 13,9%) были замкнутыми, робкими, односложно отвечали на вопросы. Во время приема дети с низким уровнем тревожности практически ни на что не жаловались. В группе со средним уровнем тревожности 18 (75%) детей активно рассказывали о своем состоянии, шесть человек (25%), напротив, были не уверены в себе, стеснялись и прятались за родителей, держали их за руку. В группе с высоким уровнем тревожности 16 (61,6%) детей были беспокойны, у 10 (38,4%) отмечались головная боль или боль в животе, влажные ладони, ощущение сердцебиения.

Обсуждение. Состояние тревожности или страха, связанное с визитом к доктору, ношением ортодонтического аппарата, отражает психологическое состояние ребенка, обусловленное отрицательными эмоциями в связи с лечением зубов [9–13]. Нами было выявлено, что 58% детей в возрасте 6–12 лет предъявляют жалобы на эстетические дефекты, причем преимущественно эта жалоба встречалась у девочек более старшего возраста. Похожие результаты были получены в исследовании Т. Gupta и соавт. [14], которые выявили, что девочки 10–15 лет с ЗЧА более стеснительны и менее уверены в себе по сравнению с мальчиками. При этом 49,2% детей стеснялись, если у них был эстетический дефект, 53,8% беспокоились о том, что о них могут подумать окружающие, 37,5% переживали о своем внешнем виде, 48,7% не хотели громко говорить/читать в классе, 88,4% избегали школы и досуга, 89,2% не хотели проводить время с другими детьми, 66,7% старались не улыбаться и не смеяться, 77,1% боялись, что их будут дразнить другие дети, а 71,2% опасались расспросов других детей. Влияние ЗЧА и необходимости ношения ортодонтической аппаратуры может оказывать значительное влияние на психосоциальное функционирование детей школьного возраста. Так, в другой работе [15] среди детей 10–11 лет с ЗЧА отмечалось значимое влияние внешнего вида на эмоциональное ($p<0,001$) и социальное благополучие ($p<0,05$), но не на функциональный дефицит. С другой стороны, в этой работе не было выявлено статистически значимой разницы в частоте жалоб на эстетический дефект между мальчиками и девочками с ЗЧА, что может быть связано с более узкой возрастной выборкой и особенностями используемых шкал.

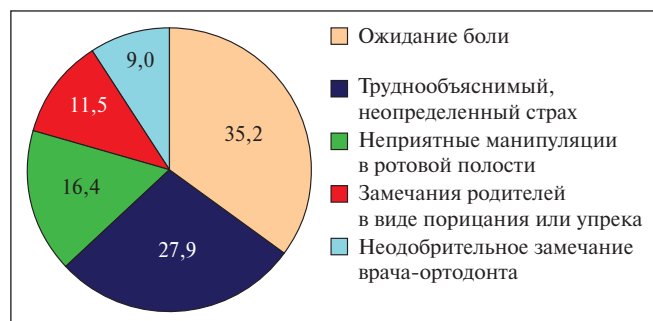


Рис. 3. Причины тревожности у детей 6–12 лет на ортодонтическом приеме, %

Fig. 3. Causes of anxiety in children aged 6–12 years at an orthodontic appointment, %

Нами также была выявлена достаточно высокая распространенность моторных тиков и навязчивых состояний у детей, нуждающихся в ортодонтическом лечении. Навязчивые состояния, гиперкинезы, бруксизм могут как сопутствовать ЗЧА, так и указывать на эмоциональное напряжение и наличие стресса у детей с ЗЧА [16, 17]. Так, J. Piacentini и соавт. [18] в своей работе ($n=126$, средний возраст — $11,7\pm 2,3$ года) продемонстрировали, что выраженные тики у детей и подростков достаточно часто сочетаются с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (26%), социальной фобией (21%), генерализованным тревожным (20%) и обсессивно-компульсивным расстройством. С другой стороны, мы не обнаружили ассоциации между наличием тиков и уровнем тревожности. Это может быть связано с тем, что тики у большинства детей с ЗЧА были выражены в достаточно легкой степени, носили транзиторный характер и, соответственно, не оказывали такого же сильного влияния на психосоциальное состояние, как страх и тревога, связанные со стоматологическим вмешательством.

Более половины (59,0%) детей 6–12 лет с ЗЧА, включенных в наше исследование, имели низкий уровень тревожности, что сопоставимо с результатами исследований, проводившихся в других странах [18, 19]. Нами не было выявлено статистически значимой зависимости уровня тревожности от возраста, что также было продемонстрировано в исследовании М.Р. Shindova и соавт. [19] (67 детей в возрасте 6–12 лет), в котором не было выявлено разницы средних баллов по стоматологической подшкале Шкалы исследования детских страхов (Dental Subscale of the Children's Fear Survey Schedule, CFSS-DS) между подгруппами детей в возрасте 6–9 и 10–12 лет. Имеются данные, что девочки чаще имеют повышенный уровень тревоги и страха, связанного со стоматологическим вмешательством [20, 21], однако эти исследования включали и детей более старшего возраста (14–15 лет). Нами не было выявлено зависимости уровня тревожности от пола пациентов. Подобные результаты среди детей данной возрастной группы также получены рядом исследователей [18, 19]. Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о том, что исследуемые личностные факторы (возраст и пол) не являются определяющими факторами риска развития тревожности у детей 6–12 лет с ЗЧА.

В нашем исследовании тревожность на приеме у 27% детей усиливал прошлый личный негативный опыт на стоматологическом приеме. Это наблюдение не вызывает удивления, поскольку любой пациент с прошлым негативным опытом испытывает повышенную тревогу при мысли о том, что ему придется снова столкнуться с такой же неприятной ситуацией в стоматологическом кабинете. Имеются данные, что негативный опыт является предиктором страха и тревоги перед визитом к стоматологу в большей степени, чем объективная стоматологическая патология [22]. Обстановка в кабинете также являлась одним из основных факторов, усиливающих тревожность у 23,8% детей. Эти результаты согласуются с данными систематического обзора и мета-анализа [23], показавшего, что обстановка в стоматологической клинике и кабинете крайне важна для детей. В данном исследовании не было выявлено специфических предпочтений детей в отношении цвета халата стоматолога, однако

это может быть связано с тем, что во включенных в метаанализ работах не анализировались предпочтения детей разных возрастных групп. Так, в работе P. Babaji и соавт. [24] дети более младшего возраста (6–7 лет) хотели видеть на стоматологе цветной халат или халат с персонажами из мультфильмов, в то время как более старшие дети (8–14 лет) предпочитали доктора в белом халате. Частые обращения в медучреждения, реакция и негативный опыт родителей и сверстников, а также отношения в семье, по данным ряда исследований [13, 18, 20, 21], также ассоциированы с повышенным уровнем тревожности.

Ожидание боли и труднообъяснимый страх являлись самыми частыми причинами тревожности у детей в нашей работе (35,2 и 27,9% соответственно). Большинство подобных страхов уменьшаются или исчезают по мере взросления детей. Соответственно, ожидаемо, что дети более младшей возрастной группы могут иметь повышенную тревожность при посещении ортодонта, возможно, из-за страха разлуки с родителями, непонимания стоматологических процедур или ассоциации их с другими неприятными медицинскими вмешательствами. У большинства детей этот страх, вероятно, уменьшится после более частого посещения ортодонта, при условии формирования доверительных отношений с лечащим врачом [11, 25].

Неприятные ощущения в ротовой полости выделили в качестве причины тревожности на приеме 16,4% детей. Похожие результаты были получены в исследовании S. Rath и соавт. [26] (300 детей в возрасте 7–11 лет), которые обнаружили, что больше всего дети боялись инъекций, факта использования бормашины стоматологом и риска подавиться. Данные причины часто встречаются и у детей более старшего возраста [8].

Порицание и упрек родителей были причиной тревожности у 11,5% детей. Имеются данные, что авторитарный стиль воспитания детей связан с усилением у них депрессивных симптомов, дети могут интерпретировать свое окружение как более угрожающее и неподконтрольное, а также иметь более высокий уровень тревоги, в том числе связанной с посещением стоматолога [27]. Наименьшее количество детей (9%) отметили неодобрительное замечание врача как причину тревожности.

В группе с низким уровнем тревожности большинство (86,1%) детей были позитивно настроены на лечение, в то время как в группе с высоким уровнем тревожности 61,6% детей были беспокойны. Полученные данные подчеркивают необходимость поддержки врача и родителей для повышения эффективности раннего ортодонтического лечения детей младшего школьного возраста. Страх и тревога у детей требуют от доктора определенной тактики ведения приема и отношения к детям. У ортодонта должен быть выработан стиль поведения, который позволял бы быстро успокоить ребенка, уменьшить его волнение, а также снизить тревогу у родителя. В отдельных случаях лечение может проводиться совместно с неврологом или психотерапевтом. Методики приема ортодонтом детей с повышенным уровнем тревожности нуждаются в дальнейшем изучении.

Заключение. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что детям в возрасте 6–12 лет с ЗЧА может проводиться раннее ортодонтическое лечение при условии, что доктор умеет выстраивать свою работу с учетом личностных специфических особенностей ребенка, способен находить индивидуальный подход к каждому ребенку и его родителю.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мамедов Ада, Геппе Н. Стоматология детского возраста: Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. doi: 10.33029/9704-5275-2-SDV-2020-1-184 [Mamedov AdA, Geppe N. *Stomatologiya detskogo vozrasta: Uchebnoye posobiye* [Dentistry of childhood. Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. doi: 10.33029/9704-5275-2-SDV-2020-1-184 (In Russ.)].
2. Закирова ГГ, Байрамова ЛН, Текутьева НВ. Сравнительное исследование детей с аномалиями зубных рядов с предварительным ортодонтическим лечением и без ортодонтической коррекции. *Российский остеопатический журнал*. 2015;1-2(28-29):106-13. doi: 10.32885/2220-0975-2015-1-2-106-113 [Zakirova GG, Bayramova LN, Tekutyeva NV. Comparative study of children with dentition anomalies with preliminary orthodontic treatment and without orthodontic correction. *Rossiyskiy osteopatsicheskiy zhurnal = Russian Osteopathic Journal*. 2015;1-2(28-29):106-13. doi: 10.32885/2220-0975-2015-1-2-106-113 (In Russ.)].
3. Tolessa M, Singel AT, Merga H. Epidemiology of orthodontic treatment need in southwestern Ethiopian children: a cross sectional study using the index of orthodontic treatment need. *BMC Oral Health*. 2020 Jul;20(1):210. doi: 10.1186/s12903-020-01196-2
4. Prabhakar RR, Saravanan R, Karthikeyan MK, et al. Prevalence of malocclusion and need for early orthodontic treatment in children. *J Clin Diagn Res*. 2014 May;8(5):ZC60-1. doi: 10.7860/JCDR/2014/8604.4394
5. Thiruvengatchari B, Harrison J, Worthington H, O'Brien K. Early orthodontic treatment for Class II malocclusion reduces the chance of incisal trauma: Results of a Cochrane systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015 Jul;148(1):47-59. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.01.030
6. Sandström A, Cressey J, Stecksén-Blicks C. Tooth-brushing behaviour in 6-12 year olds. *Int J Paediatr Dent*. 2011 Jan;21(1):43-9. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01080.x
7. Акарачкова ЕС, Артеменко АР, Беляев АА и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(3):26-32. [Akarachkova ES, Artemenko AR, Belyaev AA, et al. Maternal stress and child health in the short and long term. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical review*. 2019;3(3):26-32 (In Russ.)].
8. Косолапов ДА, Косолапова ЕА. Оценка степени тревожности детей перед стоматологическим вмешательством по шкале Коракса. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6(6):1081-2. [Kosolapov DA, Kosolapova EA. Assessment of the degree of anxiety of children before dental intervention on the Korakh scale. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical Internet conferences*. 2016;6(6):1081-2 (In Russ.)].
9. Armfield JM. What goes around comes around: revisiting the hypothesized vicious cycle of dental fear and avoidance. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(3):279-87. doi: 10.1111/cdoe.12005
10. Gustafsson A, Arnrup K, Broberg AG, et al. Child dental fear as measured with the Dental Subscale of the Children's Fear Survey Schedule: the impact of referral status and type of informant (child versus parent). *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010;38(3):256-66. doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00521.x

11. Cianetti S, Lombardo G, Lupatelli E, et al. Dental fear/anxiety among children and adolescents. A systematic review. *Eur J Paediatr Dent*. 2017;18(2):121-30. doi: 10.23804/ejpd.2017.18.02.07
12. Sarapultseva M, Yarushina M, Kritsky I, et al. Prevalence of Dental Fear and Anxiety among Russian Children of Different Ages: The Cross-Sectional Study. *Eur J Dent*. 2020 Oct;14(4):621-5. doi: 10.1055/s-0040-1714035
13. Torriani DD, Ferro RL, Bonow ML, et al. Dental caries is associated with dental fear in childhood: findings from a birth cohort study. *Caries Res*. 2014;48(4):263-70. doi: 10.1159/000356306
14. Gupta T, Sadana G, Rai HK. Effect of Esthetic Defects in Anterior Teeth on the Emotional and Social Well-being of Children: A Survey. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2019 May-Jun;12(3):229-32. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1628
15. Rodd HD, Marshman Z, Porritt J, et al. Oral health-related quality of life of children in relation to dental appearance and educational transition. *Br Dent J*. 2011 Jul;211(2):E4. doi: 10.1038/sj.bdj.2011.574
16. Hansen JK, Jacobsen PE, Simonsen JL, et al. Tourette syndrome and procedures related to dental treatment: a systematic review. *Spec Care Dentist*. 2015 May-Jun;35(3):99-104. doi: 10.1111/scd.12098
17. Орлова ОР, Алексеева АЮ, Мингазова ЛР, Коновалова ЗН. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(1):20-7. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-20-27 [Orlova OR, Alekseeva AY, Mingazova LR, Konovalova ZN. Bruxism as a neurological problem (literature review). *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2018;8(1):20-7. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-20-27 (In Russ.)].
18. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 19;303(19):1929-37. doi: 10.1001/jama.2010.607
19. Shindova MP, Blecheva AB, Raycheva JG. Dental Fear of 6–12-year-old Children – Role of Parents, Gender and Age. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019 Sep;61(3):444-50. doi: 10.3897/folmed.61.e39353
20. Alshoraim MA, El-Housseiny AA, Farsi NM, et al. Effects of child characteristics and dental history on dental fear: cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2018 Mar;18(1):33. doi: 10.1186/s12903-018-0496-4
21. Majstorovic M, Morse DE, Do D, et al. Indicators of dental anxiety in children just prior to treatment. *J Clin Pediatr Dent*. 2014 Fall;39(1):12-7. doi: 10.17796/jcpd.39.1.u15306x3x465n201
22. Townend E, Dimigen G, Fung D. A clinical study of child dental anxiety. *Behav Res Ther*. 2000 Jan;38(1):31-46. doi: 10.1016/s0005-7967(98)00205-8
23. Oliveira LB, Massignan C, De Carvalho RM, et al. Children's Perceptions of Dentist's Attire and Environment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2020 Nov-Dec;13(6):700-16. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1839
24. Babaji P, Chauhan P, Churasia VR, et al. A cross-sectional evaluation of children preference for dentist attire and syringe type in reduction of dental anxiety. *Dent Res J (Isfahan)*. 2018 Nov-Dec;15(6):391-6.
25. Shim YS, Kim AH, Jeon EY, An SY. Dental fear & anxiety and dental pain in children and adolescents; a systemic review. *J Dent Anesth Pain Med*. 2015 Jun;15(2):53-61. doi: 10.17245/jdpm.2015.15.2.53
26. Rath S, Das D, Sahoo SK, et al. Childhood dental fear in children aged 7–11 years old by using the Children's Fear Survey Schedule-Dental Subscale. *J Med Life*. 2021 Jan-Mar;14(1):45-9. doi: 10.25122/jml-2020-0084
27. Mehrotra P, Singh N, Govil S, et al. Influence of parental authority in development of dental fear among adolescents. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019 Oct-Dec;9(4):363-6. doi: 10.1016/j.jobcr.2019.09.006

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.02.2022/03.03.2022/05.03.2022

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.

Разилова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4866-0548>

Мамедов Ад.А. <https://orcid.org/0000-0001-7257-0991>

Симонова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9289-4010>

Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин

Медведев В.Э.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Клинико-этиологическое разнообразие депрессивных, тревожных, дисморфических и психотических расстройств на фоне генеративного цикла у женщин обуславливает необходимость комплексного подхода к диагностике и выбору методов лечения.

При индивидуальном подходе к назначению схемы лечения требуется учитывать факторы риска (наследственность, коморбидные расстройства, пол, возраст и др.) развития нежелательных явлений, спектра эндокринных побочных эффектов, характерных для каждого препарата, баланс эффективности и безопасности лекарственных средств.

Эффективность заместительной гормональной терапии, в том числе в сочетании с «общеукрепляющими» препаратами, витаминами, БАДами, физиотерапией, при психических расстройствах не доказана.

Психотерапия проводится с использованием современных антидепрессантов, анксиолитиков, антипсихотиков с акцентом на хорошую переносимость, минимум нежелательных явлений, совместимость с гормональной терапией, удобство дозирования.

Психотерапия, психологическое сопровождение и психокоррекционная работа позволяют уменьшить выраженность тревожно-депрессивной симптоматики и существенно повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: психические расстройства; предменструальный синдром; беременность; бесплодие; лактация; перименопауза; инволюция; дисморфия; антидепрессанты; антипсихотики; нормотимики; психотерапия; агомелатин; Вальдоксан.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@rudn.ru

Для ссылки: Медведев В.Э. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90

Treatment of mental disorders of generative cycle in women

Medvedev V.E.

*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia*

The clinical and etiological diversity of depressive, anxiety, dysmorphic and psychotic disorders of the generative cycle in women necessitates an integrated approach to evaluation and treatment methods.

During an individual approach to treatment administration, it is necessary to take into account the risk factors (heredity, comorbid disorders, gender, age, etc.) of adverse events, the spectrum of endocrine side effects characteristic of each drug, the balance of drug efficacy and safety.

The effectiveness of hormone replacement therapy, including in combination with “fortifying” drugs, vitamins, dietary supplements, physiotherapy, in mental disorders has not been proven.

Psychopharmacotherapy should include modern antidepressants, anxiolytics, antipsychotics with an emphasis on good tolerance, a minimum of adverse events, compatibility with hormonal therapy, and ease of dosing.

Psychotherapy, psychological support and psycho-correction can reduce the severity of anxiety and depressive symptoms and significantly increase the treatment effectiveness.

Keywords: mental disorders; premenstrual syndrome; pregnancy; infertility; lactation; perimenopause; involution; dysmorphia; antidepressants; antipsychotics; normotimics; psychotherapy; agomelatine; Valdoxan.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@rudn.ru

For reference: Medvedev V.E. Treatment of mental disorders of generative cycle in women. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90

Негативное влияние психических расстройств на жизнь и здоровье женщины проявляется снижением семейной и трудовой адаптации, отсроченным наступлением и/или сокращением продолжительности менструаций, повышением риска развития предменструального синдрома (ПМС) и неадекватных эмоциональных реакций при менструациях, увеличением частоты перебоев в цикле, снижением регулярности половой жизни и удовлетворенности ею, фертильности (сокращение числа овуляций, беременно-

стей, родов), повышением риска невынашивания беременности, сокращением лактационного периода, сравнительно ранним наступлением менопаузы с большой длительностью и клинической тяжестью пременопаузы и т. д. [1].

Психические расстройства генеративного цикла у женщин

Психические расстройства генеративного цикла у женщин (ПРГЦЖ) представляют собой группу гетероген-

ных расстройств, имеющих клинические и динамические характеристики, обусловленные возрастом, генеративным статусом и сомато-эндокринологическим состоянием организма женщины. Наиболее частые клинические описания ПРГЦЖ включают расстройства астенического, тревожного, депрессивного, дисморфического и психотического спектров.

Клиническая картина депрессий, связанных с генеративным циклом женщин, характеризуется преобладанием астенической, астено-апатической симптоматики в сочетании с тревогой, фобиями, дисфорией, заторможенностью, плаксивостью, идеями виновности, нарушениями сна (гиперсомния), гиперфагией, соматизированными расстройствами (истералгии). Нередко наблюдаются диссоциированные (смешанные) расстройства: приподнятое настроение с полной бездеятельностью и двигательной заторможенностью, а также лабильность настроения с беспричинными переходами от депрессии к мании с эйфорией и озлобленностью [2–10].

К типичным проявлениям тревожных расстройств в рамках ПРГЦЖ относятся эмоциональная неустойчивость, высокий уровень раздражительности, конфликтность, тревожность, отсутствие целостной когнитивной концепции болезни и господство мистических представлений о «женской несостоятельности» [11], диссимуляция психических проблем с целью казаться «здоровее, чем есть на самом деле» [12], множественные соматовегетативные проявления (конверсионные, соматизированные, вегетативные: приливы жара в теле или озноб, повышенная потливость, непереносимость духоты, чувство нехватки воздуха, ощущение «жжения» в теле, «перебоев» в работе сердца, алгии, диспепсия, «сжимания» в сердце, дрожь в теле, псевдообморочные состояния, головокружение, «спазмы» в горле), ипохондричность (истерофобии, навязчивые опасения тяжелого недуга) и другие гетеротематические страхи («грядущей старости», одиночества, материальной неустойчивости, потери внешней привлекательности). В поведении больных сочетаются обвинения врачей в некомпетентности и кардинальные изменения образа жизни, отказ от употребления определенных продуктов, изнурение себя физическими упражнениями, диетами, разработка особого графика сна и т. д. [13]. Также характерен синдром «включения–выключения» («on–off»): резкие начало и окончание выраженных приступов тревоги и тоски [14].

При дисморфическом расстройстве (дисморфия «красоты», «уродства», «носа», «массы тела», «внешнего вида» и т. д.) в сознании пациенток доминируют ошибочные (некорректируемые при бреде) и определяющие поведение представления об «уродстве», «аномалиях строения» или «деформации» определенных частей тела. Переоценка и восторженное любование внешними данными окружающих сочетаются с безапелляционностью, множественностью и неустойчивостью претензий к собственному внешнему виду, активным, назойливым обращением сразу к нескольким специалистам для коррекции «физического недостатка», требованиями все новых методов обследования и терапии при неспособности выполнять врачебные рекомендации, дожидаться эффекта, а также с тяжелыми реакциями с недовольством результатами операции, требованиями материальной компенсации («пар-

ной борьбы») [15, 16]. Поведение пациенток характеризует использование «охранительного камуфляжа» мнимых дефектов с помощью особых маскирующих причесок или наложения макияжа, ношения экстравагантной одежды или бросающихся в глаза драгоценностей, затемненных очков, шляп, одежды особого покроя, закрывающей «уродливые» части тела. Также отмечается аутоагрессия с целенаправленным стремлением к самостоятельному удалению с помощью подручных предметов «пигментных пятен» и других «уродующих» участков кожи или исправлению «дефекта» с последующим обращением к косметологу или пластическому хирургу за коррекцией результатов вмешательств [15–20].

Для инволюционного психоза [21] типичны иллюзорное восприятие окружающего, ажитация, симптом нарушения адаптации Шарпантье (при смене места нахождения, при переводе в другую палату или стационар беспокойство больных усиливается), синдром Котара (пациентки причитают, заламывают руки, уверены, что их «организм сгнил, разложился», что «погибли дети, родные», иногда высказываются идеи гибели мира), симптом Клейста (больная длительно причитает, просит помощи; если же врач пытается беседовать с ней, сразу умолкает, отказывается от разговора, стоит врачу отойти – снова начинает причитать), аутоагрессивные и суицидальные тенденции [22–25].

Таким образом, клинико-этиологическое разнообразие ПРГЦЖ обуславливает необходимость комплексного подхода к диагностике и выбору методов лечения.

Вопросы терапии

При выборе психофармакотерапии ПРГЦЖ следует помнить, что не существует идеального антипсихотического или антидепрессивного препарата. При индивидуальном подходе к назначению схемы лечения требуется учитывать факторы риска (наследственность, коморбидные расстройства, пол, возраст и др.) развития нежелательных явлений (НЯ), спектр эндокринных побочных эффектов, характерных для каждого препарата, баланс эффективности и безопасности лекарственных средств.

Предменструальный синдром

Вопрос о фармакологической коррекции ПМС остается дискуссионным. Для устранения физиологического снижения уровня серотонина в лютеиновую фазу цикла, связанного с уменьшением концентрации половых стероидов, рассматривается заместительная гормональная терапия (ЗГТ; комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона длительного действия) в комплексе с «общеукрепляющими» препаратами, витаминами, БАДами, физиотерапией [26–30]. Указывается на эффективность краткосрочного назначения для компенсации падения уровня серотонина его агонистов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [26].

Беременность

Данные о психофармакотерапии психических расстройств у беременных основываются не на результатах доказательных клинических исследований (проведение которых затруднено из-за этических и юридических вопросов),

а на накоплении информации о случаях самостоятельного или врачебного, обусловленного тяжелым психическим состоянием женщины, назначения препаратов.

Основной принцип принятия решения о назначении лекарственной терапии — оценка пользы/риска для матери и плода при условии вероятности рецидива депрессии или другого психического расстройства в течение беременности при условии отсутствия адекватной психофармакотерапии.

При выборе конкретного психотропного средства следует исходить из факта, что все препараты в той или иной мере проникают через плацентарный барьер. Степень влияния лекарственного средства на плод зависит прежде всего от гестационных сроков. В частности, на ранних сроках беременности (до 12 нед) есть вероятность развития тяжелых структурных аномалий — эмбриопатий [27].

Антидепрессанты. Несмотря на то что женщины во время беременности в 5 раз чаще отказываются от приема антидепрессантов, чем в период, не связанный с деторождением [30], в мире за 1995–2005 гг. использование антидепрессивной терапии при беременности увеличилось в 3 раза [29]. В США в течение беременности до 8,7% женщин получают антидепрессивную терапию [28]. Вынужденно возобновляют терапию из-за ухудшения психического состояния 57% женщин, прекративших прием антидепрессантов в связи с беременностью [31].

Наиболее часто во время беременности женщины принимают тимолептики из группы СИОЗС. В экспериментах на мышах/крысах установлено, что СИОЗС снижают массу тела плода, замедляют становление двигательных рефлексов, физический рост, ухудшают способность к обучению, увеличивают окружность головы, повышают тревожность, депрессивность и показатели летальности [32, 33].

У детей сравнение спектра неонатальных НЯ при приеме матерью во время беременности антидепрессантов представлен в табл. 1 [34].

Антипсихотики. Из данных литературы следует, что представления о тератогенном потенциале антипсихотических препаратов не подтверждаются [35–39]. Однако частота других неонатальных НЯ при приеме во время беременности любых антипсихотиков колеблется от 15,6 до 34% (табл. 2).

Необходимо заметить, что в приводимых исследованиях не оценивается наличие других возможных факторов развития указанных НЯ (наследственность, этническое происхождение, курение, злоупотребление психоактивными веществами, ожирение, сахарный диабет, низкий социально-экономический статус, дополнительная медикаментозная терапия), ассоциированных с ними в исследованиях на иных популяциях больных.

Нормотимики оказывают негативное влияние на развитие детей, рожденных от матерей, которые

принимают эти препараты, в 2–8,6% наблюдений (табл. 3) [34].

Таблица 1. *Неонатальные НЯ антидепрессантов*
Table 1. *Neonatal AEs of antidepressants*

Группа препаратов / препарат	Неонатальные НЯ
ТЦА (кломипрамин)	Небольшое увеличение риска сердечно-сосудистых дефектов
СИОЗС (пароксетин и др.)	Сердечно-сосудистые мальформации, персистирующая легочная гипертензия, респираторный дистресс, тремор, гипогликемия
СИОЗСН: венлафаксин, дулоксетин	Сравнительно безопасен Недостаточно данных
Другие (миртазапин, тразодон)	Недостаточно данных

Примечание. ТЦА — трициклические антидепрессанты; СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Таблица 2. *Неонатальные НЯ антипсихотиков*
Table 2. *Neonatal AEs of antipsychotics*

НЯ (частота выявления)	Препараты традиционные (галоперидол, флуфеназин) атипичные (арипипразол, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон)
Акушерские (34%)	Преждевременные роды
Неонатальные (15,6–21,6%)	Недоношенность Задержка нейроразвития Аномалии ЦНС Респираторные Кардиологические (пороки сердца) Патология желудочно-кишечного тракта Низкая масса тела Сахарный диабет

Таблица 3. *Неонатальные НЯ нормотимиков*
Table 3. *Neonatal AEs of mood stabilizers*

Препараты	Неонатальные НЯ	Частота, %
Литий	Сердечно-сосудистые аномалии, аномалия Эпштейна, аритмия, гипогликемия, несахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, зоб, вялость, заторможенность, аномалии развития печени и респираторные нарушения	4,1–8
Вальпроаты	Врожденные пороки (дефект межжелудочковой перегородки, ротолицевые дефекты, гипоспадия, аномальное строение костей верхних конечностей, гипоплазия фаланг пальцев, дефекты нервной трубки). Расстройства нервно-психического развития. Поведенческие расстройства	4,5–8,6
Карбамазепин	Врожденные пороки (spina bifida, единственный желудочек и дефект атриовентрикулярной перегородки, дефект межпредсердной перегородки, расщелины нёба, гипоспадия, полидактилия, краниосиностоз)	4–5
Ламотриджин	Изолированная расщелина нёба или хейлосхизис	2–5,6

Лактация

В период грудного вскармливания для оценки степени влияния препаратов на младенца применяется показатель «относительная младенческая доза» (ОМД, англ. Relative Infant Dose) — доза, получаемая ребенком через грудное молоко, относительно материнской дозы, выражаемая в процентах. Например, СИОЗС хорошо проникают через плацентарный барьер (до 70–86%) и попадают в молоко [40–42].

При ОМД <10% доза препарата считается «относительно безопасной» для ребенка (табл. 4) [40–42].

Менопауза

Эффективность ЗГТ (в том числе с «общеукрепляющими» препаратами, витаминами, БАДами, физиотерапией) при психических расстройствах пре- и менопаузального периодов не очевидна. В ряде исследований указывается, что эстрогензамещающая терапия умеренно эффективна для предупреждения и лечения депрессий менопаузы [43]. В других работах утверждается, что у женщин, получающих ЗГТ в перименопаузе, уровень депрессии выше, чем у не получающих [44], применение гормональных препаратов при психогенных депрессиях малоэффективно, а при эндогенных — может провоцировать обострение и утяжеление психопатологической симптоматики [2, 45–47].

В последние годы обсуждается возможность использования эстрогена [48] и мелатонина [49] для аугментации психофармакотерапии [2, 50, 51].

Психофармакотерапия проводится с использованием современных антидепрессантов, анксиолитиков, антипсихотиков с акцентом на хорошую переносимость, минимум НЯ, совместимость с гормональной терапией, удобство дозирования.

Среди антидепрессантов предпочтение отдается СИОЗС, СИОЗСН. В то же время на фоне длительного приема этих антидепрессантов возможны снижение минеральной плотности костей [52], сексуальная дисфункция (50% женщин) [53], увеличение массы тела, развитие метаболического синдрома [50, 54, 55].

Более безопасным при сходном уровне эффективности оказывается применение мелатонинергического

антидепрессанта агомелатина (Вальдоксан) [56]. Выраженное клиническое действие Вальдоксана в суточной дозе 25 или 50 мг на ночь, установленное по критерию эффективности (шкалы CGI-I и CGI-S), подтверждается в исследовании достоверной редукцией исходных баллов депрессии Шкалы Гамильтона и Госпитального опросника депрессии и тревоги. Начало действия Вальдоксана регистрируется уже на 1-й неделе лечения. Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение суммы баллов по Шкале депрессий Гамильтона отмечалось к концу 2-й недели лечения и становилось более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до 42-го дня терапии (окончание исследования; $p < 0,001$). Аналогичная динамика отмечается в снижении у пациенток уровня тревоги на 63,8% от исходного ($p < 0,001$) [56].

Клинически действие Вальдоксана проявляется уменьшением выраженности гипотимии, редукцией истеродепрессивного содержательного комплекса. Больные отмечают улучшение настроения с одновременным уменьшением тревоги, вялости, подавленности, эмоциональной напряженности, раздражительности. В значительной степени дезактуализируются ипохондрические идеи. Пациентки констатируют, что раньше слишком пессимистично оценивали ситуацию, «неосознанно» преувеличивали опасность одиночества, утраты привлекательности и их социальных последствий [56].

Единичные НЯ на фоне приема Вальдоксана (головное головокружение, головная боль, дневная сонливость, сухость во рту) регистрируются преимущественно в течение первых 2 нед терапии и носят транзиторный характер [56].

По результатам пострегистрационных исследований в качестве препаратов с противотревожным эффектом в перименопаузальном периоде рекомендуются небензодиазепиновые анксиолитики фабомагизол [57], 4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7 (мебикар, адаптол) [58, 59] и ноотропный препарат D,L-гопантевая кислота (пантогам-актив) [60].

Психотерапия ПРГЦЖ направлена на построение конструктивной психологической защиты (в частности, самоконтроль и ответственность) и адаптивных поведенческих копинг-стратегий: реатрибуция со снижением угрожающего смысла соматизированной симптоматики, формированием убежденности в отсутствии опасной для жизни телесной болезни, адекватной оценкой реальной ситуации и отказом от манипуляций [61].

Психологическое сопровождение и психокоррекционная работа позволяют уменьшить выраженность тревожно-депрессивной симптоматики и существенно повысить успешность лечебных процедур (например, экстракорпорального оплодотворения при бесплодии — с 29,8 до 42,1%) [62, 63].

Таким образом, выбор методов (ЗГТ, психофармакотерапия, психотерапия) и средств лечения ПРГЦЖ основывается на комплексной оценке потенциальной эффективности и индивидуальных факторов риска (наследственность, коморбидные расстройства, пол, возраст и др.) развития НЯ у женщины и ее потомства, а также спектра межлекарственных взаимодействий, характерных для каждого препарата.

Таблица 4. ОМД психотропных препаратов
Table 4. Relative infant dose of psychotropic drugs

Препараты	ОМД <10% — «относительно безопасная» (%)	ОМД >10%
Анти-депрессанты — СИОЗС	Сертралин Пароксетин Флувоксамин	Циталопрам Эсциталопрам Флуоксетин
Анти-депрессанты — ТЦА	Амитриптилин (1,5%) Кломипрамин (2,8%) Имипрамин (0,15%)	
Нормотимики	Вальпроаты Карбамазепин	Ламотриджин (9,2–18,3%) Литий (12–30,1%)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 (In Russ.)].
2. Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2015;7(2):75-9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79 [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender features of depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):75-9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79 (In Russ.)].
3. Halbreich U, Kahn LS. Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: are they gender-preferred phenotypes? *J Affect Disord*. 2007 Sep;102(1-3):245-58. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.023. Epub 2006 Nov 7.
4. Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2002 Aug;159(8):1427-9. doi: 10.1176/appi.ajp.159.8.1427
5. Lai CH. Major depressive disorder: gender differences in symptoms, life quality, and sexual function. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):39-44. doi: 10.1097/JCP.0b013e318205a670
6. Levitan RD, Lesage A, Parikh SV, et al. Reversed neurovegetative symptoms of depression: a community study of Ontario. *Am J Psychiatry*. 1997 Jul;154(7):934-40. doi: 10.1176/ajp.154.7.934
7. Moskvina V, Farmer A, Jones IR, et al. Sex differences in symptom patterns of recurrent major depression in siblings. *Depress Anxiety*. 2008;25(6):527-34. doi: 10.1002/da.20372
8. Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry*. 1997 Dec;154(12):1641-7. doi: 10.1176/ajp.154.12.1641
9. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of clinical depression: the role played by depression associated with somatic symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999 Mar;156(3):480-2. doi: 10.1176/ajp.156.3.480
10. Silverstein B, Edwards T, Gamma A, et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013 Feb;48(2):257-63. doi: 10.1007/s00127-012-0540-7. Epub 2012 Jul 3.
11. Деметьева НО, Бочаров ВВ. Психологические аспекты исследования женского бесплодия «неясной этиологии». *Вестник СПбГУ. Сер. 12*. 2010 Дек;(1):131-9. [Dementieva NO, Bocharov VV. Psychological aspects of the study of female infertility of "unclear etiology". *Vestnik SPbGU. Ser. 12* = *Bulletin of St. Petersburg State University. Ser. 12*. 2010 Dec;(1):131-9 (In Russ.)].
12. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):41-7. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney
13. Karimzadeh M, Rostami M, Teymouri R, et al. The association between parental mental health and behavioral disorders in pre-school children. *Electron Physician*. 2017 Jun 25;9(6):4497-502. doi: 10.19082/4497. eCollection 2017 Jun.
14. Worsley R, Davis SR, Gavrilidis E, et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas*. 2012 Oct;73(2):127-33. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.06.011. Epub 2012 Jul 22.
15. Медведев ВЭ. Диморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2016;(8):149-55. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55 [Medvedev VE. Dymorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(8):149-55. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55 (In Russ.)].
16. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Мартынов СЕ, Виссарионов ВА. Диморфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психическое здоровье*. 2017;(2):48-55. [Medvedev VE, Frolova VI, Martynov SE, Vissarionov VA. Dymorphic disorder in the structure of mental disorders in patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *Psikhicheskoye zdorov'ye*. 2017;(2):48-55 (In Russ.)].
17. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Авдошенко КЕ и др. Патохарактерологические и патопсихологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;(3):60-4. [Medvedev VE, Frolova VI, Avdoshenko KE, et al. Pathocharacterological and psychopathological disorders in patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2012;(3):60-4 (In Russ.)].
18. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ и др. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клиника и терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):49-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-449-56 [Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Depressions with eating disorders: clinical manifestations and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):49-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-449-56 (In Russ.)].
19. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Мартынов СЕ, Виссарионов ВА. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;(6):49-54. [Medvedev VE, Frolova VI, Martynov SE, Vissarionov VA. Mental disorders with unreasonable dissatisfaction with their own appearance in patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016;(6):49-54 (In Russ.)].
20. Фофанова ЮС, Медведев ВЭ, Фролова ВИ. Психосоматические аспекты атипичных прозопагий. *Психическое здоровье*. 2015;(9):43-9. [Fofanova YuS, Medvedev VE, Frolova VI. Psychosomatic aspects of atypical prosopalgia. *Psikhicheskoye zdorov'ye*. 2015;(9):43-9 (In Russ.)].
21. Kraepelin E. Zur Entartungsfrage. *Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie*. 1908;31(Neue Folge 19):745-51.
22. Волель БА, Яньшина ТП. Инволюционная истерия в рамках динамики расстройств личности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;(11):47-54. [Volel' BA, Yan'shina TP. Involutionary hysteria within the dynamics of personality disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;(11):47-54 (In Russ.)].
23. Гиляровский ВА. Психиатрия. Москва: Медгиз; 1954. [Gilyarovskiy VA. *Psikhiatriya* [Psychiatry]. Moscow: Medgiz; 1954 (In Russ.)].
24. Гейер ТА. К постановке вопроса об «инволюционной истерии». *Труды психиатрической клиники I Московского университета*. 1927;(2):45-51. [Geyer TA. To the formulation of the question of "involutionary hysteria". *Trudy psikhicheskoy kliniki I Moskovskogo universiteta*. 1927;(2):45-51 (In Russ.)].
25. Bumke O. *Lehrbuch des Geisteskrankheiten*. 1924. P. 438-56.

26. Horackova H, Karahoda R, Cervený L, et al. Effect of Selected Antidepressants on Placental Homeostasis of Serotonin: Maternal and Fetal Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 20;13(8):1306. doi: 10.3390/pharmaceutics13081306
27. Al-Fadel N, Alrwisan A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Potential Risks of Motor Outcomes and Intellectual Disabilities in Offspring: A Systematic Review. *Drugs Real World Outcomes*. 2021 Jun;8(2):105-23. doi: 10.1007/s40801-021-00232-z. Epub 2021 Feb 12.
28. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun;196(6):544.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.01.033
29. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM. National Birth Defects Prevention Study. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. *J Clin Pharmacol*. 2011 Feb;51(2):264-70. doi: 10.1177/0091270010373928. Epub 2010 Jul 27.
30. Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, et al. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jul;72(7):979-85. doi: 10.4088/JCP.10m06090blu. Epub 2011 Mar 8.
31. Roca A, Imaz ML, Torres A, et al. Unplanned pregnancy and discontinuation of SSRIs in pregnant women with previously treated affective disorder. *J Affect Disord*. 2013 Sep 25;150(3):807-13. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.040. Epub 2013 Apr 6.
32. Манченко ДМ, Глазова НЮ, Левицкая НГ. Экспериментальные исследования последствий пренатального применения ингибиторов обратного захвата серотонина. В кн.: Костюк ГП, редактор. Материалы научно-практической конференции (29 октября 2018 г., Москва): Москва: КДУ — Университетская книга; 2019. С. 636-44. [Manchenko DM, Glazova NYu, Levitskaya NG. Experimental studies of the effects of prenatal use of serotonin reuptake inhibitors. In: Kostyuk GP, editor. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii (29 oktyabrya 2018 g., Moskva)* [Materials of the scientific and practical conference (October 29, 2018, Moscow)]. Moscow: KDU — University book; 2019. P. 636-44 (In Russ.)].
33. El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jul;69(7):706-14. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2333
34. Марачев МП. Особенности психофармакотерапии в период беременности и лактации. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;(3-4):34-42. [Marachev MP. Features of psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2018;(3-4):34-42 (In Russ.)].
35. Barnes TRE. Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011 May;25(5):567-620. doi: 10.1177/0269881110391123. Epub 2011 Feb 3.
36. Boden R, Lundgren M, Brandt L, et al. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jul;69(7):715-21. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1870
37. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG*. 2010 Apr;117(5):575-84. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02486.x. Epub 2010 Jan 20.
38. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes — a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Mar 31;12:23. doi: 10.1186/1471-2393-12-23
39. Sørensen MJ, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy. *PLoS One*. 2015 Jul 10;10(7):e0132280. doi: 10.1371/journal.pone.0132280
40. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:121-31. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.015
41. Tripathi BM, Majumder P. Lactating mother and psychotropic drugs. *Mens Sana Monogr*. 2010 Jan;8(1):83-95. doi: 10.4103/0973-1229.58821
42. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva; 2003.
43. Дубницкая ЭБ. Непсихотические депрессии, связанные с репродуктивным старением женщин (лекция). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010;(4):18-21. [Dubnitskaya EB. Non-psychotic depressions associated with the reproductive aging of women (lecture). *Psikhicheskiye rassstroystva v obshchey meditsine*. 2010;(4):18-21 (In Russ.)].
44. Palinkas LA, Barrett-Connor E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1992 Jul;80(1):30-6.
45. Юренева СВ, Ильина ЛМ, Якушевская ОВ. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. *Гинекология*. 2016;18(1):24-9. [Yureneva SV, Il'ina LM, Yakushevskaya OV. Postmenopausal menopause hormone therapy: quality of life today and in the long term. *Ginekologiya*. 2016;18(1):24-9 (In Russ.)].
46. Stearns V, Loprinzi CL. New therapeutic approaches for hot flashes in women. *J Support Oncol*. May-Jun 2003;1(1):11-21; discussion 14-5, 19-21.
47. Freeman EW. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS Drugs*. 2004;18(7):453-68. doi: 10.2165/00023210-200418070-00004
48. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jun;66(6):774-80. doi: 10.4088/jcp.v66n0617
49. Анисимов ВН, Виноградова ИА. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. Санкт-Петербург: Система; 2008. 44 с. [Anisimov VN, Vinogradova IA. *Stareniye zhenskoy reproduktivnoy sistemy i melatonin* [Aging of the female reproductive system and melatonin]. St. Petersburg: Sistema; 2008. 44 p. (In Russ.)].
50. Joffe H. Reproductive biology and psychotropic treatments in premenopausal women with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 9:10-5.
51. Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging*. 2003;20(2):85-100. doi: 10.2165/00002512-200320020-00001
52. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 22;167(2):188-94. doi: 10.1001/archinte.167.2.188
53. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 3):10-21.
54. Мазо ГЭ, Ганзенко МА. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;18(6):30-6. [Mazo GE, Ganzenko MA. Depression in women during the menopausal transition. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016;18(6):30-6 (In Russ.)].
55. Azarbad L, Gonder-Frederick L. Obesity in women. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 Jun;33(2):423-40. doi: 10.1016/j.psc.2010.01.003

56. Медведев ВЭ. Терапия непсихотических депрессий в рамках инволюционной истерии (опыт применения Вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;42(4):14-8.
[Medvedev V. Treatment of non-psychotic depressions in the framework of involuntional hysteria (experience of Valdoxan use). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2011;42(4):14-8 (In Russ.)].
57. Соловьева ИК. Афобазол в терапевтической практике. *ПМЖ*. 2006;29:2075.
[Solov'yeva IK. Afobazole in therapeutic practice. *RMZh*. 2006;29:2075 (In Russ.)].
58. Мкртчян ВР. Терапевтические возможности адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин. Киев; 2012.
[Mkrtychyan VR. *Terapevticheskiye vozmozhnosti adaptola v lechenii vegetativnykh narusheniy u zhenshchin* [Therapeutic possibilities of adaptol in the treatment of autonomic disorders in women.]. Kyiv; 2012 (In Russ.)].
59. Семенкова ГГ, Матвиенко ЕЕ. Коррекция психовегетативных нарушений у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(2):70-4. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-2-70-74
[Semenkova GG, Matvienko EE. Correction of psycho-autonomic disorders in women with arterial hypertension during post-menopausal period. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* = *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(2):70-4. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-2-70-74 (In Russ.)].
60. Шишкова ВН, Зотова ЛИ. Применение D-, L-гопантеновой кислоты в терапии когнитивных и тревожных расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и климактерическим синдромом. *ПМЖ*. 2015;24:1470-5.
[Shishkova VN, Zotova LI. The use of D-, L-hopantenic acid in the treatment of cognitive and anxiety disorders in women with chronic cerebral ischemia and menopausal syndrome. *RMZh*. 2015;24:1470-5 (In Russ.)].
61. Медведев ВЭ. Психопатологические аспекты инволюционной истерии. *Consilium Medicum*. 2012;14(6):26-9.
[Medvedev VE. Psychopathological aspects of involuntional hysteria. *Consilium Medicum*. 2012;14(6):26-9 (In Russ.)].
62. Berle JO, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011 Feb;7(1):28-34. doi: 10.2174/157340411794474784
63. Van Batenburg-Eddes T, Brion MJ, Henrichs J, et al. Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 May;54(5):591-600. doi: 10.1111/jcpp.12023 . Epub 2012 Dec 7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.02.2022/23.03.2022/26.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений

Шавловская О.А.¹, Бокова И.А.², Шавловский Н.И.²

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2; ²Россия, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Новую коронавирусную инфекцию принято обозначать как COVID-19, иногда, по названию возбудителя респираторной вирусной инфекции, — как SARS-CoV-2. Наиболее часто течение COVID-19 подразделяется на три основных периода: острый COVID-19 (до 4 нед), пост-острый COVID-19 (от 4 до 12 нед), пост-COVID (постковид; от 12 нед до 6 мес). Если речь идет о более затяжном течении COVID (свыше 6 мес), то используется термин «длительный COVID». Во всех наблюдениях отмечается, что в постковидном периоде и при длительном COVID наиболее часто встречаются болевые синдромы различной локализации. Согласно данным интервью, 92,3% пациентов с COVID-19 на момент госпитализации сообщали о проблемах со стороны опорно-двигательного аппарата. Через 1 мес после госпитализации болевой синдром наблюдается в 56,3% случаев. Через 3 мес после перенесенного COVID-19 миалгия наблюдалась в 40,55% случаев, боль в суставах — в 39,18%, боль в спине — в 31,62%, боль в нижней части спины — в 24,74%. Через 6 мес боль в суставах продолжает отмечаться у 18,59% пациентов, миалгия — у 15,09%, боль в спине — у 14,39%, боль в нижней части спины — у 11,23%. В 50,8% случаев пациенты сообщили о впервые возникшей боли, из них 38,5% имели боль средней степени выраженности (≥ 3 баллов по визуальной аналоговой шкале). Пациенты с болью, впервые возникшей на фоне COVID-19, имели худшие показатели качества жизни и отрицательную корреляцию с выраженностью болевого синдрома, что существенно затрудняло выздоровление. Данные метаанализа, включавшего 47 910 пациентов с длительным COVID и с затяжным течением COVID-19, свидетельствуют о том, что у 19% из них наблюдался болевой синдром в суставах различной локализации. Прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 и возникающее в ответ на инфекцию системное иммунное воспаление вызывают поражение ткани сустава. Согласно Методическим рекомендациям по лечению больных с последствиями COVID-19 в схеме медикаментозного лечения пациентов с остеоартритом рекомендуется применять структурно-модифицирующие препараты замедленного действия — SYSADOA, среди которых предпочтение отдается парентеральным формам фармацевтически стандартизированных препаратов — хондроитина сульфату (ХС) и глюкозамина сульфату (ГС). ГС и ХС являются ингибиторами сигнального каскада ядерного фактора NF- κ B, участвующего в реализации биологических эффектов провоспалительного цитокина (фактора некроза опухоли α), избыточная активность которого связана с формированием цитокинового шторма при COVID-19.

Ключевые слова: болевой синдром; артралгия; пост-острый COVID, постковидный синдром; длительный COVID; SYSADOA; хондроитина сульфат.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Бокова ИА, Шавловский НИ. Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-97

Post-COVID pain syndrome: a review of international observations

Shavlovskaya O.A.¹, Bokova I.A.², Shavlovskiy N.I.²

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow

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

¹8, Furmann Ln., Build. 2, Moscow 105062, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

The novel coronavirus infection is commonly referred to as COVID-19, sometimes by the name of the causative agent of a respiratory viral infection, as SARS-CoV-2. Frequently, the course of COVID-19 is divided into three main periods: acute COVID-19 (up to 4 weeks), post-acute COVID-19 (from 4 to 12 weeks), post-COVID (post-COVID; from 12 weeks to 6 months). If a more protracted course of COVID (over 6 months) is discussed, the term “long-COVID” is used. All observations demonstrated a high incidence of pain syndromes of various localization in the post-COVID period and long-COVID. According to survey data, 92.3% of patients with COVID-19 reported musculoskeletal problems at the time of admission. Pain syndrome is observed in 56.3% of cases 1 month after hospitalization. Three months after COVID-19, myalgia was observed in 40.55% of cases, joint pain in 39.18%, back pain in 31.62%, and lower back pain in 24.74%. After 6 months, joint pain continues to be observed in 18.59% of patients, myalgia — in 15.09%, back pain — in 14.39%, lower back pain — in 11.23%. In 50.8% of cases, patients reported new-onset pain, of which 38.5% had pain of moderate severity (≥ 3 points on the visual analog scale). Patients with new-onset pain during COVID had worse quality of life indicators and a negative correlation with the pain syndrome severity, which significantly hampered recovery. Data from a meta-analysis that included 47,910 patients with long-COVID and with a protracted course of COVID indicate that 19% of them had pain in the joints of various localization. The direct cytopathic effect of SARS-CoV-2 and the systemic immune inflammation that occurs in response to infection cause damage to the joint tissue. According to the Guidelines for the Treatment of Patients with the Consequences

of COVID-19, it is recommended to use slow acting structure-modifying drugs — SYSADOA — in the pharmacological treatment regimen for patients with osteoarthritis, among which parenteral forms of pharmaceutically standardized drugs — chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) are preferred. GS and CS are inhibitors of the signaling cascade of the nuclear factor NF- κ B, which is involved in the realization of biological effects of a pro-inflammatory cytokine (tumor necrosis factor α), the excessive activity of which is associated with the cytokine storm in COVID-19.

Keywords: pain syndrome; arthralgia; sub-acute COVID, postcovid syndrome; long-COVID; SYSADOA; chondroitin sulfate.

Contact: Olga Aleksandovna Shavlovskaya; shavlovskaya@msmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Bokova IA, Shavlovskiy NI. Post-COVID pain syndrome: a review of international observations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-97

За период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) проведен ряд исследований, кумулирующих знания о всевозможных проявлениях острого периода респираторной вирусной инфекции (SARS-CoV-2) и симптомах, которые сохраняются в постковидный период. В связи с отсутствием стандартизированных руководящих принципов и рекомендаций по лечению, проводимому после острого периода COVID-19, Национальный институт передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в сотрудничестве с Шотландской межвузовской сетью руководящих принципов (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (Royal College of General Practitioners, RCGP) разработали краткое руководство по постковидным симптомам, направленное на выявление, оценку и управление долгосрочными последствиями COVID-19 [1].

Классификация и терминология COVID-19

В соответствии с предложенным руководством выделены: острый COVID-19 (Acute COVID-19 Symptoms, ACS) — проявление симптомов длительностью до 4 нед; продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — от 4 до 12 нед; постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) — симптомы развиваются во время или после периода инфекции, период длится более 12 нед и не может быть объяснен альтернативным диагнозом [2]. У пациентов с «постострыми последствиями COVID-19» (Post-Acute Sequelae of COVID-19, PASC) через 6 мес после перенесенного заболевания развиваются значительные ограничения в повседневной деятельности (ходьба, купание, одевание) [3]. Если симптомы после перенесенного COVID-19 наблюдаются от 12 до 31 нед, то речь идет о длительном COVID (Long COVID Symptoms, LCS) [4].

Используются также и другие термины для обозначения хронических случаев COVID-19, особенно с затяжным течением заболевания, которые в совокупности называются «симптомами-дальнобойщиками» (“long-haulers”) или «длительнотянущимися» и ведут к переопределению терминов всей пандемии COVID-19. Для обозначения этого подмножества COVID-19 используется широкий спектр терминов: длительный COVID (long-COVID), хронический COVID (chronic-COVID), постострый синдром COVID (Post-Acute-COVID syndrome), постострый COVID-19 (Post-Acute COVID-19), долгосрочные последствия COVID (long-term effects of COVID), долгосрочный COVID (long-haul COVID), поздние последствия инфекции SARS-CoV-2 [4].

Исследователями также используется термин «послеострые последствия инфекции COVID-19» (post-acute sequelae of COVID-19) [5, 6]. В зарубежной литературе достаточно широко используется термин «Long COVID» [7–9], что соотносится с новой Международной классификацией болезней (МКБ; International Classification of Diseases, ICD) [10]. Наиболее часто в зарубежных статьях течение COVID-19 подразделяется на три основных периода: Acute COVID-19, Post-acute COVID-19, Post-COVID [11]. Если же речь идет о затяжном течении COVID-19, то используется термин «Long COVID» [12].

Симптомы COVID-19 оцениваются и по фазам заболевания: после заражения вирусом часть пациентов могут оставаться здоровыми и не иметь признаков заболевания в течение следующих 6 мес [13]. Для пациентов, у которых появляются симптомы, можно описать течение заболевания в четыре стадии (первые 14 дней). *Стадия 1* — легкая, у пациентов наблюдаются лихорадка, недомогание и сухой кашель, за которыми следует полное выздоровление. *Стадия 2* характеризуется фазой пневмонии без гипоксии (2a) или с гипоксией (2b), при этом часть пациентов полностью выздоравливают, а некоторые из заболевших со множественными сохраняющимися симптомами переходят в стадию Long COVID. Состояние части пациентов прогрессирует до *стадии 3*, когда развиваются острый респираторный синдром, шок, полиорганная недостаточность. Некоторые из этих пациентов умирают через 3 нед, остальные либо полностью выздоравливают, либо переходят в *стадию 4* с частичным выздоровлением и развитием у них (через 6 мес) Long COVID [13].

Для пациентов, перенесших COVID-19, экспертами Германии разработана порядковая шкала самооценки состояния (Post-COVID-19 Functional Status scale, PCFS), благодаря которой можно судить о степени функциональной независимости и тяжести течения заболевания [14]. Шкала PCFS содержит пять ступеней функциональных ограничений: 0 (нет функциональных ограничений), 1 (незначительные), 2 (легкие), 3 (умеренные) и 4 (выраженные).

Мнение российских экспертов о терминологии COVID-19

Во временных методических рекомендациях Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022), указано, что пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и небла-

гоприятного течения болезни [15]. Отмечается, что инфицирование SARS-CoV-2 может вызывать активацию воспаления при ИБПЗ и некоторые клинические проявления (в том числе артралгии) могут развиваться в дебюте или при обострении ИБПЗ.

Согласно «Методическим рекомендациям по лечению больных с последствиями COVID-19» (от 18.11.2021), разработанным экспертами Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Национального научного общества инфекционистов и Союза реабилитологов России, российские эксперты предпочитают придерживаться термина «долгий ковид» (“Long COVID”) [16]. «Долгий ковид» включает в себя период симптоматики, продолжающийся 4 нед и более (нередко термин используется как синоним постковидного синдрома или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, 2020) [2]. Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и «долгий ковид», считая первый осложнением излеченного COVID-19, а второй — хронической персистенцией вируса в организме. Ведущие эксперты Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой используют термин «постковидный синдром» [17].

Представленность болевого синдрома в постковидном периоде

У значительной части пациентов, перенесших COVID-19, даже в период выздоровления сохраняются стойкие симптомы, такие как выраженная слабость/усталость, одышка, боль в суставах, перепады настроения, нарушения памяти [1]. Примерно у трех из пяти пациентов выявляется как минимум один симптом, при этом у двух из пяти пациентов наблюдается по крайней мере один ревматический и/или скелетно-мышечный симптом. В Италии проведен анализ представленности постоянных симптомов в постковидный период (n=143; средний возраст — 56,5 года) [18]: один или два симптома наблюдаются в 32,2%, более трех симптомов — в 55,2% случаев; 87,4% пациентов, перенесших COVID-19, сообщают о сохранении по крайней мере одного симптома.

Согласно данным систематического обзора статей по данным Living Systematic Review (PubMed, EMBASE, medRxiv, bioRxiv), в которых описывались стойкие симптомы COVID-19, в отдаленном периоде «долгого ковида» миалгия (мышечная боль) встречается в 25% случаев, боль в суставах — в 20% [12]. Проведено перспективное исследование при помощи интервьюирования, в котором пациенты (n=300; возраст — 18–70 лет) сообщали о проблемах со стороны опорно-двигательного аппарата (92,3%) на момент госпитализации по поводу COVID-19, а также через 2 нед (72,7%) и через 1 мес (56,3%) после выписки [19].

В проведенном в Турции исследовании (n=300; средний возраст — 52,54±12,03 года) через 3 мес после перенесенного COVID-19 миалгия наблюдалась в 40,55% случаев, боль в суставах — в 39,18%, боль в спине — в 31,62%, боль в нижней части спины (БНЧС) — в 24,74%, боль в шее — 20,62%; через 6 мес миалгия наблюдалась в 15,09% случаев, боль в суставах — в 18,59%, боль в спине — в 14,39%, БНЧС — в 11,23%, боль в шее — в 9,47% [20].

Проведено исследование по выявлению впервые возникшего болевого синдрома у пациентов (n=65; средний возраст — 65 лет), перенесших COVID19 [21]. Половина

(50,8%) пациентов сообщили о впервые возникшей боли, 38,5% имели боль средней интенсивности (≥ 3 баллов по визуальной аналоговой шкале), 6,9% сообщили о невропатической боли, 4,6% — о боли, приводящей к катастрофическим мыслям, 44,6% — о боли в двух и более участках тела, 7,7% — о широко распространенных болях. Пациенты разделились на две группы: 1) «без боли» (n=32; средний возраст — 68 лет); 2) «впервые возникшая боль» (n=33; средний возраст — 60 лет). Пациенты группы «впервые возникшая боль» имели худшие значения показателей качества жизни ($p<0,001$), интенсивность боли отрицательно коррелировала с качеством жизни.

По данным популяционного исследования, проведенного в Турции (n=280; средний возраст — 47,45±13,92 года) [11], болевой синдром различной локализации в постковидный период выявляется в 70,7% случаев, миалгия — в 60,7%, болевой синдром в суставах — в 43,6%, боль в спине — в 30,4%. Боль в спине является наиболее частым симптомом при поступлении, в период острого ковидного периода (Acute COVID-19). Наиболее распространенными симптомами в подострый период COVID-19 (Post-acute COVID-19) со стороны опорно-двигательного аппарата являются усталость, боль в позвоночнике и миалгия. В период после COVID-19 (Post-COVID) более продолжительное пребывание в больнице и обострение хронических состояний связаны с симптомами заболеваний опорно-двигательного аппарата. В постковидном периоде у 88,2% пациентов наблюдались по крайней мере один или несколько симптомов, среди которых наиболее частым была боль в спине (28,6%).

Анализ данных пациентов (n=2198; средний возраст — 38,7±11,4 года) в Бангладеш показал, что через 4 нед после острого периода (n=495; средний возраст — 38,86±11,3 года) наблюдались такие симптомы, как усталость (84,8%) и боль (15,4%); через 12 нед (n=356; средний возраст — 38,42±11,3 года) были выявлены симптомы длительного ковида: усталость (82,9%) и боль (16,9%) [22]. При анализе факторов, ограничивающих функциональную активность пациентов в остром и отдаленном периоде COVID-19, отмечены слабость и боль.

В Эквадоре проведено эпидемиологическое обсервационное исследование с участием пациентов (n=1366; возраст от 12 до 85 лет), которые имели диагноз COVID-19, но не были госпитализированы [23]. У 64,3% симптомы проявлялись в период от 4 до 6 нед после заражения, у 21,1% они сохранялись от 6 до 12 нед, у 14,6% — 12 нед. Наиболее распространенные симптомы: усталость (67,3%), головная боль (45,2%), боль в теле (42,3%), миалгии (31,84%), артралгии (23,22%).

В одном из проведенных метаанализов [24] дана оценка долгосрочных последствий COVID-19. В метаанализ исследований вошли статьи, опубликованные до 1 января 2021 г., в которые включалась оценка одного или нескольких симптомов. Было показано, что 80% пациентов с COVID-19 имеют долгосрочные симптомы. В метаанализ были включены 47 910 пациентов¹, у которых в 19% случаев наблюдался болевой синдром в суставах различной локализации.

¹В метаанализ включались пациенты с Long COVID и COVID long-haulers. — Прим. авт.

В другом метаанализе, который включал данные пациентов ($n=4828$) с подострым синдромом COVID-19 (Post-Acute COVID-19), оценивали низкое качество жизни (59%) и проводили метарегрессию для оценки влияния постоянных симптомов и госпитализаций в отделение интенсивной терапии [25]. Симптомы в постковидном периоде коррелируют со сниженным качеством жизни, среди основных симптомов были выявлены боль/дискомфорт (42%), нарушение мобильности (36%). В заключение подчеркивается, что в проведенном метаанализе наиболее распространенные стойкие симптомы, связанные с постковидным синдромом, включают усталость, одышку, аносмию, кашель, нарушения сна, артралгии, головную боль и психическое здоровье.

Терапия постковидных болевых нарушений

Во Франции проведено проспективное исследование, в котором изучалось влияние изоляции в пандемию COVID-19 на болевой синдром у пациентов ($n=50$; средний возраст — 52,6 года) с хронической БНЧС [26]. Частота встречаемости БНЧС составила 33%. В период изоляции у 50% пациентов наблюдалось увеличение потребления анальгетиков, на фоне приема которых в 36% случаев отмечалось улучшение, а в 28% — ухудшение. Изоляция негативно повлияла на соматический компонент хронической БНЧС, снизив активность и физические показатели пациентов. В исследовании продемонстрировано, что физические упражнения необходимы, чтобы улучшить физическую функцию и мышечную силу во время изоляции, снизить выраженность боли.

В исследовании, проведенном в США, в которое вошли пациенты с хронической БНЧС ($n=476$; средний возраст — $54,0 \pm 13,2$ года) [27], отмечено, что в период пандемии COVID-19 сократилось использование нефармакологических методов лечения (лечебная физкультура, массаж, йога, иглоукалывание, когнитивная поведенческая терапия и др.), также наблюдалось значительное сокращение использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). На основании оценки показателей функционального статуса пациентов сделан вывод, что сокращение использования методов лечения хронической БНЧС не оказало негативного влияния на показатели боли и функционирования в течение первых 6 мес пандемии.

В Австрии проведено исследование в период изоляции из-за COVID-19 и дана оценка болевого синдрома, функциональных нарушений, психического здоровья и повседневной активности у пациентов ($n=63$; средний возраст — $62,40 \pm 11,84$ года) с терминальной стадией остеоартрита (ОА) тазобедренного и коленного суставов [28]. В ходе исследования сделаны следующие выводы: режим изоляции негативно влияет на болевой синдром (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, исходно составляющая 5,95 балла, в период изоляции достигла 6,54 балла, в постковидный период — 6,59 балла) и функциональный статус пациента (общий балл по WOMAC составил соответственно 43,37; 47,11 и 53,99 балла). Получены значимые корреляции между физической активностью, болью, физическими и психическими функциями, что трактуется авторами как ухудшение статуса больных в период изоляции.

Подходы к терапии постковидного болевого синдрома

Прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 и возникающее в ответ на инфекцию системное иммунное воспаление вызывают поражение различных органов и тканей человеческого организма [17]. В большинстве исследований отражена высокая представленность болевого синдрома (суставные, скелетно-мышечные боли) в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19 (Post-Acute Sequelae of COVID-19) [5, 29]. В одном из экспериментальных исследований продемонстрировано, что инфекция SARS-CoV-2 индуцирует экспрессию циклооксигеназы-2 в клеточных линиях, эпителиальных клетках первичных дыхательных путей и у мышей. Ингибирование циклооксигеназы-2 НПВП не влияло на проникновение или репликацию вируса *in vitro* или *in vivo*. Однако лечение НПВП нарушало выработку провоспалительных цитокинов и нейтрализующих антител в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 у мышей [30].

Проведены крупномасштабные наблюдательные исследования ($n = 536\,423$), посвященные назначению разных НПВП больным со стойкой скелетно-мышечной болью, вызванной обострением хронических ревматических заболеваний и реактивным постковидным артритом [31]. Оценивался риск смерти и других нежелательных явлений на фоне приема НПВП. Не получено никаких доказательств вредного воздействия регулярно назначаемых НПВП на смертность, связанную с COVID-19. Вывод: риски COVID-19 не должны влиять на решения о рутинном терапевтическом применении НПВП.

В отдельных исследованиях в период изоляции на фоне пандемии COVID-19 пациентам с ОА коленных суставов рекомендуется сохранять минимальную физическую активность [32].

На фоне пандемии COVID-19 вносят большой вклад в терапию болевого синдрома и имеют отклик на нее психологические факторы: у пациентов, перенесших COVID-19, фиксируется посттравматическое стрессовое расстройство [12, 23, 25, 29, 33]. Успешно используются различные когнитивно-поведенческие методики, программы лечения с применением терапии виртуальной реальности.

В Методических рекомендациях по лечению больных с последствиями COVID-19 в схеме медикаментозного лечения коморбидных пациентов с ОА в условиях пандемии рекомендуется применять структурно-модифицирующие препараты — SYSADOA, среди которых предпочтение следует отдавать парентеральным формам фармацевтически стандартизированных препаратов, к которым относится хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) [16].

Безопасность и эффективность ХС/ГС (фармацевтические субстанции) [34] при лечении болевого синдрома у коморбидных пациентов показаны в ряде исследований, предметом которых были миопротективный эффект при саркопении [35], противоопухолевый эффект [36], протективный эффект развития тендовагинитов [37], снижение риска развития инфаркта миокарда [38], гепатопротективный эффект [39]. На основании оценки трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), интерлейкина 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, Beta-Crosslaps, показателя формирования костного

матрикса PINP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) и определения уровня дезоксипиридинолина в моче в процессе лечения ОА сделан вывод о наличии у ХС собственного антирезорбтивно-цитокинового эффекта [40].

В метаанализе восьми контролируемых исследований ($n=771$, средний возраст — $53,6 \pm 6,2$ года) было подтверждено статистически значимое снижение боли по ВАШ, уменьшение индексов Лекена и WOMAC при курсовом применении инъекционного ХС (Хондрогард®) у пациентов с ОА (100 мг внутримышечно первые три инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг внутримышечно через день, курс — 20–30 инъекций) [41]. Среди «антикоронавирусных» микронутриентов наилучшим профилем безопасности отличался ГС. ГС и ХС являются ингибиторами сигнального каскада NF-κB. Данный каскад участвует в реализации биологических эффектов провоспалительного

цитокина (фактора некроза опухоли α), избыточная активность которого связана с формированием цитокинового шторма при COVID-19 [42]. Синергетический эффект ГС и ХС в отношении механизма реализации цитокинового шторма при COVID-19 связан с межмолекулярными взаимодействиями, выявленными с помощью фармакопротеомного анализа. ХС вызывает противовоспалительный эффект за счет вовлечения мембранных рецепторов.

Заключение

Таким образом, в связи с высокой частотой представленности болевого синдрома (боль в суставах, БНЧС, миалгия) у пациентов, перенесших COVID-19 с сохранением его на протяжении 3, 6 мес и более, назначение им структурно-модифицирующих препаратов на основе фармацевтически стандартизированных ХС и ГС является актуальным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, et al. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jun 30;12:686029. doi: 10.3389/fimmu.2021.686029. eCollection 2021.
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline. In: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Centers for Disease Control and Prevention. Post-Covid Conditions. In: Information for Healthcare Providers. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–64. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
- Rello J, James A, Reyes LF. Post-acute COVID-19 Syndrome (PACS): A public health emergency. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(3):100882. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100882
- Ahmad MS, Shaik RA, Ahmad RK. «LONG COVID»: an insight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Sep;25(17):5561–77. doi: 10.26355/eurrev_202109_26669
- Jarrott B, Head R, Pringle KG, et al. «LONG COVID» — A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(1):e00911. doi: 10.1002/prp2.911
- Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective — a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(2):337–48. doi: 10.1007/s10067-021-06001-1
- Summary of ICD coding for COVID-19. Available at: <https://www.who.int/classifications/icd/COVID-19-coding-icd10.pdf>
- Bakilan F, Gökmeni G, Ortanca B. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14734. doi: 10.1111/ijcp.14734
- Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021;114(9):428–42. doi: 10.1177/01410768211032850
- Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572–85. doi: 10.1038/s42255-020-0237-2
- Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020 Jul 2;56(1):2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020. Print 2020 Jul.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22.02.2022). Минздрав России. 245 с. Доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения 02.03.2022).
- [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Versiya 15 (22.02.2022). Minzdrav Rossii [Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 15 (02/22/2022). Ministry of Health of Russia]. 245 p. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (accessed 02.03.2022).
- Методические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по лечению больных с последствиями COVID-19 «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI национальном конгрессе терапевтов 18.11.2021). Москва; 2021. 217 с. Доступно по ссылке: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIE%20REKOMENDACII.pdf> (дата обращения 02.03.2022).
- [Metodicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov (RNMOT) po lecheniyu bol'nykh s posledstviyami COVID-19 «Osobennosti techeniya Long-COVID infektsii. Terapevticheskiye i reabilitatsionnyye meropriyatiya» (utverzheny na XVI natsional'nom kongresse terapevtov 18.11.2021) [Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOT) for the treatment of patients with the consequences of COVID-19 “Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures” (approved at the XVI National Congress of Therapists on November 18, 2021)]. Moscow; 2021. 217 p. Available from: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIYE%20REKOMENDATSII.pdf> (accessed 02.03.2022) (In Russ.).]
- Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255–62. doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262
- [Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, et al. «Post-COVID syndrome»: The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):255–62. doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262 (In Russ.).]

18. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603
19. Karaarslan F, Guneri FD, Kardes S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int*. 2021;41:1263-71. doi: 10.1007/s00296-021-04882-8
20. Karaarslan F, Guneri FD, Kardes S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022;41:289-96. doi: 10.1007/s10067-021-05942-x
21. Ojeda A, Calvo A, Cuna T, et al. Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors. *Eur J Pain*. 2022;26(3):680-94. doi: 10.1002/ejp.1897
22. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health*. 2021;6(12):e006838. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006838
23. Gonzalez-Andrade F. Post-COVID-19 conditions in Ecuadorian patients: an observational study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;5:100088. doi: 10.1016/j.lana.2021.100088
24. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021;2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
25. Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL) – A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):253-62. doi: 10.1002/jmv.27309. Epub 2021 Sep 7.
26. Amelot A, Jacquot A, Terrier L-M, et al. Chronic low back pain during COVID-19 lockdown: is there a paradox effect? *Eur Spine J*. 2022 Jan;31(1):167-75. doi: 10.1007/s00586-021-07049-y. Epub 2021 Nov 2.
27. Licciardone JC. Impact of COVID-19 on utilization of nonpharmacological and pharmacological treatments for chronic low back pain and clinical outcomes. *J Osteopath Med*. 2021 Mar 29;121(7):625-33. doi: 10.1515/jom-2020-0334
28. Endstrasser F, Brait M, Linser M, et al. The negative impact of the COVID-19 lockdown on pain and physical function in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Aug;28(8):2435-43. doi: 10.1007/s00167-020-06104-3. Epub 2020 Jun 18.
29. Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021 Apr 18;13(4):700. doi: 10.3390/v13040700
30. Chen JS, Alfajaro MM, Chow RD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol*. 2021;95:e00014-21. doi: 10.1128/JVI.00014-21
31. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an Open SAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):943-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517. Epub 2021 Jan 21.
32. Jakiela JT, Vaughn EJ, White DK. Walk at least 10 minutes a day for adults with knee osteoarthritis: recommendation for minimal activity during the COVID-19 pandemic. *J Rheumatol*. 2021 Feb;48(2):157-9. doi: 10.3899/jrheum.200914. Epub 2020 Aug 15.
33. Garcia LM, Birkhead BJ, Krishnamurthy P, et al. An 8-week self-administered at-home behavioral skills-based virtual reality program for chronic low back pain: double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted during COVID-19. *J Med Internet Res*. 2021 Feb 22;23(2):e26292. doi: 10.2196/26292
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1):40-52. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1):50-62. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 (In Russ.)].
35. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 (In Russ.)].
36. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(4-1):4-10. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38243356> (дата обращения 02.03.2022).
37. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ, Лиманова ОА. Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, Limanova OA. Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71 (In Russ.)].
38. Mazzucchelli R, Rodriguez-Martin S, Garcia-Vadillo A, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0253932. doi: 10.1371/journal.pone.0253932
39. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА. Гепатопротекторные эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(4):537-47. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.112 [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA. Hepatoprotective effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(4):537-47. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.112 (In Russ.)].
40. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 (In Russ.)].

41. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогад. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* =

FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)]. 42. Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Журавлев ЮИ. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*.

2021;14(2):191-211. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078 [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):191-211. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.02.2022/28.03.2022/01.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Шавловский Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>

Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии

Исайкин А.И.¹, Насонова Т.И.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ^{2,3}— неврологическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Значение мышечного фактора, который традиционно рассматривается в рамках миофасциального болевого синдрома (МФБС), в развитии и поддержании скелетно-мышечной боли (СМБ) активно обсуждается. Дискуссионной остается гипотеза о ведущей роли миофасциальных триггерных точек (МТТ) в формировании мышечной боли. Вероятно, развитие мышечной боли вторично по отношению к основному заболеванию. Феномен МТТ рассматривается как область вторичной гипералгезии, возникшей вследствие нейрогенного воспаления в мышцах, которые структурно и физиологически изначально не были повреждены. Согласно этим представлениям, МФБС — это сложная форма нейромышечной дисфункции, которая представлена поражением мягких тканей с развитием периферической и центральной сенситизации в результате нейрогенного воспаления, изменениям функционирования структур лимбической системы. Диагноз МФБС — клинический, основанный на наличии болезненных спазмированных мышц, болезненных мышечных уплотнений, активных триггерных точек с формированием зон отраженных болей. Чувствительность и специфичность клинических тестов для МФБС не определены. В настоящее время отсутствуют доказанные общепризнанные критерии (такие как биомаркеры, электрофизиологическая диагностика, визуализация, диагностические блокады и т. д.) для объективизации или количественной оценки МТТ. Немедикаментозными методами лечения с наиболее доказанной эффективностью являются лечебная гимнастика и психотерапевтические методики, другие методы имеют вспомогательное значение. Обсуждается эффективность применения ацеклофенака (Аэртал®) и миорелаксанта толперизона (Мидокалм®) в лечении СМБ. Отмечается, что новая форма толперизона — Мидокалм® Лонг 450 мг — позволяет уменьшить частоту приема препарата, обеспечить доказанный и предсказуемый терапевтический эффект, повысить приверженность лечению.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; миофасциальный синдром; Аэртал®; Мидокалм®; опросник STarTMSKTool; лечебная физкультура; когнитивно-поведенческая терапия; иннервация мышц; механизм развития миофасциальных триггерных точек.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Насонова ТИ. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):98–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104

Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options

Isaikin A.I.¹, Nasonova T.I.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine and ^{2,3}— neurological department, A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

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

The importance of the muscular factor, which is traditionally considered in myofascial pain syndrome (MFPS), in the development and maintenance of musculoskeletal pain (MSP) is actively discussed. The hypothesis of the leading role of myofascial trigger points (MTPs) in muscle pain remains debatable. Probably, muscle pain is secondary to the underlying disease. The MTP phenomenon is considered as an area of secondary hyperalgesia resulting from neurogenic inflammation in muscles that were not initially structurally and physiologically damaged. According to these ideas, MFPS is a complex form of neuromuscular dysfunction, which is represented by soft tissue damage with the development of peripheral and central sensitization as a result of neurogenic inflammation, changes in the functioning of limbic system structures. MFPS is a clinical diagnosis, based on the presence of painful spasmodic muscles, painful muscle indurations, active trigger points with zones of reflected pain. The sensitivity and specificity of clinical tests for MFPS have not been determined. Currently, there are no proven universally accepted criteria (such as biomarkers, electrophysiological evaluation, imaging, diagnostic blocks, etc.) for objectifying or quantifying MTPs. Non-pharmacological interventions with the most proven effectiveness include therapeutic exercises and psychotherapeutic techniques, other methods are of secondary importance. The effectiveness of aceclofenac (Aertal®) and the muscle relaxant tolperisone (Mydocalm®) in the of MSP treatment is discussed. It is noted that a new form of tolperisone — Mydocalm®-Long 450 mg - can reduce the frequency of drug administration, provide a proven and predictable therapeutic effect, and increase treatment adherence.

Keywords: musculoskeletal pain; myofascial syndrome; Aertal®; Mydocalm®; StarTMSKTool; physiotherapy; cognitive behavioral therapy; muscle innervation; mechanism of myofascial trigger points development.

Contact: Aleksei Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. Nevrologiya, neuro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):98–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104

Заболевания опорно-двигательного аппарата являются ведущими причинами боли и инвалидности во всем мире, но особенно они распространены в промышленно развитых странах. Остеоартрит (дегенеративное заболевание суставов) и боль в спине являются самыми частыми причинами скелетно-мышечной боли (СМБ) [1]. В связи с тенденцией старения населения во всем мире ожидается, что эти проблемы будут нарастать. Общая распространенность хронической СМБ у пожилых колеблется от 18,6% в Швейцарии до 45,6% во Франции [2]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Италии, 45% из 1606 пациентов, направленных в клинику боли для лечения хронической неонкологической боли, имели хроническую СМБ [3]. В США ежегодные затраты, связанные со скелетно-мышечными заболеваниями (СМЗ), оцениваются в 874 млрд долларов, что составляет 5,7% годового ВВП. Несмотря на растущие затраты, лечение и профилактика СМЗ в целом признаны не оптимальными [4].

Классификация, этиология и патогенез

Хроническая СМБ определяется как боль, которая ощущается в скелетно-мышечных тканях, длится или повторяется более 3 мес и характеризуется значительным нарушением функциональной активности и эмоциональными нарушениями [5]. Классификация СМБ в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) была основана на анатомической локализации и сосредоточена на СМЗ или местных повреждениях, без учета основных механизмов боли. Новая классификация — МКБ-11 — вводит понятие хронической первичной и вторичной СМБ и предлагает учитывать не только анатомо-биологические причины боли, но и психологические и социальные факторы, которые в значительной мере способствуют возникновению и поддержанию хронической СМБ. Хроническая первичная СМБ является самостоятельным состоянием и не может быть объяснена конкретной классифицированной болезнью. Хроническая вторичная СМБ — это симптом, возникающий в результате основного заболевания, классифицированного в других рубриках, она возникает при поражении скелетно-мышечных структур воспалительными, травматическими, структурными изменениями или биомеханическими последствиями заболеваний нервной системы. Новая классификация предполагает проведение мультимодального, ориентированного на пациента лечения боли, а также позволит унифицировать эпидемиологический анализ [6].

Неспецифические дегенеративные поражения являются самой частой анатомической причиной боли при СМЗ. Этиология развития патологических процессов имеет гетерогенную природу и для большинства вариантов СМБ остается неопределенной и плохо изученной. В ревматологической практике сохраняется термин «остеоартрит». Неврологи отказались от термина «остеохондроз», предпочитая термин «неспецифическая боль в спине» или «скелетно-мышечная боль», в связи с отсутствием корреляции клинической симптоматики со степенью дегенеративных изменений, а также невозможностью определить этиологические факторы и влиять на них. В генезе СМБ помимо дегенеративных изменений большое значение имеют микротравматизация и воспаление. В хронификации любого болевого синдрома важно учитывать и значение психосоциальных факторов.

Роль мышечного фактора, который традиционно рассматривается в рамках миофасциального болевого синдро-

ма (МФБС), в развитии и поддержании СМБ, активно обсуждается. Большинство людей в течение жизни испытывали боль в мышцах после травмы, чрезмерной нагрузки или растяжения, которая хорошо купируется в течение нескольких дней или недель. Однако в некоторых случаях мышечная боль сохраняется в течение длительного времени и распространяется на другие области.

Миофасциальный комплекс состоит из сократительной мышечной ткани и соединительной ткани (фасции). Соединительнотканые структуры играют роль мышечного футляра, а также, проникая в толщу мышц, формируют ориентацию мышечных, нервных и сосудистых элементов; образуют связки в местах прикрепления мышц к костным структурам. Иннервация скелетно-мышечных и суставных структур существенно отличается от иннервации кожи. Она обеспечивается Аδ- и TrkA+-чувствительными С-волоконками, а также адренергическими и холинергическими симпатическими нервными волокнами, расположенными в виде трехмерной сети с разной плотностью. Мышечные ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания, которые локализуются не в самих мышечных волокнах, а в стенке артериол и соединительной ткани, и возбуждаются химическими, механическими и термическими раздражителями; большинство имеют высокий порог стимуляции и не реагируют на физиологические движения или растяжения мышц. Некоторые ноцицепторы возбуждаются, когда тонические мышечные сокращения становятся ишемическими, т. е. превышающими максимальную мышечную нагрузку (так называемые ишемические сокращения). Мышечная боль возникает при раздражении различных классов рецепторов (капсаициновых, пуринаергических, ASIC и др.) такими веществами, как гипертонический солевой раствор, глутамат, капсаицин, протоны, серотонин и брадикинин, аденозинтрифосфат. Традиционные представления о роли лактата в развитии боли после неадекватной физической нагрузки (с пиком болезненности через 24–48 ч) в настоящее время не подтверждаются. Механизм такой боли является следствием ультраструктурных повреждений, приводящих к высвобождению альгогенов и ишемии [7–10].

Термин «миофасциальная боль» отражает представление о вовлечении как мышечных, так и фасциальных структур в развитие болевого синдрома, с самовоспроизводящимся циклом «боль — мышечный спазм — боль». Ранее отдельно выделяли «рефлекторный мышечно-тонический синдром» и «миофасциальный синдром». Предполагалось, что мышечно-тонический синдром возникает как рефлекторный мышечный спазм в ответ на болевое раздражение при первичной патологии суставно-связочных или других структур. Причиной развития собственно МФБС считалось первичное поражение самих мышц с формированием в них триггерных точек в результате острого растяжения, повторной микротравматизации при избыточной нагрузке динамического или статического характера, в том числе при длительном пребывании в антифизиологических позах, повторяющихся движениях, переохлаждении, стрессовой ситуации и т. д. В настоящее время используется объединительный термин «миофасциальный болевой синдром» — специфическое состояние, которое следует отличать от других заболеваний, связанных с болевым синдромом мягких тканей, таких как фибромиалгия, тендинит, бурсит и т. п. МФБС часто описывают при боли различной этиологии, включая дискогенные радикулопа-

тии, неспецифическую боль в спине, артриты, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава, головную боль, тазовую боль, комплексный регионарный болевой синдром, боль при соматических заболеваниях и т. д.

Теория миофасциальной боли включает два основных компонента: наличие миофасциальных триггерных точек (МТТ) и зон иррадиации глубинной, ноющей боли [7, 9, 10]. Причины формирования МТТ до конца не изучены. Микротравматизация вследствие мышечного перенапряжения рассматривается как главный пусковой фактор. Предложено несколько гипотез. Обсуждается роль перегрузки мышечных волокон преимущественно I типа со снижением внутримышечной перфузии, что приводит к ишемии, недостатку синтеза аденозинтрифосфата, повышению кислотности, с накоплением ионов Ca^{2+} и, как результат, контрактуры саркомеров. Длительная контрактура саркомеров в свою очередь может привести к еще большему снижению мышечной перфузии с формированием порочного круга, который ведет к появлению и поддержанию МТТ. Предложена гипотеза изменения свойств синаптической пластинки мышечных волокон в условиях ишемии с неконтролируемым высвобождением ацетилхолина, что приводит к длительному сокращению мышечных волокон. Обсуждается изменение соединительной ткани как элемента миофасциальной системы с трансформацией фибробластов в миофибробласты; это способствует укорочению окружающих тканей и повышению тонуса с трансформацией рецепторов фасции в ноцицепторы, чувствительные к механическим раздражителям. Согласно гипотезе S. Stecco и соавт. [11], изменение вязкости гиалуроновой смазки при перенапряжении приводит к увеличению трения в скользящих слоях мышц, что вызывает развитие нейронной гиперстимуляции, сенситизации механорецепторов и болевых рецепторов, расположенных в уплотняющейся фасции.

Гипотеза о ведущей роли МТТ в формировании мышечной боли не подкрепляется специфическими морфологическими изменениями в области МТТ; также не имеется экспериментальной модели МТТ на животных. Предполагают, что развитие мышечной боли и МТТ вторично по отношению к основному заболеванию. Феномен МТТ рассматривается как область вторичной гипералгезии вследствие нейрогенного воспаления в мышцах, которые структурно и физиологически изначально не были повреждены. Согласно этим представлениям, МФБС — это сложная форма нейромышечной дисфункции, которая представлена поражением мягких тканей с развитием периферической и центральной сенситизации в результате нейрогенного воспаления, изменениями функционирования структур лимбической системы [12, 13].

Воспалительные реакции играют важнейшую роль в развитии СМЗ. Кроме локализованной местновоспалительной реакции, существенное значение имеет нейрогенное воспаление, возникающее при высвобождении медиаторов воспаления из нервных окончаний в ответ на периферическую болевую стимуляцию. В развитии этих явлений наиболее изучена роль ганглия спинномозгового корешка и заднего рога [7, 8]. У значительной части пациентов с хроническими СМЗ боль приобретает типичные черты невропатической, обсуждаются механизмы центральной и периферической сенситизации. Ключевая роль отводится перестройке на уровне сегментарных структур (задние рога спинного моз-

га и ганглии спинномозговых корешков), но имеются данные о вовлеченности супрасегментарных структур: выявлены структурно-функциональные изменения лимбической области (таламус, поясная извилина, островок и парагиппокампальная извилина) у пациентов с хроническим МФБС [7, 14].

Клиническая картина и диагностика

Диагноз МФБС — клинический, основанный на наличии болезненных спазмированных мышц, болезненных мышечных уплотнений, активных триггерных точек с формированием зон отраженной боли. Воспроизводимость типичного паттерна боли — одно из необходимых условий диагностики МФБС. Экспертами Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) в 2017 г. предложены диагностические клинические критерии для диагностики МФБС — три минимально необходимых (№1–3) и шесть дополнительных (№4–9) [15].

Диагностические клинические критерии IASP для диагностики МФБС (2017)

1. Пальпируемый «тугой» тяж в мышце.
2. Участки повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа.
3. Воспроизведение отраженных болевых ощущений при стимуляции участков повышенной чувствительности.
4. Локальное мышечное сокращение при прерывистой пальпации или перкуссии мышечного тяжа.
5. Наличие симптома прыжка.
6. Узнаваемость пациентом боли при стимуляции активной МТТ.
7. Предсказуемый паттерн отраженной боли.
8. Слабость или напряженность вовлеченных мышц.
9. Боль при сжатии или растяжении вовлеченных мышц.

Активные МТТ характеризуются спонтанными болевыми ощущениями в окружающих тканях и/или в отдаленных анатомических областях. При пальпации активных МТТ отмечается усиление боли («симптом прыжка»). Другим характерным симптомом активной МТТ является локальное мышечное сокращение: короткое раздражение напряженного пучка в направлении, перпендикулярном мышечным волокнам, вызывает сокращения мышечных волокон. Эти феномены объясняются повышением чувствительности периферических механорецепторов.

Помимо активных МТТ существуют латентные МТТ, не вызывающие спонтанных болевых ощущений, однако глубокая пальпация этих точек вызывает болезненность. Считается, что как активные, так и латентные МТТ способствуют развитию дисфункции, слабости мышц и ограничивают объем движений, но атрофия для них не характерна. При отсутствии поддерживающих факторов триггерные точки могут самопроизвольно исчезать [16]. В системном обзоре L. Li и соавт. [17] подчеркивается отсутствие единого представления о диагностических критериях МТТ, наиболее популярными диагностическими критериями являются локальная болезненность, отраженная боль и местная реакция подергивания.

Пальпация является «золотым стандартом», но обладает невысокими чувствительностью и специфичностью. Диагностика очень субъективна и зависит от клинического

опыта и внимательности врача. Проблематично пальпаторное определение МТТ в глубоких мышечных слоях и при ожирении. Более того, при слепой оценке двумя независимыми экспертами данные обследований не совпадали. Наиболее частая локализация активных МТТ — нижняя часть трапециевидной мышцы, мышца, поднимающая лопатку, и затылочные мышцы. Латентные МТТ встречаются у здоровых людей. Не выявлено различий в распространенности латентных МТТ у пациентов с болью и в группе здоровых добровольцев. МТТ часто встречаются среди пациентов с болью в шее, однако данных, подтверждающих или опровергающих роль МТТ в развитии боли в других отделах опорно-двигательной системы, не получено [18, 19].

Отраженная боль является важной чертой СМЗ: она ощущается как глубинная, возможна как в месте, прилежащем к МТТ, так и в удалении от нее. Характеризуется отсроченным началом по сравнению с локальной болью, зависит от интенсивности первоначальной мышечной боли, может быть вызвана в анестезированных участках. Имеет частично сегментарное распределение. Отраженная боль однонаправленная (т. е. стимуляция области отраженной боли не вызывает боль в области локального источника). Для провокации отраженной боли требуется более высокая интенсивность стимула по сравнению с локальной болью. Выраженность отраженной боли со временем уменьшается, причем раньше, чем локальной боли [8]. МФБС часто имитирует корешковое поражение.

Дополнительные методы диагностики МФБС. В настоящее время отсутствуют доказанные общепризнанные критерии (такие как биомаркеры, электрофизиологическая диагностика, визуализация, диагностические блокады и т. д.) для объективизации или количественной оценки МТТ. Коэффициент отношения правдоподобия, чувствительности и специфичности клинических тестов для МФБС вообще не определен [20]. МФБС — это скорее диагноз исключения, если не определяются другие, доказанные источники боли [21]. При оценке методом альготензометрии в двух исследованиях обнаружен более низкий болевой порог активных МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями, но полученная разница не была статистически значимой. Методом микродиализа оценивали биохимические показатели в активных МТТ нижней части трапециевидной мышцы у пациентов с болью в шее. В них были выявлены снижение pH, повышение концентрации альгогенных/воспалительных веществ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями [10, 16, 22]. Однако подобные исследования немногочисленны и имеют недостаточное методологическое качество. Кроме того, повышенные уровни альгогенных/воспалительных веществ были также обнаружены в других участках мышц вне МТТ. Эти изменения могут быть объяснены воспалением, вызванным либо повреждением ткани, либо изменением функции периферического нерва [10].

При использовании электронейромиографии и игольчатой электромиографии (ЭМГ) обнаружено некоторое различие амплитуды и длительности моторного ответа двигательных единиц, а также асинхронная спонтанная активность в покое в мышцах с МТТ и здоровых тканях [15, 23]. Предполагается, что избыточная электрическая активность обусловлена возрастанием миниатюрных потенциалов концевой пластинки и чрезмерного выброса ацетилхолина. Однако существуют разногласия в трактовке аномальных

ЭМГ-потенциалов действия концевой пластинки и феномена «шума концевой пластины», который может быть банальным артефактом. ЭМГ используют в научных исследованиях для подтверждения наличия МТТ, в то же время в клинической практике ее проведение не дает никаких преимуществ [24]. Имеются попытки использования ультразвуковой диагностики и эластографии, в ходе отдельных исследований были обнаружены гипоэхогенные участки в толще мышц, содержащих пальпируемую МТТ. Зоны МТТ имели меньшую амплитуду колебаний от внешней вибрации из-за повышения механической жесткости. Предлагается использовать эту методику для документирования МТТ. Активные МТТ ассоциированы с существенной неоднородностью всей мышцы. Для оценки сосудистого компонента проводили УЗИ в доплеровском режиме. Обнаружено увеличение ретроградных потоков крови в диастолу в активных и латентных МТТ по сравнению со здоровыми участками. Пульсовый индекс был выше в активных МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями [25, 26]. В настоящее время нет единого мнения относительно достоверности результатов, полученных с помощью магнитно-резонансной эластографии, из-за низкой чувствительности метода [27].

Лечение

Лечение мышечной боли при СМЗ проводят по канонам лечения основного заболевания. На основании систематического анализа высококачественных международных руководств по ведению различных СМБ сформулированы 11 главных рекомендаций: 1) лечение должно быть ориентировано на пациента — эффективная коммуникация и вовлечение пациента в процесс принятия решения; 2) скрининг красных флажков тревоги; 3) оценка психосоциальных факторов; 4) визуализация строго по показаниям; 5) физикальный осмотр; 6) оценка динамики лечения; 7) образование/информирование пациента; 8) поддержание физической активности / лечебная гимнастика; 9) использование мануальной терапии только в качестве дополнения к другим методам лечения; 10) высококачественная нехирургическая помощь до операции; 11) сохранение работоспособности и раннее возвращение к труду [28].

Нефармакологические методы. В качестве терапии, непосредственно воздействующей на мышечный компонент боли, предлагается использовать различные методики: массаж, мануальную терапию разных модальностей, гимнастику, кинезиотейпирование, различные варианты электростимуляции, ударно-волновую терапию, охлаждающий спрей, согревающие процедуры, иглоукалывание, инъекционные методики (введение в триггерные точки местных анестетиков, глюкокортикоидов или пункция «сухой иглой» без введения препаратов), введение ботулотоксина и т. п.

Лечебная физкультура полезна для уменьшения боли, улучшения функции и качества жизни при всех вариантах СМЗ. Регулярные физические упражнения являются эффективной стратегией лечения миофасциальной боли. Оптимальная нагрузка не определена, также не получено доказательств преимуществ каких-либо вариантов гимнастики. Эргономическая реабилитация является еще одной стратегией, которую можно использовать при СМЗ [29, 30].

Эффективность психотерапевтических вмешательств доказана при различных вариантах СМЗ. Снижающие стресс методики (когнитивно-поведенческая терапия, йога, меди-

тативные методики и т. п.) способствуют уменьшению боли; они особенно эффективны у пациентов с наличием психосоциальных проблем и высокого риска хронификации. Во многих международных руководствах в качестве скрининговой шкалы для оценки риска хронификации боли в пояснице широко используется шкала STarTscreeningbackTool, которую предлагают заменить новой шкалой STarTMSKTool, разработанной для различных СМЗ [30, 31].

При оценке эффективности кинезиотейпирования получены неубедительные доказательства низкого качества положительного эффекта по сравнению с имитацией при поясничных болях и остеоартрите коленного сустава [32]. На сегодняшний день не существует убедительных доказательств эффективности использования сухого иглоукалывания в МТТ для уменьшения боли и снижения трудоспособности у пациентов с синдромами скелетно-мышечной боли [19, 33]. При оценке эффективности ботулинотерапии в лечении МФБС, по данным Кокрейновского обзора, сделан вывод, что не существует убедительных доказательств в поддержку использования ботулинического токсина при лечении МФБС [34]. По данным систематического обзора с метаанализом, экстракорпоральная ударно-волновая терапия может быть полезна лишь в качестве вспомогательного метода лечения МФБС, но не имеет преимуществ перед другими методами лечения [35]. Не обнаружено связи между наиболее болезненным участком и жесткостью мышц, измеренной с помощью миометра, у 40 пациентов с хронической болью в шее и спине. Массаж не влиял на жесткость тканей [36]. Эффективность использования методики миофасциального релиза в отношении боли и дизабилитации при поясничных болях и фибромиалгии не достигла минимальной клинически значимой разницы. Сделан вывод о том, что имеющихся данных о миофасциальной терапии недостаточно, чтобы рекомендовать это лечение при хронической СМБ [37].

Медикаментозная терапия. Инъекции местных анестетиков в сочетании с глюкокортикоидами обеспечивают кратковременное облегчение при боли в плече и колене, эффективность при боли в спине и шее сомнительна. Что касается СМБ, при которых для облегчения боли могут назначаться фармакологические инъекции, текущие данные неоднозначны в отношении оптимальной процедуры, частоты, дозы и активного компонента инъекций (хотя об инъекциях глюкокортикоидов чаще сообщается в литературе) [30].

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) показано как при острых, так и при хронических СМЗ, с учетом возможных осложнений и индивидуальных особенностей пациента (например, возраста), в минимальной эффективной дозировке и на возможно более короткий срок [38–41]. Выбор НПВП и способ его введения определяются индивидуально. Возможно использование как неселективных, так и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. Препараты сходны по своему обезболивающему, противовоспалительному эффекту, но различаются по выраженности побочных явлений. Ацеклофенак (Аэртал®) более 25 лет используется для контроля боли при СМЗ, он применяется в 19 европейских странах. Для Аэртала® характерна высокая биодоступность (почти 100%), прием пищи не влияет на степень абсорбции, связывание с белками плазмы достигает 99,7%, он не обладает кумулятивной активностью при длительном применении, фармакокинетика не зависит от возраста, что важно при назначении пожилым пациентам,

концентрация препарата в синовиальной жидкости составляет 60% плазменной концентрации [42]. Опыт российских клинических исследований подтверждает высокую эффективность ацеклофенака в виде уменьшения боли в сравнении с исходным уровнем более чем на 50% и редкими нежелательными реакциями (менее 3%) [43–45]. Ацеклофенак (Аэртал®) одобрен Европейским регулятором (Европейское агентство по лекарственным средствам, ЕМА) как один из наиболее безопасных препаратов в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Данные общеевропейской программы SOS [46, 47], наряду с результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и наблюдательных исследований, установивших хороший обезболивающий и противовоспалительный эффект ацеклофенака, позволяют говорить о целесообразности его широкого применения как препарата «первой линии» при наиболее распространенных заболеваниях суставов и позвоночника. Благоприятный профиль безопасности делает его препаратом выбора для лечения СМБ.

В лечении МФБС эффективно применение миорелаксантов [48]. Лечение миорелаксантами начинают с обычной терапевтической дозы и продолжают в течение всего периода актуального болевого синдрома. Использование миорелаксантов в рамках комплексного лечения (совместно с НПВП, лечебной гимнастикой) приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению функционирования. Толперизон (Мидокалм®) уменьшает мышечный спазм путем снижения активности ретикулярной формации ствола мозга, блокирует натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, подавляет выделение возбуждающих аминокислот из терминалей афферентных волокон, ослабляет частоту потенциалов действия мотонейронов и тем самым тормозит моно- и полисинаптические рефлекторные реакции в ответ на болевые стимулы. Препарат обладает собственным противоболевым действием, уменьшая передачу болевых импульсов в ЦНС, и потенцирует эффективность других обезболивающих средств. Способствует улучшению микроциркуляции в мышце [49]. Толперизон назначают внутрь по 150 мг 3 раза в сутки. Для быстрого эффекта препарат можно использовать по 1 мл (100 мг) внутримышечно 2 раза в сутки или внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида 1 раз в сутки. Оптимальным является сочетание НПВП + миорелаксант. Исследование, включающее 60 пациентов с неспецифической болью в спине, показало высокую эффективность и хорошую переносимость сочетания Аэртала® в дозе 100 мг 2 раза в сутки и Мидокалма® в дозе 150 мг 3 раза в сутки [44]. Данные РКИ доказывают высокую эффективность и безопасность применения толперизона в сочетании с ацеклофенаком у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины [45]. Побочные эффекты толперизона встречаются значительно реже, чем при применении миорелаксантов других групп. Прием миорелаксантов часто вызывает ухудшение координации и когнитивных функций с седацией, сонливостью. Мидокалм® является одним из наиболее безопасных миорелаксантов, который не вызывает подобных нарушений. Большинство центральных миорелаксантов влияют на управление транспортными средствами, что повышает риск дорожно-транспортных происшествий. Проведенное РКИ показало, что толперизон, в отличие от циклобензаприна, не влияет на способность водителя управлять транспортным средством [50].

Новая форма, Мидокалм® Лонг, содержащая 450 мг активного действующего вещества толперизон, характеризуется доказанной терапевтической эквивалентностью таблеткам Мидокалм® 150 мг немедленного высвобождения, которые принимают 3 раза в сутки [51]. Благодаря тому, что в пролонгированных препаратах лекарственное вещество высвобождается медленно и равномерно или несколькими

порциями с отсутствием пиков концентрации действующего вещества, их использование позволяет обеспечить необходимую терапевтическую концентрацию препарата в течение длительного времени и благоприятный профиль безопасности. Это дает возможность уменьшить частоту приема, повысить приверженность лечению и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital Health Stat* 10. 2014 Feb;(260):1-161.
- Camilloni A, Nati G, Maggolini P, et al. Chronic non-cancer pain in primary care: an Italian cross-sectional study. *Signa Vitae*. 2021;17(2):54-62. doi: 10.22514/sv.2020.16.0111
- Latina R, De Marinis MG, Giordano F, et al. Epidemiology of chronic pain in the Latium region, Italy: a cross-sectional study on the clinical characteristics of patients attending pain clinics. *Pain Manag Nurs*. 2019 Aug;20(4):373-81. doi: 10.1016/j.pmn.2019.01.005. Epub 2019 May 15.
- Malik KM, Beckerly R, Imani F. Musculoskeletal Disorders a Universal Source of Pain and Disability Misunderstood and Mismanaged: A Critical Analysis Based on the U.S. Model of Care. *Anesth Pain Med*. 2018 Dec 15;8(6):e85532. doi: 10.5812/aapm.85532
- Treede R, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384
- Perrot S, Cohen M, Barke A, et al; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):77-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389
- Puntillo F, Giglio M, Paladini A. Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Feb 26;13:1759720X21995067. doi: 10.1177/1759720X21995067
- Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2006;122:1-43. doi: 10.1080/03009740600865980
- Bordoni B, Sugumar K, Varacallo M. Myofascial Pain. 2022 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):392-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu471. Epub 2014 Dec 3.
- Stecco C, Stern R, Porzionato A, et al. Hyaluronan within fascia in the etiology of myofascial pain. *Surg Radiol Anat*. 2011 Dec;33(10):891-6. doi: 10.1007/s00276-011-0876-9. Epub 2011 Oct 2.
- Quintner J, Cohen M. Referred pain of peripheral nerve origin: An alternative
- to the 'myofascial pain' construct. *Clin J Pain*. 1994 Sep;10(3):243-51. doi: 10.1097/00002508-199409000-00012
- Butler D. The Sensitive Nervous System. Australia: Noigroup Publications; 2006.
- Fischer BD, Adeyemo A, O'Leary ME, Bottaro A. Animal models of rheumatoid pain: experimental systems and insights. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jun 30;19(1):146. doi: 10.1186/s13075-017-1361-6
- IASP. Myofascial pain. 2017.
- Shah JP, Thaker N, Heimur J. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R*. 2015 Jul;7(7):746-61. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.024. Epub 2015 Feb 24.
- Li L, Stoop R, Clijsen R, Hohenauer E. Criteria Used for the Diagnosis of Myofascial Trigger Points in Clinical Trials on Physical Therapy: Updated Systematic Review. *Clin J Pain*. 2020 Dec;36(12):955-67. doi: 10.1097/AJP.0000000000000875
- Chiarotto A, Clijsen R, Fernandez-de-Las-Penas C. Prevalence of Myofascial Trigger Points in Spinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Feb;97(2):316-37. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.021. Epub 2015 Oct 17.
- Dunning J, Butts R, Mourad F. Dry needling: a literature review with implications for clinical practice guidelines. *Phys Ther Rev*. 2014 Aug;19(4):252-65. doi: 10.1179/108331913X13844245102034
- Vining R, Potocki E, Seidman M, Morgenthal AP. An evidence-based diagnostic classification system for low back pain. *J Can Chiropr Assoc*. 2013 Sep;57(3):189-204.
- Petersen T, Laslett M. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 May 12;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6
- Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Jan;89(1):16-23. doi: 10.1016/j.apmr.2007.10.018
- Lluch E, Nijs J, De Koning M, Van Dyck D. Prevalence, Incidence, Localization, and Pathophysiology of Myofascial Trigger Points in Patients With Spinal Pain: A Systematic Literature Review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2015 Oct;38(8):587-600. doi: 10.1016/j.jmpt.2015.08.004
- Dommerholt J, Shah JP, Ballantyne JC. Myofascial Pain Syndrome. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2010.
- Turo D, Otto P, Shah JP, et al. Ultrasonic characterization of the upper trapezius muscle in patients with chronic neck pain. *Ultrason Imaging*. 2013 Apr;35(2):173-87. doi: 10.1177/0161734612472408
- Sikdar S, Ortiz R, Gebreab T, et al. Understanding the vascular environment of myofascial trigger points using ultrasonic imaging and computational modeling. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:5302-5. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626326
- Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 018 Sep 10;19(1):84. doi: 10.1186/s10194-018-0913-8
- Lin I, Wiles L, Waller R. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *Br J Sports Med*. 2020 Jan;54(2):79-86. doi: 10.1136/bjsports-2018-099878. Epub 2019 Mar 2.
- Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014 May;25(2):357-74. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.012. Epub 2014 Mar 17.
- Babatunde OO, Jordan JL, Van der Windt DA, et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0178621. doi: 10.1371/journal.pone.0178621
- Hill JC, Garvin S, Chen Y, et al. Stratified primary care versus non-stratified care for musculoskeletal pain: findings from the STarT MSK feasibility and pilot cluster randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2020 Feb 11;21(1):30. doi: 10.1186/s12875-019-1074-9
- Ramirez-Velez R, Hormazabal-Aguayo I, Izquierdo M, et al. Effects of kinesio taping alone versus sham taping in individuals with musculoskeletal conditions after intervention for at least one week: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2019 Dec;105(4):412-20. doi: 10.1016/j.physio.2019.04.001. Epub 2019 Apr 8.
- Cagnie B, Castelein B, Pollie F. Evidence for the Use of Ischemic Compression and Dry Needling in the Management of Trigger Points of the Upper Trapezius in Patients with Neck Pain: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Jul;94(7):573-83. doi: 10.1097/PHM.0000000000000266

34. Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD007533. doi: 10.1002/14651858.CD007533
35. Zhang Q, Fu C, Huang L. Efficacy of Extracorporeal Shockwave Therapy on Pain and Function in Myofascial Pain Syndrome of the Trapezius: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Aug;101(8):1437-46. doi: 10.1016/j.apmr.2020.02.013. Epub 2020 Mar 28.
36. Lederer AK, Maly C, Weinert T, Huber R. Tissue Stiffness is Not Related to Pain Experience: An Individually Controlled Study in Patients with Chronic Neck and Back Pain. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Dec 21;2019:1907168. doi: 10.1155/2019/1907168
37. Laimi K, Mäkilä A, Bärklund E. Effectiveness of myofascial release in treatment of chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2018 Apr;32(4):440-50. doi: 10.1177/0269215517732820. Epub 2017 Sep 28.
38. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Nov. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11822/>
39. Osteoarthritis: care and management. NICE Clinical Guidelines, No. 177. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 11. ISBN-13: 978-1-4731-0426-6
40. Wong JJ, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):201-16. doi: 10.1002/ejp.931. Epub 2016 Oct 6.
41. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
42. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Современная ревматология*. 2009;3(3):58-65. doi: 10.14412/1996-7012-2009-560 [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):58-65. doi: 10.14412/1996-7012-2009-560 (In Russ.)].
43. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 (In Russ.)].
44. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(1):48-51. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Treatment of nonspecific back pain in outpatient practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):48-51 (In Russ.)].
45. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
46. Каратеев АЕ. Оценка популяционной безопасности НПВП в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the Pan-European SOS program: focus on aceclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].
47. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/1163347000000000000-00000
48. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. С. 84-9. [Parfenov VA, Isaykin AI. *Bol' v nizhney chasti spiny: mify i real'nost'* [Pain in the lower back: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. P. 84-9 (In Russ.)].
49. Кукушкин МЛ. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. *Российский журнал боли*. 2012;(2):15-9. [Kukushkin ML. A modern view on the mechanism of action of Mydocalm. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2012;(2):15-9 (In Russ.)].
50. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165. Epub 2020 May 10.
51. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида (Мидокалм®) 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 [Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.03.2022/03.04.2022/05.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by Gedeon Richter. The 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.

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Насонова Т.И. <http://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Мигрень со стволовой аурой: описание клинического случая

Шмидт Д.А.¹, Голохвостов Д.С.², Осипова В.В.^{2,3}, Артеменко А.Р.^{1,4}

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; ⁴ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, 2; ²Россия, 115419, Москва, Донская улица, 43;
³Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ⁴Россия, 117420, Москва, ул. Профсоюзная, 57

Статья посвящена редкой форме первичной головной боли — мигрени со стволовой аурой (прежние названия — мигрень базилярного типа, базилярная мигрень). Обозначено место этой формы в Международной классификации головной боли, приведены диагностические критерии и особенности клинической картины. Представлено описание случая мигрени со стволовой аурой у молодого человека. Обсуждаются особенности и эффективность купирования приступа и профилактической терапии; проанализированы особенности представленного случая.

Ключевые слова: мигрень; стволовая аура; базилярная мигрень.

Контакты: Вера Валентиновна Осипова; osipova_v@mail.ru

Для ссылки: Шмидт ДА, Голохвостов ДС, Осипова ВВ, Артеменко АР. Мигрень со стволовой аурой: описание клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):105–109. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-105-109

Migraine with brainstem aura: description of a clinical case

Shmidt D.A.¹, Golokhvostov D.S.², Osipova V.V.^{2,3}, Artemenko A.R.^{1,4}

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; ⁴ООО Center of Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow
¹2, Malaya Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia; ²43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia;
³2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ⁴57, Profsoyuznaya St., Moscow 117420, Russia

The article focuses on a rare form of primary headache — migraine with brainstem aura (previous term — basilar migraine). The place of this form in the International Classification of Headache Disorders is indicated, diagnostic criteria and clinical features are given. Clinical case of migraine with brainstem aura in a young man is presented. The effectiveness of the acute treatment and preventive therapy are discussed; features of the above case are analyzed.

Keywords: migraine; brainstem aura; basilar migraine.

Contact: Vera Valentinovna Osipova; osipova_v@mail.ru

For reference: Shmidt DA, Golokhvostov DS, Osipova VV, Artemenko AR. Migraine with brainstem aura: description of a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):105–109. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-105-109

Мигрень — вторая по частоте форма первичной цефалгии после головной боли напряжения; ее распространенность в общей популяции достигает 20% [1]. Согласно Всемирному исследованию бремени заболеваний 2015 г., мигрень занимает третье место среди заболеваний, ведущих к потере трудоспособности у людей младше 50 лет [2]. По данным эпидемиологических исследований, наиболее распространена в популяции мигрень без ауры, в то время как мигрень с аурой встречается в 4 раза реже [1]. Согласно последней версии Международной классификации головной боли (МКГБ-3), мигрень с аурой представлена четырьмя подтипами, из которых большинство случаев представлены мигренью с типичной аурой, а гемиплегическая мигрень, ретинальная мигрень и мигрень со стволовой аурой встречаются крайне редко [3].

Внезапно возникающие, повторяющиеся приступы головной боли с изменением уровня сознания и необычным сочетанием симптомов одностороннего поражения ствола мозга без двигательных расстройств, часто в сопровождении очаговых корковых нарушений, составляют ядро клинической картины мигрени со стволовой аурой (ранее — базилярная мигрень, мигрень базилярного типа) [3]. В условиях реальной клинической практики поставить диагноз этой формы мигрени трудно. Требуется быстрое проведение дифференциально-диагностического поиска для исключения ургентной патологии, в первую очередь острого нарушения мозгового кровообращения, а также других возможных причин острой стволовой симптоматики [4]. Поэтому мигрень со стволовой аурой считается «диагнозом исключения», который рассматривают в последнюю очередь. Зна-

ние неврологами особенностей диагностики и лечения этой редкой формы мигрени с аурой необходимо для своевременного оказания адекватной помощи таким пациентам, что определяет актуальность публикации.

В соответствии с МКГБ-3 мигрень со стволовой аурой определяется как «*мигрень с симптомами ауры, явно возникающими из ствола мозга, но без двигательных симптомов в виде слабости*» [3].

Диагностические критерии мигрени со стволовой аурой [3]

А. Приступы, отвечающие критериям 1.2 Мигрени с аурой и критерию В.

В. Аура, отвечающая обоим критериям:

1. По меньшей мере два из перечисленных ниже полностью обратимых стволовых симптома:
 - а)** дизартрия;
 - б)** вертиго;
 - с)** шум в ушах;
 - д)** гипоакузия;
 - е)** диплопия;
 - ф)** атаксия, не связанная с сенсорным дефицитом;
 - г)** сниженный уровень сознания (≤ 13 по Шкале комы Глазго).
2. Отсутствуют двигательные или ретинальные симптомы.

Как и большинство случаев мигренозной ауры, стволовая аура характеризуется сочетанием двух или более симптомов, возникающих последовательно или одновременно. Среди них: дизартрия (но не афазия), вертиго (но не другие виды головокружения), шум в ушах, гипоакузия (снижение слуха, но не ощущение заложенности ушей), двоение (но не нечеткость зрения), атаксия (не связанная с сенсорным дефицитом) и снижение уровня сознания, которое в редких случаях может достигать степени комы [3].

Каждый симптом ауры имеет обратимый характер и длится не более 60 мин. Возможно сочетание симптомов стволовой ауры с симптомами типичной ауры (зрительными, и/или чувствительными, и/или речевыми), что не исключает диагноз «мигрень со стволовой аурой» [3–5]. Важно, что у пациентов с данным диагнозом никогда не должно быть двигательных симптомов в виде слабости и преходящей монокулярной слепоты.

Как правило, в течение 60 мин после появления первых симптомов стволовой ауры возникает односторонняя головная боль с характеристиками мигрени. Нередко у пациентов присутствуют и другие формы мигрени, а также выявляется семейный мигренозный анамнез, что помогает поставить верный диагноз [6].

Диагностика мигрени со стволовой аурой базируется на выполнении типичных диагностических критериев МКГБ-3 [3, 6]. Однако, поскольку эта форма мигрени характеризуется специфическими стволовыми симптомами, всем пациентам с подозрением на мигрень со стволовой аурой необходимы нейровизуализационные и, при необходимости, другие исследования с целью исключения орга-

нической патологии головного мозга и мозговых сосудов. Дифференциальная диагностика мигрени со стволовой аурой проводится с другими формами мигрени с аурой (гемиплегической, ретинальной и вестибулярной), острыми нарушениями мозгового кровообращения, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, болезнью Меньера и др. [7–10].

Лечение мигрени со стволовой аурой проводится в соответствии с общими принципами терапии мигрени [11–13]. Назначение триптанов и эрготамин-содержащих препаратов при этой форме ранее считалось противопоказанным, так как предполагалось, что их применение способно вызывать кратковременное сужение мозговых сосудов и усиливать локальную ишемию, что в конечном итоге может привести к нарушению мозгового кровообращения и инсульту [14]. В связи с этим пациенты, имеющие мигрень со стволовой аурой, не включались в клинические исследования триптанов и данные по ним были малочисленны. Однако результаты недавних исследований позволяют утверждать, что эти опасения необоснованны, так как механизм действия триптанов, вероятнее всего, связан в первую очередь не с сужением сосудов, а спазм базилярной артерии при мигрени со стволовой аурой не подтвердился [13, 15, 16]. Кроме того, клинические исследования продемонстрировали хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов триптанов у пациентов с этой формой мигрени [13, 14, 17].

В связи с тем что мигрень со стволовой аурой редко встречается в практике невролога и почти всегда представляет диагностические трудности, приводим описание клинического случая этой формы у молодого человека.

Пациент X., 20 лет, обратился с жалобами на эпизодические (три-четыре раза в месяц) приступы головной боли пульсирующего характера, возникающие преимущественно в левой половине головы в области лба, виска, затылка и теменной области, интенсивностью 7–8 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), длящиеся до 24 ч и сопровождающиеся фото-, фонофобией, тошнотой, иногда рвотой. Характерны особые ощущения, возникающие за 45–60 мин до начала головной боли: «блики» и «вспышки» перед глазами, преимущественно в правых полях зрения; головокружение в виде ощущения движения или вращения окружающих предметов; неустойчивость и пошатывание в положении стоя и при выполнении движений, вплоть до невозможности самостоятельно передвигаться, подняться с постели; шум в ушах. Все перечисленные симптомы появляются почти одновременно или присоединяются последовательно в течение нескольких минут и длятся около часа. «На высоте» этих симптомов начинается описанная выше головная боль, во время которой из-за повышенной чувствительности к обычному свету пациент вынужден находиться в затемненном помещении (с закрытыми окнами, выключенным светом), лечь на левый бок, стараясь прижать голову «болевой стороной» к подушке и уснуть. Если это удастся, то пациент спит около 8 ч и просыпается с головной болью средней интенсивности.

Кроме того, два-три раза в месяц возникают приступы односторонней пульсирующей головной боли до 8 баллов по ВАШ с тошнотой, фото- и фонофобией, но не сопровождающиеся другими вышеперечисленными симптомами.

В качестве провоцирующих факторов пациент отмечает погодные изменения, недостаточный сон (недосыпание), физическую нагрузку, стресс и употребление некоторых пищевых продуктов (орехи, шоколад, кофе, сыры), которые стараются исключить из своего рациона.

Для купирования приступов головной боли принимает внутрь комбинированные ненаркотические анальгетики, содержащие метамизол натрия (анальгин), и суматриптан в дозе 50 мг.

Сопутствующие жалобы: наряду с приступами головной боли отмечает повышенную тревожность на фоне длительной стрессовой ситуации (перспектива службы в армии, неоднократное посещение военкомата), эпизодические приступы паники, трудности засыпания.

Анамнез заболевания: до 16 лет считал себя здоровым, головная боль не беспокоила. В 16 лет на фоне продолжительного стресса, связанного с интенсивной подготовкой к экзаменам, стал жаловаться на плохой сон (трудности засыпания), повышенную тревожность, периодическое дрожание рук и похолодание конечностей. В это время впервые возникли эпизоды вращательного головокружения, неустойчивости, снижения слуха и «блики» со «вспышками» перед глазами преимущественно в правых полях зрения, за которыми следовала односторонняя пульсирующая головная боль. Со слов пациента, пульсация сначала ощущалась в области лба, затем «переходила» в затылочную область.

Подобные эпизоды наблюдались в среднем один-два раза в месяц. Примерно за сутки до развития этих приступов пациент отмечал слабость, разбитость, повышенную раздражительность и снижение работоспособности. Ночью или утром следующего дня развивались вышеописанные симптомы, за которыми следовала описанная в разделе жалоб головная боль, из-за чего пациент вынужден был пропускать учебу. Для купирования боли самостоятельно принимал седативные фитопрепараты, комбинированные анальгетики (Цитрамон, Беналгин), но-шпу, без эффекта.

В 2018 г. на фоне хронического стресса (трудности с учебой и продолжительный конфликт с родителями) приступы участились до трех-четырех в месяц. Невролог в поликлинике по месту жительства, куда пациент обратился в связи с учащением приступов головной боли, поставил диагноз «мигрень с типичной аурой», рекомендовал триптаны, однако не разъяснил правила их применения. Пациент принимал суматриптан 50 мг при появлении первых симптомов ауры и не отмечал облегчения головной боли. Летом количество приступов сократилось до одного-двух в месяц. Пациент поступил в университет, однако продолжить учебу не смог и вскоре вынужден был отчислиться.

В 2020 г. на фоне эмоциональных переживаний по поводу пандемии новой коронавирусной инфекции и ограничений, связанных с карантином, пациент отметил учащение приступов головной боли, нарастание тревоги и появление панических атак (приступы сильной тревоги, страха, сердцебиения, потливости, тремора рук продолжительностью 15–20 мин, возникавшие три-четыре раза в месяц).

На протяжении 3–4 мес пациент почти ежедневно принимал по одной дозе комбинированного анальгетика и суматриптан в дозе 50 мг (не менее 20 дней с приемом обезболивающих в месяц, не менее 40 доз в месяц), и к лету 2020 г. его головные боли стали ежедневными. В конце 2020 г. пациент вновь обратился в поликлинику по месту жительства, где

невролог диагностировал лекарственный абюзус (избыточное применение препаратов для купирования головной боли), порекомендовал пациенту резко ограничить прием обезболивающих средств, назначил поливитаминный комплекс и препарат магния; внутривенная детоксикация не назначалась. Со слов пациента, уже через 1,5–2 мес ему удалось сократить прием триптанов и анальгетиков до 8 дней в месяц, на фоне чего несколько уменьшилась и частота головной боли.

Тем не менее в связи с сохраняющимися приступами головной боли в мае 2021 г. пациент обратился в НПЦ психоневрологии им. З.П. Соловьева ДЗ г. Москвы для уточнения диагноза и подбора терапии.

На момент обращения в стационар и на протяжении предшествующих 2 мес у пациента отмечалось пять-шесть приступов мигрени в месяц (т. е. до шести дней с головной болью в месяц), из которых более половины сопровождалось стволовыми симптомами, а также повышенная тревожность; панические атаки в последнее время стали редкими.

Семейный анамнез: со слов пациента, у его матери в молодости отмечались редкие односторонние пульсирующие головные боли, длящиеся около суток, однако к врачу она никогда не обращалась.

Параклинические исследования: проведенная во время госпитализации МРТ головного мозга не выявила патологии. Ранее в поликлинике по месту жительства проведена МРТ шейного отдела позвоночника, при которой выявлена аномалия Киммерле.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Телосложение астеническое. Масса тела 52 кг. Рост 165 см. Индекс массы тела 19. Контактен, ориентирован, критичен. Тревожен. В неврологическом статусе: менингеальных, общемозговых и очаговых неврологических знаков нет. При пальпации выявлены легкое напряжение и болезненность краниоцервикальных мышц, больше слева.

Диагноз: мигрень со стволовой аурой. Мигрень без ауры. Умеренное тревожное расстройство. Диссомния. Шейный мышечно-тонический синдром.

Лечение: проведена поведенческая терапия — разъяснена доброкачественная природа приступов головной боли и симптомов ауры, рекомендовано избегание провоцирующих факторов, использование методов психологической релаксации и поддержание здорового образа жизни (фитнес, водные процедуры, прогулки, хобби). Разъяснена необходимость контроля приема обезболивающих препаратов во избежание развития лекарственного абзуса и учащения приступов мигрени: число дней с приемом любых обезболивающих препаратов не должно превышать 10 в месяц.

В качестве препаратов первой линии для купирования приступов мигрени без ауры и мигрени со стволовой аурой рекомендовано применение простых анальгетиков (ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, напроксен, диклофенак, парацетамол, кетопрофен), в том числе в виде быстрорастворимых (диспергируемых) форм. При неэффективности этих средств рекомендованы специфические противомигренозные препараты — триптаны (суматриптан, золмитриптан и элетриптан). Пациенту были разъяснены принципы эффективного применения этого класса препаратов: для купирования приступов мигрени со стволовой аурой триптаны следует принимать не в начале, а в конце фазы ауры; при неэффективности одного препарата следует пробовать другие триптаны [11–13].

В связи с частыми приступами мигрени, значительной дезадаптацией во время них и сопутствующей диссомнией рекомендована профилактическая (курсовая) терапия: 1) пропранолол в дозе 20 мг 2 раза в день в течение 3 мес; 2) amitriptilin в начальной дозе 12,5 мг вечером 5 дней, затем 25 мг вечером на протяжении 3 мес; 3) магний В6 две ампулы внутрь 2 раза в день в течение 2 мес. От таргетной терапии моноклональными антителами к кальцитонин-ген-связанному пептиду пациент по финансовым соображениям отказался.

Эффективность лечения: уже через 1,5 мес пациент отметил существенное улучшение состояния — число дней с головной болью снизилось до двух в месяц (более чем в два раза по сравнению с исходным значением — пять-шесть в месяц), снизился уровень тревоги, прекратились панические атаки, нормализовался ночной сон. Поскольку пациент стал принимать триптаны не в начале, а в конце фазы стволовой ауры, повысилась эффективность купирования приступов мигрени, хотя простые анальгетики по-прежнему были не всегда эффективны. Благоприятным обстоятельством стало разрешение стрессовой ситуации (возможность получения медицинского отвода от службы в армии по диагнозу «мигрень с аурой»). Пациенту было рекомендовано и далее продолжить прием пропранолола и amitriptilina в установленных дозах до достижения срока терапии 6 мес.

Дальнейшее ведение пациента: рекомендованы динамическое наблюдение и выполнение рекомендаций по преодолению стресса, избеганию триггеров приступов мигрени, ведению дневника головной боли, контролю приема обезболивающих препаратов, а также фитнес, водные процедуры и релаксационный тренинг.

Обсуждение

В связи с незначительной распространенностью мигрени со стволовой аурой редко описывается в литературе. Несмотря на своеобразные стволовые симптомы ауры, которые настаивают пациентов и неврологов, эта форма мигрени в большинстве случаев является доброкачествен-

ной, не угрожает жизни пациентов и поддается терапии так же, как и другие формы мигрени. Специфические симптомы стволовой ауры определяют необходимость дифференциальной диагностики этой редкой формы цефалгии с рядом острых неврологических расстройств, что затрудняет диагностику [7–10]. Поэтому для данной категории пациентов рекомендуется проведение нейровизуализационных исследований с целью исключения симптоматической мигрени.

Особенностями приведенного случая являются: 1) сочетание у одного пациента двух форм мигрени — со стволовой аурой и без ауры; 2) сочетание симптомов стволовой ауры и типичной ауры, к которой относятся зрительные нарушения (фотопсии); 3) наличие продромального периода в виде слабости, разбитости, повышенной раздражительности и снижения работоспособности более чем за сутки до начала приступа; 4) развитие на определенном этапе заболевания лекарственно-индуцированной головной боли, связанной с избыточным применением комбинированных анальгетиков и триптанов; 5) наличие коморбидных нарушений в виде панических атак и диссомнии; 6) недостаточная эффективность триптанов в связи с неправильным их применением (в начале, а не в конце фазы ауры); 7) хороший эффект адекватной профилактической терапии.

Поскольку одним из симптомов стволовой ауры у нашего пациента являлось головокружение, необходимо было проводить дифференциальную диагностику с вестибулярной мигренью, которую удалось исключить благодаря сочетанию вертиго с другими характерными для стволовой ауры симптомами, не относящимися к диагностическим критериям вестибулярной мигрени (тиннитус и атаксия) [7, 10].

Своевременно назначенная адекватная комбинированная профилактическая терапия (бета-блокатор, антидепрессант, препарат магния) и соблюдение правил применения триптанов позволили существенно облегчить течение мигрени со стволовой аурой и повысить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Осипова ВВ. Головные боли. В кн.: Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2011. С. 512. [Osipova VV. Headaches. In: Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachev)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: RAMS Publishing House; 2011. P. 512 (In Russ.).]
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):880–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000203647.48422.dd
- Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 622. [Tabeeva GR, Yakhno NN. *Migren'* [Migraine]. Moscow: GEOTAP-Media; 2011. P. 622 (In Russ.).]
- Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2014. С. 336. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnye golovnye boli: diagnostika, klinika, terapiya: Prakticheskoye rukovodstvo*. [Primary headaches: diagnostics, clinic, therapy: Practical guidelines]. Moscow: ООО «Publishing house “Medical information agency”»; 2014. P. 336 (In Russ.).]
- Wang CT, Lai MS, Young YH. Relationship between basilar-type migraine and migrainous vertigo. *Headache*. 2009 Mar;49(3):426–34. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01283.x
- Park JJ, Kim SJ, Kim HY, et al. Migraine with Aura as a Stroke Mimic. *Can J Neurol Sci*. 2020 Mar;47(2):242–4. doi: 10.1017/cjn.2019.316
- Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, et al. Explicit diagnostic criteria for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1463–70. doi: 10.1177/0333102417736901

10. Стулин ИД, Кунельская НЛ, Тардов МВ и др. Базиллярная мигрень: клинические особенности и дифференциальный диагноз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):4-8. [Stulin ID, Tardov MM, Baybakova EV, et al. Basilar type migraine: clinical features, differential diagnosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(2):4-8 (In Russ.)].
11. Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Артеменко АР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1-2):28-42. doi: 10.17116/jnevro20171171228-42 [Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):28-42. doi: 10.17116/jnevro20171171228-42 (In Russ.)].
12. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al; Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012 Feb;13 Suppl 1(Suppl 1):S1-29. doi: 10.1007/s10194-011-0402-9
13. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache*. 2001 Nov-Dec;41(10):981-4. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.01192.x
14. Mathew PG, Krel R, Buddhdev B, et al. A retrospective analysis of triptan and dhe use for basilar and hemiplegic migraine. *Headache*. 2016 May;56(5):841-8. doi: 10.1111/head.12804
15. Totaro R, De Matteis G, Marini C, et al. Sumatriptan and cerebral blood flow velocity changes during migraine attacks. *Headache*. 1997 Nov-Dec;37(10):635-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3710635.x
16. Limmroth V, May A, Auerbach P, et al. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci*. 1996 Jun;138(1-2):60-5. doi: 10.1016/0022-510x(95)00344-2
17. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 Jun.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2022/25.02.2022/28.02.2022

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.

Шмидт Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-6878-4938>

Голохвостов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2484-4369>

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>

Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

Болезнь Альцгеймера с ранним началом

Локшина А.Б., Гришина Д.А., Обухова А.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная причина когнитивных нарушений у взрослых. Выделяют две основные формы БА: с ранним началом (дебют в возрасте моложе 65 лет) и с поздним началом (дебют после 65 лет). На долю БА с ранним началом приходится не менее 5% всех случаев заболевания. Риск развития БА с ранним началом увеличивается при наличии семейной отягощенности и черепно-мозговых травм в анамнезе. Однако он меньше связан с цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением по сравнению с БА с поздним началом. Нами проведен обзор современных публикаций по проблеме диагностики и лечения ранних форм БА. Приведены клинические, нейропсихологические и нейровизуализационные различия между вариантами БА с ранним и поздним началом. На примере клинического наблюдения пациента с БА с дебютом в возрасте 38 лет показаны стабилизация когнитивного дефекта в течение 6 мес и уменьшение выраженности эмоциональных и поведенческих расстройств на фоне приема препарата акатинол мемантин. Рассмотрены основные проблемы ведения молодых пациентов с БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; болезнь Альцгеймера с ранним началом; деменция; когнитивные нарушения; мемантин.

Контакты: Анастасия Борисовна Локшина; aloksh@mail.ru

Для ссылки: Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116

Early-onset Alzheimer's disease

Lokshina A.B., Grishina D.A., Obukhova A.V.

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

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of cognitive impairment in adults. There are two main forms of AD: early-onset (onset before 65 years) and late-onset (onset after 65 years). Early-onset AD accounts for at least 5% of all disease cases. The risk of early-onset AD increases in the presence of a family burden and a history of traumatic brain injury. However, it is less associated with cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and obesity compared to late-onset AD. The article provides a review of current publications on the diagnostic and treatment problems in early forms of AD. Clinical, neuropsychological and neuroimaging differences between AD with early and late onset are presented. On the example of a clinical observation of a patient with AD with an onset at the age of 38 years, stabilization of the cognitive defect for 6 months and a decrease in the severity of emotional and behavioral disorders after Akatinol Memantine administration are shown. The main problems of management of young patients with AD are considered.

Keywords: Alzheimer's disease; early-onset Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; memantine.

Contact: Anastasia Borisovna Lokshina; aloksh@mail.ru

For reference: Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116

На сегодняшний день во всем мире насчитывается около 50 млн человек с деменцией. В ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа этих больных — до 114 млн человек в 2050 г. [1]. Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная причина когнитивных нарушений (КН) у взрослых [2–5]. Выделяют две основные формы БА: с ранним началом (дебют в возрасте моложе 65 лет) и с поздним началом (дебют после 65 лет). На долю БА с ранним началом (БАСРН) приходится не менее 5% всех случаев заболевания. В немногочисленных эпидемиологических исследованиях распространенность БАСРН составляет 24 случая на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 6,3 случая на 100 тыс. населения в год [6, 7]. Эти показатели заболеваемости и распространенности БАСРН возрастают экспоненциально по мере того, как пациенты приближаются к 65-летнему возрасту [7]. БАСРН редко диагностируется своевре-

менно, в среднем диагноз устанавливается на 1,6 года позже по сравнению с БА с поздним началом [8]. Риск смертности при БАСРН выше по сравнению с БА с поздним дебютом [9]. В США БАСРН является частой причиной преждевременной смерти среди взрослого населения в возрасте 40–64 лет [10]. В российских исследованиях данные о заболеваемости пациентов с БАСРН отсутствуют. По данным Росстата, показатели смертности от БАСРН за 2012 г. у пациентов в возрасте 35–44, 45–54 и 55–64 года составили 0,005; 0,038 и 0,330 на 100 тыс. населения соответственно, что в 6 раз меньше, чем в США [11]. Начало заболевания в трудоспособном возрасте способствует формированию психологических, социальных и экономических проблем, связанных с потерей независимости, приводит к невозможности справиться с текущими финансовыми и семейными обязанностями [12].

БАСРН обычно начинается в возрасте от 35 до 65 лет. Средний возраст больных составляет 54–56 лет, средняя продолжительность жизни после установления диагноза — 8–10 лет [7, 13, 14]. Хотя морфологический субстрат БА с поздним началом и БАСРН сходен, существуют генетические, клинические, нейропсихологические и нейровизуализационные различия между двумя формами этого заболевания. Около 11% случаев БАСРН имеют четкий семейный характер и наследуются по аутосомно-доминантному типу [15]. Семейные случаи в среднем начинаются в более раннем возрасте, чем спорадические. Несмотря на аутосомно-доминантный характер наследования, только 1,6% от общей численности пациентов с БАСРН являются носителями гена белка-предшественника амилоида (*APP*), гена пресенилина 1 (*PSEN1*) или пресенилина 2 (*PSEN2*). Эти три патогенные мутации, которые приводят к агрегации белка-предшественника амилоида, вызывают более типичную амнестическую форму БА. Значительно повышает риск развития БА и наличие аллеля *APOE* ε4 (*APOE*4) [16]. Недавние генетические исследования установили редкие мутации в гене рецептора, связанного с сортилином (*SORL1*), которые увеличивают риск развития как БАСРН, так и БА с поздним началом [17]. Было показано, при наличии мутации в гене *SORL1* риск развития БАСРН увеличивается в 5 раз, что сопоставимо с риском БАСРН, наблюдаемым у носителей аллеля ε4 гена *APOE* [17, 18]. Исследование, в котором использовалась база данных Exome Aggregation Consortium, содержащая генетические вариации 60 706 образцов человека, обнаружило, что мутации в гене рецептора *SORL1* увеличивают риск БА в 12 раз, а также являются причиной более раннего возраста дебюта заболевания — в среднем в 58,6 года [19]. Несмотря на большее влияние генетических факторов, риск БАСРН меньше связан с цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением [20, 21]. В то же время риск БАСРН увеличивается при наличии в анамнезе черепно-мозговой травмы [22]. Данные о темпах прогрессирования заболевания при БАСРН и БА с поздним началом противоречивы. В некоторых исследованиях сообщается о более быстром прогрессировании клинических проявлений при БАСРН по сравнению с БА с поздним дебютом. В других исследованиях эти различия отмечены не были [23–25].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с БАСРН.

Пациент Е., 42 лет, обратился на специализированный амбулаторный прием в сопровождении жены с жалобами на прогрессирующее снижение памяти на недавние события в течение последних четырех лет, затруднения при расчетах. Месяц назад по результатам медосмотра пациент был уволен (работал строителем). В течение последнего года стал полностью избегать поездок за пределы своего небольшого города, испытывает существенные трудности при пользовании бытовой техникой (СВЧ-печью, стиральной машиной), нултом от телевизора. Перестал проявлять инициативу в домашних делах и выборе блюд. Фон настроения резко снижен, расстраивается, когда что-то не получается, стал раздражительным. С этими жалобами пациент неоднократно обращался в поликлинику по месту жительства к терапевту и неврологу. Был поставлен диагноз «хро-

ническая ишемия головного мозга», больной получал курсовую терапию вазоактивными и метаболическими препаратами, без эффекта. Мнестические расстройства прогрессировали. Нейропсихологическое обследование не проводилось. Пациент имеет среднее образование, в настоящее время не работает. Женат, детей нет. Профессиональных вредностей не имел. Аллергологический анамнез неотягощен. Травмы, операции, инфекционные, хронические заболевания отрицает. Курит по одной пачке сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет. У отца пациента отмечались выраженные нарушения памяти, умер в 47 лет. Мать пациента умерла в возрасте 35 лет в результате несчастного случая, у бабушки пациента по материнской линии в возрасте 85 лет отмечается деменция.

При осмотре пациент в ясном сознании, контактен, полностью дезориентирован во времени, умеренно в месте (не может назвать клинику и этаж). Пациент нормостенического телосложения, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 62 уд/мин, частота дыхания — 16 в минуту. Неврологический осмотр, за исключением КН, изменений не выявил. Отмечены сниженный фон настроения и легкая тревожность.

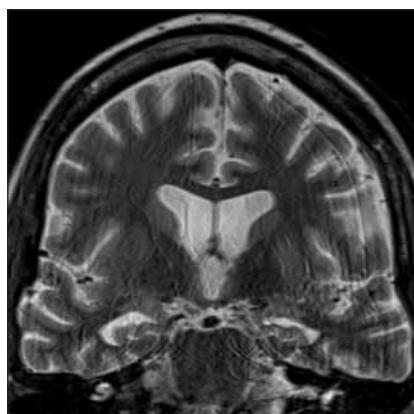
В нейропсихологическом статусе на первый план выходит выраженный дефект эпизодической памяти. В тесте на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — шесть слов (все слова назвал самостоятельно), отсроченное воспроизведение — три слова (самостоятельно названо два слова, одно слово — с подсказкой). Семантические подсказки не эффективны, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Тест рисования часов — 4 балла (нарушена структура циферблата, часть цифр пропущена, нет стрелок). Кинестетический праксис в руках нарушен (затруднение при выполнении одноручных и двуручных проб Хэда). Простой предметный, лицевой гнозис сохранен. При выполнении Бостонского теста называния признаков афазии не выявлено. Обращенную речь пациент понимает полностью. В беседе говорит мало, на вопросы отвечает односложно. Беглость речи снижена. В тесте на семантическую речевую активность пациент назвал пять слов (норма — более 15), в тесте литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — три слова (норма — более 12). Чтение и письмо сохранно. Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (13 баллов из 18 по результату батареи тестов для оценки лобной дисфункции). В пробе «Кулак — ребро — ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Грубые нарушения счета. Тест связи цифр (*Trail Making Test, part A*) — 182 с (выраженное замедление скорости психических процессов, норма — до 47 с). Общая тяжесть КН по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составила 14 из 30 баллов. Проведена оценка эмоциональной сферы. Результат по Корнельской шкале депрессии при деменции (*Cornell Scale for Depression in Dementia*) составил 10 баллов (клинически значимая депрессия — 8 баллов и более). При тестировании по нейропсихиатрическому опроснику пациент набрал 12 баллов из 144 (клинически значимой была апатия — 6 баллов, депрессия — 6 баллов). Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими являются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций по «гиппо-

кампального типу», конструктивная, кинестетическая апраксия в сочетании с умеренно выраженными нарушениями управляющих лобных функций, что характерно для первичных атрофических процессов преимущественно теменно-височных отделов коры головного мозга. Степень когнитивного дефекта соответствует умеренной деменции, о чем свидетельствует как суммарный балл скрининговой шкалы КШОПС (14 баллов), так и то, что КН привели к профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации — пациент уволен с работы, не способен ориентироваться за пределами своего города, осуществлять счетные операции, испытывает существенные ограничения в выполнении повседневных дел.

Дополнительные методы исследования: в общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фоллиевой кислоты и витамина V_{12}) изменений не обнаружено. Электрокардиография: ритм синусовый, правильный. ЧСС — 62 уд/мин. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на корональных срезах T2-взвешенных изображений выявляются атрофические изменения, наиболее выраженные в области гиппокампов, больше справа (см. рисунок).

Таким образом, данные анамнеза, нейропсихологического обследования и нейровизуализационные изменения позволили диагностировать возможную БА с ранним началом. Пациенту назначен акатинол мемантин с повышением дозы по стандартной схеме до 20 мг/сут. Коррекция эмоциональных нарушений: эсциталопрам 10 мг/сут в течение 6 мес. Даны рекомендации по регулярной физической активности, когнитивному тренингу, включающие упражнения на внимание, логику, зрительно-пространственные функции, память и речь.

На повторной консультации через 6 мес жена пациента сообщила об улучшении фона настроения, пациент стал активнее, меньше устает, забывчивость сохраняется. По данным нейропсихологического обследования отмечается некоторое улучшение конструктивного праксиса (улучшение копирования пятиугольников). Результат теста рисования часов составил 5 баллов (повысился на один балл). Сохраняются модально-неспецифические нарушения памяти: тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — пять слов (самостоятельно — три слова, два слова с подсказкой; до лечения — шесть слов), отсроченное воспроизведение — три слова (самостоятельно названо два слова, одно слово с подсказкой; без изменений). Сохраняется нарушение кинестетического праксиса, акалькулия. Гнозис, речь, управляющие функции без существенных изменений. По КШОПС пациент набрал 14 баллов. При исследовании эмоционального статуса (Корнельская шкала депрессии при деменции) — 7 баллов (клинически незначимая депрессия). Результат тестирования по нейропсихиатрическому опроснику составил 6 баллов из 144 (все показатели клинически не значимы). Рекомендовано продолжить терапию акатинолом мемантином в суточной дозе 20 мг.



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента Е.:
T2-взвешенное изображение, корональный срез через область гиппокампов
Brain magnetic resonance imaging scan of the male patient E.:
T2-weighted image, coronal section through the hippocampus regions

Обсуждение

Представлен пациент молодого возраста с началом заболевания в 38 лет с прогрессирующими КН, которые в течение 3–4 лет нарастают до деменции умеренной степени выраженности. У пациента имеется отягощенный семейный анамнез (у отца в среднем возрасте и у бабушки по материнской линии отмечались выраженные мнестические нарушения). Среди нарушений когнитивных функций мнестические расстройства являются ведущими. Они развились исподволь, без видимой причины. Жалобы на снижение памяти объективно подтверждаются данными нейропсихологического обследования. В подобном случае можно говорить о гиппокампальном типе мнестических расстройств. Для выявления указанных нарушений используется следующий прием. Пациенту дают для заучивания слова,

которые относят к определенным семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Дефицит отсроченного воспроизведения и неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывают на гиппокампальный тип нарушения памяти, присущий БА. Одновременно в клинической картине выявлялись выраженные нарушения праксиса (кинестетического, конструктивного), акалькулия и умеренные нарушения управляющих лобных функций, что также относится к признакам, характерным для БА. На нейродегенеративную природу КН у пациента, помимо характерного нейропсихологического профиля, указывают также отсутствие изменений в неврологическом статусе, данные МРТ (двусторонняя атрофия гиппокампов) и семейный анамнез нарушений памяти. Таким образом, можно предположить, что у представленного пациента клиническая картина соответствует классическому амнестическому варианту БА.

Необходимо отметить, что при БАсРН чаще (от 22 до 64% случаев), по сравнению с БА с поздним дебютом (6% случаев), встречаются атипичные варианты, при которых изолированно страдают другие когнитивные функции (речь, праксис, гнозис, управляющие функции), а память остается относительно сохранной в течение нескольких лет [13, 25]. Эти фенотипы представляют собой клинические синдромы, которые, по-видимому, перекрываются друг с другом, но в целом отличаются от типичного классического амнестического варианта БА. Среди них выделяют следующие:

- афатический вариант (логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии) с прогрессирующими речевыми нарушениями, характеризующимися нарушением называния объектов, предметов (аномия), трудностями повторения серий слов, цифр и предложений и сохранностью грамматической основы и понимания речи;

- задняя корковая атрофия, которая проявляется прогрессирующими зрительно-пространственными нарушениями, алексией, прозопагнозией, симультагнозией;
- лобный (поведенческий) вариант: характеризуется ранним появлением поведенческих нарушений в виде апатии или импульсивности, что часто является причиной ошибочного диагноза поведенческой формы лобно-височной деменции (ЛВД);
- бипариетальный вариант с прогрессирующей идеомоторной апраксией, а также зрительно-пространственными нарушениями;
- кортико-базальный вариант, проявляющийся кортико-базальным синдромом с прогрессирующей асимметричной апраксией конечностей, экстрапиримидными двигательными расстройствами (паркинсонизмом, дистонией, миоклонией) и корковыми соматосенсорными нарушениями.

Эти варианты БА имеют те же патоморфологические и биохимические маркеры, что и классический амнестический вариант БА, но при них первично вовлекаются иные, как правило, ограниченные участки коры головного мозга, что и обуславливает разнообразие клинической картины [13, 14, 25, 26]. В целом нейропсихологический профиль при БАсРН отличается от такового БА с поздним началом. При БАсРН по сравнению с БА с поздним дебютом реже встречается дефицит семантической памяти и, напротив, чаще обнаруживаются выраженные нарушения внимания, управляющих лобных функций, идеомоторного праксиса и зрительно-пространственных функций [27–29]. У нашего пациента также отмечались умеренные нарушения управляющих функций, а также снижение внимания и зрительно-пространственные расстройства.

При классическом амнестическом варианте БАсРН на МРТ обнаруживается выраженная атрофия гиппокампа, как и у нашего пациента (см. рисунок). В атипичных случаях атрофические изменения будут преобладать в соответствующих отделах мозга. В целом при БАсРН часто обнаруживается более выраженная теменная атрофия и менее выраженная атрофия гиппокампа по сравнению с пациентами с классической поздней формой БА [30–32]. Результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой у пациентов с БАсРН демонстрируют выраженное снижение метаболизма в теменной коре по сравнению с наличием двустороннего гипометаболизма в височных отделах при БА с поздним дебютом. У пациентов с атипичными вариантами БАсРН наблюдается гипометаболизм в соответствующих областях [29, 33].

Наряду с КН у представленного пациента были выявлены клинически значимые некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) в виде апатии и депрессии. Эти психопатологические симптомы являются наиболее распространенными при БА. Данные о распространенности и тяжести ННПР при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом противоречивы. В одних исследованиях сообщается об их большей распространенности при БАсРН [34]. В других отмечена меньшая [35] или равная представленность ННПР при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом [36]. Такие противоречивые результаты, вероятно, связаны с разными методологическими подходами к их изучению и с небольшими размерами выборки, особенно для

пациентов с БАсРН. В недавнем исследовании проводилась оценка времени появления, распространенности и тяжести ННПР при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом в зависимости от стадии заболевания: на стадии умеренных КН, стадии деменции в течение 5 лет и после 5 лет. Оценивались 1925 пациентов с БА (387 пациентов с БАсРН и 1538 с БА с поздним началом). Общая распространенность ННПР была значительно выше при БАсРН по сравнению с БА с поздним началом. Среди ННПР при БАсРН преобладали апатия, раздражительность, депрессия, тревога и галлюцинации. В то же время было показано, что большинство ННПР появлялись у пациентов с БАсРН значительно позже, чем при БА с поздним началом. На стадии деменции в течение 5 лет раздражительность, возбуждение и нарушение сна чаще встречались при БА с поздним началом, тогда как при БАсРН наиболее распространенной была депрессия. Через пять и более лет существования деменции все ННПР, оцениваемые с помощью нейропсихиатрического опросника, за исключением эйфории, были более распространены при БАсРН. Авторы сделали вывод, что это может свидетельствовать о более быстром и агрессивном течении БАсРН [37].

В приведенном нами клиническом случае начало заболевания в молодом возрасте, положительный семейный анамнез, а также наличие поведенческих и эмоциональных расстройств позволяют проводить дифференциальную диагностику с поведенческой формой ЛВД. Однако, согласно диагностическим критериям ЛВД, она отличается от БАсРН более выраженными расстройствами поведенческой сферы (стереотипии, расторможенность, апатия, гиперорализм) по сравнению с когнитивным дефектом, а при нейропсихологическом обследовании преобладают нарушения управляющих лобных функций при относительной сохранности памяти и зрительно-пространственных функций (в то время как у нашего пациента отмечается обратная ситуация). При нейровизуализации у пациентов с ЛВД, в отличие от нашего случая, выявляется атрофия лобных и передних отделов височных долей головного мозга [38, 39].

Высокоспецифичным доказательством БА является обнаружение биомаркеров церебрального амилоидоза в спинномозговой жидкости и ПЭТ. Однако у нашего пациента по техническим причинам эти исследования не проводились.

Лекарственная терапия КН и ННПР при БА в первую очередь основана на базисной терапии деменции и направлена на профилактику прогрессирования нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся расстройств. В настоящее время лечение основано на применении препаратов двух фармакотерапевтических групп: ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или обратимых блокаторов NMDA-рецепторов (акатинол мемантин и его аналоги). Данные препараты в различных исследованиях у пациентов с БА и другими формами деменции не только способствовали изменению траектории когнитивного снижения, но и противодействовали развитию сопутствующих поведенческих и психических нарушений [2–5, 40–44].

В патогенезе КН при БА важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора глутамата и чрезмерной активацией

глутаматных рецепторов, результатом которой становится гибель клетки в результате нестабильности мембранного потенциала. Для уменьшения глутаматной эксайтотоксичности необходима обратимая блокада постсинаптических NMDA-рецепторов. Именно эту функцию выполняет мемантин (акатинол мемантин, Merz Pharma, Германия), который является одним из препаратов для базисной симптоматической терапии БА и способен защищать холинергические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием β -амилоида. Данные многочисленных исследований указывают на высокую эффективность препарата в отношении КН при БА разной степени выраженности, а также на повышение самостоятельности в повседневной жизни и снижение выраженности ННПР [2, 3, 5, 41–44].

Существенной ошибкой в ведении пациентов с БА является то, что они крайне редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, в то время как данный метод воздействия представляется чрезвычайно важным, что отражено во многих международных рекомендациях [4, 45]. Так, изменение поведения пациента, развитие депрессии и тревоги, а также возбуждения или агрессии может быть спровоцировано внешними факторами: интеркуррентными заболеваниями, некорректным общением с больным или другими потенциально устранимыми причинами, на которые важно и нужно воздействовать. Рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи. Важными и нередко недооцененными направлениями в ведении пациентов с БА являются когнитивный тренинг, когнитивная стимуляция и когнитивная реабилитация. При этом могут применяться методы влияния на утраченные или сниженные когнитивные функции посредством воздействия на более сохранные (например, запоминание слов при помощи зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с мелкой моторикой рук для улучшения памяти и речи) [45]. В ведении нашего пациента мы активно использовали когнитивный тренинг.

Серьезной проблемой является гиподиагностика и поздняя диагностика БАсРН как в нашей стране, так и в мире в целом, что в результате приводит к несвоевременной и неадекватной терапии. Это связано в том числе с редкой встречаемостью и большей частотой атипичных форм БАсРН. В частности, такие пациенты нередко получают неправильные диагнозы психотических, поведенческих, эмоциональных нарушений, не связанных с органическим поражением головного мозга, либо сосудистой мозговой недостаточности. До обращения на специализированный амбулаторный прием в лабораторию памяти Клиники нервных

болезней Сеченовского Университета наш пациент также в течение четырех лет наблюдался с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», получал неэффективную терапию, а нейропсихологическое обследование и МРТ головного мозга не проводились. На фоне проводимой терапии нам удалось добиться стабилизации состояния когнитивных функций, а также уменьшения выраженности эмоциональных расстройств.

Представляют существенный интерес имеющиеся трудности диагностики и ведения молодых пациентов с БА. К сожалению, такие пациенты практически никогда не попадают в клинические исследования новых лекарственных препаратов, поскольку, как правило, минимальный возраст включения в данные исследования составляет не менее 55 лет. Также показано, что опыт преодоления БА в молодом возрасте тесно связан с образом жизни человека и социальными факторами. Это люди трудоспособного возраста, им еще очень далеко до выхода на пенсию, до начала заболевания они нередко успешны в карьере, у них много обязательств, семьи, нередко маленькие дети, пожилые родители, что также может являться фактором, предрасполагающим к развитию ННПР, как и в случае нашего пациента. Ограниченное взаимодействие в обществе и вытекающие из этого психологические последствия являются двумя ключевыми проблемами, с которыми сталкиваются как сами пациенты, так и лица, осуществляющие уход. Такие пациенты нередко переживают ощущение «утраты себя», чувство изоляции, а также встречаются с негативной реакцией окружающих. При этом отмечается недостаточная осведомленность специалистов, в том числе неврологов и психиатров, о возможности начала БА в столь раннем возрасте и вышеописанных особенностях клинической картины. Данная группа пациентов очень нуждается в психологической поддержке, в ведении этих больных необходимо применение методов когнитивной поведенческой терапии, когнитивного тренинга, когнитивной стимуляции и реабилитации, создание благоприятной среды ухаживающими лицами, а также расширение осведомленности общества и медицинских специалистов о возможности и особенностях развития БА и деменции в молодом и среднем возрасте [12, 46].

Заключение

Для улучшения качества жизни пациентов с БАсРН и их родственников представляются чрезвычайно важными своевременная диагностика и терапия КН и ННПР. Целесообразно использовать комбинированный подход, включающий нефармакологические методы коррекции, а также препараты для базисной терапии деменции, в том числе может быть рекомендован акатинол мемантин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с.
- Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS.

- Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p. (In Russ.).
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17–28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 09.03.2022).

- [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. Guidance for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17–28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 09.03.2022) (In Russ.).]

4. Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28
[Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
5. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138
[Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
6. Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Jan;26(1):106-7. doi: 10.1002/gps.2456
7. Lambert MA, Bickel H, Prince M, et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):563-9. doi: 10.1111/ene.12325. Epub 2014 Jan 13.
8. Van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med*. 2013 Feb;43(2):423-32. doi: 10.1017/S0033291712001122. Epub 2012 May 28.
9. Chang KJ, Hong CH, Lee KS, et al. Mortality Risk after Diagnosis of Early-Onset Alzheimer's Disease versus Late-Onset Alzheimer's Disease: A Propensity Score Matching Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(4):1341-8. doi: 10.3233/JAD-161181
10. Moschetti K, Barragan N, Basurto-Davila R, et al. Mortality and Productivity Losses From Alzheimer Disease Among US Adults Aged 40 to 64 Years, 1999 to 2010. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015 Apr-Jun;29(2):165-8. doi: 10.1097/WAD.000000000000017
11. Ватолина МА. Проблемы оценки смертности от болезни Альцгеймера в России. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015;59(4):20-4.
[Vatolina MA. The problems of evaluation of mortality of Alzheimer's disease in Russia. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2015;59(4):20-4 (In Russ.)].
12. Clemerson G, Walsh S, Isaac C. Towards living well with young onset dementia: An exploration of coping from the perspective of those diagnosed. *Dementia (London)*. 2014 Jul;13(4):451-66. doi: 10.1177/1471301212474149. Epub 2013 Feb 21.
13. Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease. *Neurol Clin*. 2017 May;35(2):263-81. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.005
14. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, et al. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jan 19;21(2):4. doi: 10.1007/s11910-020-01090-y
15. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. Epub 2014 May 17.
16. Jarmolowicz AI, Chen HY, Panegyres PK. The patterns of inheritance in early-onset dementia: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015 May;30(3):299-306. doi: 10.1177/1533317514545825. Epub 2014 Aug 21.
17. Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2016 Jun;21(6):831-6. doi: 10.1038/mp.2015.121. Epub 2015 Aug 25.
18. Verheijen J, van den Bossche T, van der Zee J, et al. A comprehensive study of the genetic impact of rare variants in SORL1 in European early-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016 Aug;132(2):213-24. doi: 10.1007/s00401-016-1566-9. Epub 2016 Mar 30.
19. Holstege H, van der Lee SJ, Hulsman M, et al. Characterization of pathogenic SORL1 genetic variants for association with Alzheimer's disease: a clinical interpretation strategy. *Eur J Hum Genet*. 2017 Aug;25(8):973-81. doi: 10.1038/ejhg.2017.87. Epub 2017 May 24.
20. Chen Y, Sillaire AR, Dallongeville J, et al. Low prevalence and clinical effect of vascular risk factors in early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(3):1045-54. doi: 10.3233/JAD-170367
21. Kadohara K, Sato I, Kawakami K. Diabetes mellitus and risk of early-onset Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Eur J Neurol*. 2017 Jul;24(7):944-9. doi: 10.1111/ene.13312. Epub 2017 May 15.
22. Mendez MF, Paholpak P, Lin A, et al. Prevalence of traumatic brain injury in early versus late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(4):985-93. doi: 10.3233/JAD-143207
23. Stanley K, Walker Z. Do patients with young onset Alzheimer's disease deteriorate faster than those with late onset Alzheimer's disease? A review of the literature. *Int Psychogeriatr*. 2014 Dec;26(12):1945-53. doi: 10.1017/S1041610214001173. Epub 2014 Jul 3.
24. Gronning H, Rahmani A, Gyllenberg J, et al. Does Alzheimer's disease with early onset progress faster than with late onset? A case-control study of clinical progression and cerebrospinal fluid biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):111-7. doi: 10.1159/000337386. Epub 2012 Apr 12.
25. Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, et al. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(4):1401-8. doi: 10.3233/JAD-2010-1337
26. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70(2):327-40. doi: 10.1002/ana.22424
27. Palasi A, Gutierrez-Iglesias B, Alegret M, et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol*. 2015;262(5):1238-46. doi: 10.1007/s00415-015-7698-3
28. Joubert S, Gour N, Guedj E, et al. Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*. 2016;74:217-32. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.014
29. Kaiser NC, Melrose RJ, Liu C, et al. Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2012;27(7):520-9. doi: 10.1177/1533317512459798
30. Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, et al. Mapping the progression of atrophy in early- and late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(2):351-64. doi: 10.3233/JAD-142292
31. Cho H, Jeon S, Kang SJ, et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(7):1921.e9-1921.e15. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.004
32. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):34-51. doi: 10.1212/CON.0000000000000687
33. Chiaravalloti A, Koch G, Toniolo S, et al. Comparison between early-onset and late-onset Alzheimer's disease patients with amnesic presentation: CSF and (18)F-FDG PET study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016 Apr 5;6(1):108-19. doi: 10.1159/000441776
34. Baillon S, Gasper A, Wilson-Morkheh F, et al. Prevalence and Severity of Neuropsychiatric Symptoms in Early- Versus Late-Onset Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2019 Nov-Dec;34(7-8):433-8. doi: 10.1177/1533317519841191. Epub 2019 Apr 1.
35. Spalletta G, Luca V, Padovani A, et al. Early onset versus late onset in Alzheimer's disease: What is the reliable cut-off? *Adv Alzheimers Dis*. 2013;2:40-7. doi: 10.4236/aad.2013.21005
36. Ferreira MDC, Abreu MJ, Machado C, et al. Neuropsychiatric Profile in Early Versus Late Onset Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2018 Mar;33(2):93-9. doi: 10.1177/1533317517744061

37. Altomari N, Bruno F, Lagana V, et al. A Comparison of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) and BPSD Sub-Syndromes in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(2):691-9. doi: 10.3233/JAD-215061
38. Гришина ДА, Шпилюкова ЮА, Локшина АБ, Федотова ЕЮ. Диагностика и лечение лобно-височных дегенераций. *Медицинский совет*. 2020;(19):42-50. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50 [Grishina DA, Shpilyukova YuA, Lokshina AB, Fedotova EYu. Diagnosis and treatment for frontotemporal degenerations. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):42-50. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-42-50 (In Russ.)].
39. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179. Epub 2011 Aug 2.
40. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-83, 432-48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
41. Локшина АБ. Ведение пациентов с деменцией: холинергический дефицит и его коррекция. *Медицинский совет*. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35 [Lokshina AB. Management of patients with demension: holinergeric deficiency and its correction. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35 (In Russ.)].
42. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
43. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276. Epub 2016 Jul 28.
44. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
45. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289. Epub 2018 Sep 7.
46. Nwadiugwu M. Early-onset dementia: key issues using a relationship-centred care approach. *Postgrad Med J*. 2021 Sep;97(1151):598-604. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138517. Epub 2020 Sep 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.01.2022/15.02.2022/18.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Обухова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5576-1649>

Российский консенсус по применению incobotulinumtoxinA у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сialореи

Куренков А.Л.^{1,2}, Кузенкова Л.М.¹, Бурсагова Б.И.¹, Черников В.В.¹, Агранович О.В.³, Хачатрян Л.Г.⁴, Кенис В.М.⁵, Жеребцова В.А.⁶, Саржина М.Н.⁷, Одинаева Н.Д.^{8,9}, Артеменко А.Р.^{2,4}, Попова Г.А.¹⁰, Морошек Е.А.¹¹, Табе Е.Э.¹, Нежелская А.А.¹, Максименко А.А.⁶, Ахадова Л.Я.⁷, Индерейкин М.В.¹², Дуйбанова Н.В.¹³, Тихонова Л.В.¹⁰, Сапоговский А.В.⁵, Гаджиалиева З.М.⁷, Григорьева А.В.¹⁴, Перминов В.С.¹⁴, Федонюк И.Д.¹⁵, Колпакчи Л.М.¹⁵, Курсакова А.Ю.¹⁵, Цурина Н.А.⁸

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва; ²Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии, Москва; ³ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ГУЗ ТО «Центр детской психоневрологии», Тула; ⁷ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁸ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», Москва; ⁹факультет усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁰ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», Новосибирск; ¹¹ООО «Клиника доктора Бальберта», Екатеринбург; ¹²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ¹³ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ; ¹⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁵Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; ²Россия, 117420, Москва, ул. Профсоюзная, 57; ³Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁵Россия, 197136, Санкт-Петербург, ул. Лахтинская, 12, лит. А; ⁶Россия, 300035, Тула, ул. Бундурина, 43; ⁷Россия, 119602, Москва, Мичуринский просп., 74; ⁸Россия, 115093, Москва, ул. Б. Серпуховская, 62; ⁹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1; ¹⁰Россия, 630007, Новосибирск, Красный просп., 3; ¹¹Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Родонитовая, 34; ¹²Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38; ¹³Россия, 670042, Улан-Удэ, просп. Строителей, 2а; ¹⁴Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2; ¹⁵Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Ботулинотерапия при детском церебральном параличе (ДЦП) рассматривается сегодня не только как один из эффективных подходов для лечения повышенного мышечного тонуса и спастичности, но и как метод коррекции избыточного слюнотечения. В статье представлен обзор результатов российских и зарубежных исследований эффективности и безопасности incobotulinumtoxinA для лечения спастичности нижних и верхних конечностей, а также сialореи у пациентов с ДЦП. Также в статье приводится согласованное мнение российских специалистов, работающих с пациентами с ДЦП и применяющих в своей практике препарат Ксеомин (incobotulinumtoxinA) для лечения спастичности и сialореи. В основу данного консенсуса легли результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сialореи при ДЦП, данных недавно опубликованных международных клинических исследований и собственный клинический опыт. Подробно представлены практические рекомендации по расчету общей дозы incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП, по расчету дозы incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней (нижних и верхних конечностей) при выполнении инъекций для лечения спастичности при ДЦП, по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для лечения сialореи у детей, по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для одновременного лечения спастичности и сialореи при ДЦП. Обосновывается использование именно препарата incobotulinumtoxinA при необходимости одновременного лечения спастичности и сialореи, что позволяет сократить интервалы между повторными инъекционными циклами. Применение incobotulinumtoxinA демонстрирует благоприятный профиль безопасности, в том числе с позиции долгосрочного применения.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; ботулинотерапия; incobotulinumtoxinA; спастичность нижних конечностей; спастичность верхних конечностей; сialорея; общая доза.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для ссылки: Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Бурсагова БИ и др. Российский консенсус по применению incobotulinumtoxinA у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сialореи. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):117–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125

Russian consensus on the use of incobotulinumtoxinA in children with cerebral palsy for the treatment of spasticity and sialorrhea
Kurenkov A.L.^{1,2}, Kuzenkova L.M.¹, Bursagova B.I.¹, Chernikov V.V.¹, Agranovich O.V.³, Khachatryan L.G.⁴, Kenis V.M.⁵, Zherebtsova V.A.⁶, Sarzhina M.N.⁷, Odinaeva N.D.^{8,9}, Artemenko A.R.^{2,4}, Popova G.A.¹⁰, Moroshek E.A.¹¹, Tabe E.E.¹, Nezhelskaya A.A.¹, Maksimenko A.A.⁶, Akhadova L.Ya.⁷, Indereikin M.V.¹², Duibanova N.V.¹³, Tikhonova L.V.¹⁰, Sapogovskiy A.V.⁵, Gadzhialieva Z.M.⁷, Grigorieva A.V.¹⁴, Perminov V.S.¹⁴, Fedonyuk I.D.¹⁵, Kolpakchi L.M.¹⁵, Kursakova A.Yu.¹⁵, Tsurina N.A.⁸

¹National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Center of Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow; ³Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁶Children Psychoneurology Center, Tula; ⁷Scientific and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁸Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow; ⁹Faculty of Advanced Medical Training, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁰City Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk; ¹¹Dr. Balbert Clinic, Yekaterinburg; ¹²V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹³Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude; ¹⁴Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁵Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹², Lomonosovskiy prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; ²⁵⁷, Profsoyuznaya St., Moscow 117420, Russia; ³³, Semashko St., Stavropol 355029, Russia; ⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ¹², Lakhtinskaya St., Lit. A, Saint Petersburg 197136, Russia; ⁴³, Bundurina St., Tula 300035, Russia; ⁷⁴, Michurinsky prosp., Moscow 119602, Russia; ⁶², B. Serpukhovskaya St., Moscow 115093, Russia; ^{61/2}, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia; ¹⁰³, Krasnyi prosp., Novosibirsk 630007, Russia; ¹³⁴, Rodonitovaya St., Yekaterinburg 620028, Russia; ¹³⁸, Aviatorov St., Moscow 119620, Russia; ^{132a}, Stroiteley prosp., Ulan-Ude 670042, Russia; ¹², Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia; ¹⁵¹⁷, Leninskiy prosp., Moscow 119571, Russia

Botulinum therapy for cerebral palsy (CP) is considered not only as one of the effective approaches for the treatment of increased muscle tone and spasticity, but also as a method of excessive salivation correction. The article presents an overview of the results of Russian and foreign studies on the efficacy and safety of incobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity of the lower and upper limbs, as well as sialorrhea in patients with CP. The article also provides a consensus opinion of Russian specialists working with patients with CP and using Xeomin (incobotulinumtoxinA) in their practice for the treatment of spasticity and sialorrhea. This consensus was based on the results of a Russian retrospective multicenter study on the use of incobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity and sialorrhea in CP, data from recently published international clinical trials, and our own clinical experience. We present detailed practical recommendations on the calculation of the total dose of incobotulinumtoxinA per procedure for the treatment of spasticity in CP, on the calculation of incobotulinumtoxinA dose for the most common target muscles (lower and upper limbs) for spasticity treatment in CP, on incobotulinumtoxinA dilution and dose calculation for sialorrhea treatment in children, on incobotulinumtoxinA dilution and dose calculation for simultaneous treatment of spasticity and sialorrhea in CP. We justify incobotulinumtoxinA use, when simultaneous treatment of spasticity and sialorrhea is necessary, which allows reducing the intervals between repeated injection cycles. IncobotulinumtoxinA use in children with CP demonstrates a favorable safety profile, including long-term use.

Keywords: cerebral palsy; botulinum therapy; incobotulinumtoxinA; lower limbs spasticity; upper limbs spasticity; sialorrhea; total dose.

Contact: Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com

For reference: Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Bursagova BI, et al. Russian consensus on the use of incobotulinumtoxinA in children with cerebral palsy for the treatment of spasticity and sialorrhea. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):117–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125

Актуальность лечения детского церебрального паралича

Ведение пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) представляет собой сложную медицинскую и социальную проблему, что связано с большим числом пациентов, развитием тяжелой инвалидизации в большом проценте случаев и значительными ограничениями при социализации [1]. Развитие у ребенка ДЦП приводит к целому комплексу проблем в семье и ее окружении, поэтому сегодня лечение ДЦП подразумевает также целый комплекс мер, направленных на максимальную компенсацию имеющихся нарушений и оптимальную интеграцию пациента в общество [2].

Терапевтические подходы с применением метода ботулинотерапии

Ботулинотерапия при ДЦП рассматривается сегодня как один из эффективных подходов для лечения повышенного мышечного тонуса и спастичности [3, 4], улучшения двигательных возможностей [5–7], оптимизации позы [8, 9], профилактики развития вторичных ортопедических осложнений [10–12], коррекции косоглазия [13], уменьшения избыточного слюнотечения [14, 15].

Применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) при ДЦП отражено в международных и европейских консенсусах, одобрено во многих национальных рекомендациях [3, 16, 17].

В настоящее время в Российской Федерации одобрено к применению достаточно большое число препаратов БТА, четыре из них (Ботокс, Диспорт, Ксеомин и Релатокс) реко-

мендованы к применению у детей при спастических формах ДЦП. Только препарат Ксеомин (incobotulinumtoxinA) имеет в инструкции по применению официальные показания для лечения спастичности и хронической сialорреи и одобрен при ДЦП пациентам в возрасте от 2 до 18 лет¹.

Эффективность и безопасность применения incobotulinumtoxinA для лечения спастичности нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП

IncobotulinumtoxinA зарегистрирован в Российской Федерации в 2017 г. на основании результатов многоцентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования, посвященного изучению клинической и нейрофизиологической эффективности применения Ксеомина в сравнении с Ботоксом у детей со спастической эквинусной и эквиноварусной деформацией стопы при ДЦП [18]. Это исследование показало, что лечение препаратом Ксеомин по предложенному протоколу в рамках проведенного исследования доказало высокую клиническую эффективность в виде значимого, стойкого, длительного уменьшения спастичности икроножной мышцы и увеличения объема движений в голеностопных суставах при пассивном и произвольном разгибании стопы. При этом значительное количество пациентов (45,1%) группы препарата Ксеомин «перешло» в группу менее выраженной спастичности (<2 баллов по модифи-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксеомин доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

цированной Шкале Эшворта). Полученные клинические данные полностью соответствовали динамике электромиографических показателей в виде снижения амплитуды и площади М-ответов мышц-мишеней (латеральная и медиальная головки икроножной мышцы), уменьшения соотношения амплитуд М-ответов как с латеральной головки икроножной мышцы и передней большеберцовой мышцы, так и с медиальной головки икроножной мышцы и передней большеберцовой мышцы. Отсутствие значимых различий с группой сравнения по всем клиническим показателям доказало сходную клиническую эффективность препаратов Ксеомин и Ботокс в лечении спастичности икроножной мышцы у детей с ДЦП, что было подтверждено однонаправленными изменениями электромиографических показателей в обеих группах пациентов. Лечение препаратом Ксеомин по предложенному протоколу в рамках проведенного исследования было безопасно и хорошо переносилось пациентами. Нежелательные явления (НЯ) были только легкой или умеренной степени и отмечались в 9,4% случаев у пациентов группы Ксеомина и в 6,3% случаев у пациентов группы Ботокса. Таким образом, результаты исследования позволяют рассматривать Ксеомин в качестве безопасного препарата для лечения спастичности при ДЦП у детей в возрасте от 2 до 12 лет [18].

Клиническая безопасность Ксеомина при ДЦП также была оценена в двух специально спланированных исследованиях. В рандомизированном двойном слепом исследовании итальянских авторов проведено сравнение профиля безопасности incobotulinumtoxinA (Ксеомин) и onabotulinumtoxinA (Ботокс) у 35 пациентов с гемипаретической формой ДЦП (18 детей) и спастической диплегией (17 детей) в возрасте от 3 до 18 лет. Доза для икроножной мышцы для обеих препаратов составляла 5 ЕД/кг массы тела. Результаты исследования показали одинаковый профиль безопасности для исследованных препаратов БТА, а НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, купировались самостоятельно и специального лечения не требовали [19].

Еще одно открытое проспективное исследование с повторными процедурами инъекций incobotulinumtoxinA большой группы пациентов с ДЦП (69 детей, средний возраст $8,3 \pm 4,0$ года) было направлено на изучение профиля безопасности [20]. В исследование были включены дети с разной оценкой (от I до V уровня) по Шкале больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Среднее число процедур инъекций составило $2,8 \pm 1,5$ (максимально 6); при этом средний интервал между инъекциями был $6,0 \pm 1,7$ мес. Применялся многоуровневый подход при ботулинотерапии, т. е. число инъекцируемых мышц за одну процедуру колебалось от $2,4 \pm 1,2$ при первом цикле до $4,2 \pm 1,9$ при шестом цикле инъекций. При этом средняя общая доза incobotulinumtoxinA изменялась от $191,7 \pm 126,2$ ЕД при первом цикле до $368,0 \pm 170,0$ ЕД при шестом цикле инъекций, а доза — от $8,5 \pm 5,4$ до $9,9 \pm 5,5$ ЕД/кг массы тела. Наиболее часто инъекции выполнялись в следующие мышечные группы: икроножные (68,1%), группа сгибателей голени (47,8%), длинная приводящая мышца бедра (42%). Частота НЯ наблюдалась при 37,5% инъекций. Самое частое НЯ — боль в месте инъекции. Только мышечная слабость и повышение температуры рассматривались как НЯ, связанные с лечением. В целом, по мнению авторов, лечение инъекциями incobotulinumtoxinA было оценено как хорошо переносимое [20].

Эффективность incobotulinumtoxinA при ДЦП была тщательно оценена в нескольких специально спланированных международных клинических исследованиях [6, 7, 21].

Для изучения влияния терапии препаратом Ксеомин на двигательную функцию было проведено проспективное двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование 3-й фазы в параллельных группах (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement, TIM) [6]. Это позволило изучить эффективность и безопасность incobotulinumtoxinA у пациентов в возрасте от 2 до 17 лет ($n=311$) с ДЦП при спастичности мышц нижних конечностей в трех параллельных группах с применением разных общих доз (4 ЕД/кг массы тела, но не более 100 ЕД; 8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД; 16 ЕД/кг массы тела, но не более 400 ЕД) на протяжении двух циклов инъекций, выполненных в диапазоне от 12 до 36 нед. При двусторонних формах ДЦП общая доза распределялась поровну между правой и левой сторонами и вводилась как минимум в две мышцы, осуществляющие сгибание стопы и участвующие в формировании эквинусной установки стопы (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца). При односторонней форме ДЦП общая доза распределялась поровну между как минимум двумя мышцами, осуществляющими сгибание стопы и участвующими в формировании эквинусной установки стопы (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца) и мышцами — сгибателями коленного сустава (полусухожильная, полуперепончатая, двуглавая бедра, тонкая) или мышцами, приводящими бедро (тонкая; длинная, короткая, большая приводящие). Было продемонстрировано значимое уменьшение мышечного тонуса, оцениваемого по Шкале Эшворта, через 4 нед после выполнения инъекций incobotulinumtoxinA в каждой из групп пациентов, получавших разную общую дозу препарата, как после первого инъекционного цикла, так и после второго [6]. Значимое улучшение также было выявлено по Шкале общего впечатления об изменениях спастичности сгибателей стопы. Дополнительная оценка по 66-пунктовой шкале измерения глобальных моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM-66) показала, что двигательная функция пациентов улучшилась во всех трех группах лечения с конца первого инъекционного цикла до окончания исследования: зарегистрировано увеличение балла по GMFM-66 в среднем с $1,8 \pm 2,8$; $1,2 \pm 3,5$ и $1,4 \pm 3,1$ до $3,1 \pm 3,4$; $3,3 \pm 4,5$ и $2,8 \pm 4,1$ среди тех, кто получил incobotulinumtoxinA в общей дозе 4, 8 или 16 ЕД/кг массы тела (максимум 100, 300 или 400 ЕД) соответственно. Также был отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости во всех группах исследования с применением разных общих доз incobotulinumtoxinA на протяжении двух циклов инъекций — отсутствие новых или непредвиденных проблем, связанных с безопасностью; не выявлено ни одного серьезного НЯ, связанного с лечением; только у одного пациента развитие НЯ привело к выведению из исследования; не отмечено случаев вторичного отсутствия ответа из-за образования нейтрализующих антител.

Для изучения влияния терапии препаратом Ксеомин на долгосрочную безопасность и двигательную функцию было проведено проспективное, открытое, многоцентровое исследование 3-й фазы (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label, TIMO) [7]. Это позволило изучить

долгосрочную безопасность и эффективность incobotulinumtoxinA у пациентов (n=370) в возрасте от 2 до 17 лет с ДЦП при спастичности мышц нижних и верхних конечностей с применением разных общих доз (8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД при эквинусной установке стопы при дву- и односторонней формах; при приводящей установке бедра или сгибательной установке коленного сустава при односторонней форме; 4 ЕД/кг массы тела, но не более 100 ЕД при спастичности мышц верхней конечности; максимальная доза 500 ЕД применялась только у пациентов с GMFCS I–III) на протяжении четырех повторных циклов инъекций, выполненных в диапазоне от 12 до 16 нед. Часть пациентов из исследования TIM продолжили получать лечение incobotulinumtoxinA в исследовании TIMO, что позволило анализировать результаты шести повторных циклов инъекций. Было показано значимое стойкое уменьшение мышечного тонуса, оцениваемое по шкале Эшворта, и улучшение по Шкале общего впечатления об изменениях спастичности сгибателей стопы после всех четырех циклов инъекций [7]. Также было выявлено уменьшение спастичности других мышц нижних и верхних конечностей при оценке по Шкале Эшворта и Шкале общего впечатления об изменениях. При оценке результатов шести повторных циклов инъекций было отмечено, что каждая повторная инъекция incobotulinumtoxinA приводит к еще большему снижению мышечного тонуса. Это особенно наглядно продемонстрировано для мышц – сгибателей стопы и мышц, приводящих бедро. Дополнительная оценка с применением GMFM-66 показала улучшение по сравнению с фоновым показателем: $53,9 \pm 18,9$ (на $1,5 \pm 3,2$; $2,6 \pm 4,0$ и $3,8 \pm 5,1$ балла в начале второго, третьего и четвертого инъекционного цикла соответственно и на $4,8 \pm 5,9$ балла при завершающем визите), что указывает на увеличение двигательных функций у детей при долгосрочном применении incobotulinumtoxinA при ДЦП. Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и переносимости на протяжении четырех циклов инъекций. Ни у одного пациента, у которых ранее не применяли препараты БТА, не было выявлено нейтрализующих антител после лечения incobotulinumtoxinA, и ни у одного пациента не было вторичного отсутствия эффекта лечения из-за нейтрализующих антител.

Оценка эффективности и безопасности incobotulinumtoxinA для лечения спастичности мышц верхней конечности у детей с ДЦП была проведена в специально спланированном клиническом исследовании XARA (IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy), которое включало двойную слепую фазу (один инъекционный цикл) в трех параллельных группах с применением разных общих доз (2 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 50 ЕД – суммарно 4 ЕД/кг массы тела или 100 ЕД для обеих рук; 6 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 150 ЕД – суммарно 12 ЕД/кг массы тела или 300 ЕД для обеих рук; 8 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 200 ЕД – суммарно 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД для обеих рук) [21]. Пациенты также могли пройти лечение спастичности нижней конечности при наличии клинической необходимости в разных дозах в зависимости от терапевтической группы – 1 ЕД/кг массы тела или 25 ЕД; 3 ЕД/кг массы тела или 75 ЕД; 4 ЕД/кг массы тела или 100 ЕД соответственно. После двойной слепой фазы пациенты продолжали лечение в открытой фазе, кото-

рая включала еще три инъекционных цикла в общей дозе 8 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 200 ЕД – суммарно 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД для обеих рук. Максимальная общая доза с учетом инъекций в мышцы нижних конечностей не превышала 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД и применялась только у пациентов с GMFCS I–III. Было обнаружено, что у пациентов всех групп лечения достигнуто клинически значимое снижение мышечного тонуса. Изменения были более значительными в группе введения высокой дозы incobotulinumtoxinA, чем в группе введения низкой дозы ($p=0,0099$). Все группы лечения достигли клинически значимого улучшения по Шкале общего впечатления об изменениях спастичности. В открытой фазе значимое снижение мышечного тонуса было последовательным и устойчивым на протяжении всех трех повторных циклов инъекций. По некоторым паттернам спастичности (сгибание в локтевом суставе, сгибание в лучезапястном суставе, большой палец в ладони) было обнаружено, что каждая повторная инъекция incobotulinumtoxinA приводит к еще большему снижению мышечного тонуса при оценке по Шкале Эшворта по сравнению с результатами в группе введения высокой дозы (8 ЕД/кг) в двойной слепой фазе. Был отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости при одностороннем и двустороннем лечении с суммарной дозой до 20 ЕД/кг массы тела (500 ЕД). Ни у одного из пациентов, не получавших до исследования XARA лечения другими БТА, нейтрализующие антитела не были выявлены. Также ни у одного из пациентов не наблюдалось снижения эффективности лечения и развития вторичной резистентности к лечению incobotulinumtoxinA.

Все представленные выше данные показывают высокую эффективность и самый благоприятный профиль безопасности препарата Ксеомин (отсутствие вторичной резистентности; ни у одного из пациентов, у которых ранее не использовались препараты БТА, не было выявлено нейтрализующих антител после лечения incobotulinumtoxinA) при лечении спастичности и избыточного мышечного тонуса как нижних, так и верхних конечностей у пациентов с ДЦП.

Эффективность и безопасность incobotulinumtoxinA для лечения сиалореи у пациентов с ДЦП

В 2021 г. в Российской Федерации для препарата Ксеомин было зарегистрировано новое показание – «хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет». Это было сделано на основании результатов проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах с открытым периодом продления (Sialorrhea Pediatric Xeomin Investigation, SIPEXI) [14]. У большинства пациентов, включенных в это исследование, причиной сиалореи был ДЦП. Основную группу составляли дети в возрасте от 6 до 17 лет. Исследование было разделено на две части – основной период, включающий скрининг и двойную слепую фазу (первая инъекция), и открытый период (еще три повторные инъекции). После включения в исследование и рандомизации треть пациентов (72 ребенка) получали инъекции плацебо, а две трети (148 детей) – incobotulinumtoxinA. Инъекции выполнялись в околоушную и подчелюстную слюнные железы с двух сторон под ультразвуковым контролем в общей дозе, рассчитанной в зависимости от массы тела ребенка, но не

более 75 ЕД на процедуру. Результаты двойной слепой фазы показали значимое уменьшение выделения слюны в группе, получавшей инъекции incobotulinumtoxinA, по сравнению с группой плацебо, через 4, 8, 12 и 16 нед после введения. Оценка проводилась по количественной методике определения скорости нестимулированного слюноотделения. Сходные изменения были получены при анализе Шкалы общего впечатления от изменений. Результаты открытого периода исследования были еще более разительными: каждое последующее введение incobotulinumtoxinA сопровождалось большими изменениями как при оценке скорости нестимулированного слюноотделения, так и по шкале общего впечатления от изменений. Это позволило авторам исследования сделать вывод, что применение повторных инъекций может быть оправданно для достижения долгосрочного улучшения при сиалорее у детей. Профиль безопасности incobotulinumtoxinA был благоприятным — низкая частота НЯ в целом, ни в одном случае не было отмечено серьезного НЯ, связанного с терапией. Также отсутствовали значительные различия в частоте возникновения НЯ между группой плацебо и группой, получавшей incobotulinumtoxinA.

Проблема коррекции избыточного слюнотечения (хронической сиалореи) при ДЦП является достаточно актуальной, так как, по мнению разных авторов, это состояние отмечается в 10–38% случаев и имеет серьезные медицинские осложнения, несет психосоциальное бремя для пациентов и членов их семей, что оказывает существенное негативное влияние на качество жизни. Несмотря на разнообразие терапевтических подходов (пероральные медикаментозные препараты, специальные пластыри на слизистую оболочку полости рта, оральные моторные упражнения и оральная сенсомоторная терапия, поведенческая терапия, хирургическое лечение), оптимального решения пока нет. С появлением ботулинотерапии острота проблемы хронической сиалореи при ДЦП может быть значительно снижена [22].

Обзор результатов российского ретроспективного исследования по лечению спастичности и сиалореи при ДЦП

Использование одного препарата БТА для коррекции двух тяжелых патологических состояний (спастичности и сиалореи) при спастических формах ДЦП в одну инъекционную сессию является разумным и многообещающим подходом. Однако в настоящее время отсутствуют рекомендации, которые могли бы четко регламентировать терапевтическую тактику врачей при проведении ботулинотерапии для одновременного лечения спастичности и сиалореи. В прошлом году в России были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования, посвященного применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи при ДЦП в условиях реальной клинической практики [23]. Выбор incobotulinumtoxinA как препарата БТА был логичным, поскольку только у него в инструкции по применению имеются официальные показания для лечения спастичности и сиалореи в детском возрасте. Большое число включенных в ретроспективный анализ пациентов позволило:

- 1) рассчитать средние общие дозы incobotulinumtoxinA, используемые для лечения детей со спастическими формами ДЦП;
- 2) рассчитать средние общие дозы incobotulinumtoxinA, используемые для лечения сиалореи у детей с ДЦП;

- 3) рассчитать средние общие дозы incobotulinumtoxinA, используемые при одновременном лечении спастичности и сиалореи при ДЦП;
- 4) определить частоту проведения инъекций incobotulinumtoxinA в наиболее распространенные мышцы-мишени нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП;
- 5) рассчитать средние дозы (ЕД и ЕД/кг массы тела) incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней нижних конечностей.

Согласованные рекомендации по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи у пациентов с ДЦП

Используя результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования применения incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи при ДЦП, данные недавно опубликованных международных клинических исследований и собственный клинический опыт, мы создали согласованные рекомендации по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи у пациентов с ДЦП. Эти рекомендации включают:

- практические рекомендации по расчету общей дозы incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП;
- практические рекомендации по расчету дозы incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей при проведении инъекций для лечения спастичности при ДЦП;
- практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для лечения сиалореи у детей;
- практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для одновременного лечения спастичности и сиалореи при ДЦП.

Практические рекомендации по расчету общей дозы incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП

Общая доза incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП зависит от числа потенциальных мышц-мишеней и дозы для каждой мышцы. У ребенка с массой тела до 25 кг предпочтительно рассчитывать дозы из расчета на 1 кг массы тела, а при массе тела ребенка более 25 кг — с учетом максимально рекомендованных доз для определенной мышцы или группы мышц, формирующих определенный паттерн. Например, при спастической диплегии при необходимости проведения инъекций только в икроножные мышцы с двух сторон общая доза на процедуру будет равна сумме доз для каждой из икроножных мышц. При многоуровневой спастичности общая доза будет значительно выше и также будет равна сумме доз для каждой мышцы-мишени, включенной в протокол инъекций, но максимальная общая доза на процедуру в этих случаях не должна превышать 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД. Для пациентов с GMFCS IV–V с факторами риска развития серьезных НЯ (тяжелая дисфагия, аспирационный синдром в анамнезе, дыхательные нарушения) максимальная общая доза incobotulinumtoxinA не должна быть выше 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД. При необходимости проведения

многоуровневых инъекций в мышцы нижних и верхних конечностей важно определять приоритеты ботулинотерапии, учитывая общую концепцию реабилитации ребенка и конкретные ближайшие цели лечения, но все равно общая доза на процедуру не должна превышать 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД, что обеспечит оптимальный профиль безопасности.

Практические рекомендации по расчету дозы incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей при проведении инъекций для лечения спастичности при ДЦП

В связи с тем, что в инструкции по применению препарата Ксеомин указаны рекомендованные дозы только для икроножных мышц, в дальнейшем в качестве основы для практических рекомендаций были использованы результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи при ДЦП [23]. После клинического обследования ребенка с ДЦП и определения паттерна осуществляется выбор мышц-мишеней для процедуры ботулинотерапии. Доза для конкретной мышцы-мишени может зависеть от нескольких факторов — возраста и массы тела ребенка, степени повышения мышечного тонуса и уровня спастичности, целей и приоритетов лечения, уровня по GMFCS, риска развития вторичных ортопедических осложнений и ряда других. В табл. 1 и 2 приведены дозы incobotulinumtoxinA (медиана, интерквартильный размах, минимальные и максимальные значения), которые могут служить основанием для выбора при проведении многоуровневой ботулинотерапии у детей со спастическими формами ДЦП. Дозы incobotulinumtoxinA специально были пересчитаны для этой публикации, так как интерквартильный размах содержит «центральные» 50% значений признака и дозы в диапазоне между 25-м и 75-м перцентилями наиболее часто использовались участниками российского ретроспективного многоцентрового исследования для эффективного лечения спастичности при ДЦП. Табл. 1 удобнее пользоваться при лечении детей с массой тела <25 кг, так как в ней дозы указаны из расчета на 1 кг/массы тела. При массе тела ребенка >25 кг предпочтительно использовать табл. 2, в которой дозы incobotulinumtoxinA для конкретной мышцы представлены в ЕД. Оправданно применение повторных циклов инъекций incobotulinumtoxinA (по крайней мере шести), что позволит

получить долгосрочное улучшение и адекватный контроль при спастичности нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП.

Практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для лечения сиалореи у детей

Если у ребенка отмечается хроническая сиалорея, то вне зависимости от ее причины возможно применение ботулинотерапии для коррекции избыточного слюноотделения. Для этого выполняют инъекции incobotulinumtoxinA в околоушную и подчелюстную слюнные железы с двух сторон.

Таблица 1.

Дозы (ЕД/кг массы тела) incobotulinumtoxinA для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, используемые у пациентов со спастическими формами ДЦП

Table 1.

IncobotulinumtoxinA doses (U/kg body weight) for target muscles of the lower and upper extremities, used for injections in patients with spastic CP

Мышцы	n	Медиана	25-й; 75-й перцентили	Min–max
Ноги				
Икроножная (<i>gastrocnemius</i>)	214	4,9	3,1; 7,0	0,6–11,4
Полусухожильная/полуперепончатая (<i>semitendinosus/semimembranosus</i>)	180	3,4	2,5; 4,4	0,6–9,0
Тонкая (<i>gracilis</i>)	167	2,9	2,1; 3,4	0,5–6,7
Длинная/большая/короткая приводящие (<i>adductor longus/magnus/brevis</i>)	166	3,1	2,6; 4,0	0,5–8,8
Прямая мышца бедра (<i>rectus femoris</i>)	66	2,2	1,9; 3,2	0,7–5,0
Камбаловидная (<i>soleus</i>)	44	1,5	1,1; 1,9	0,4–3,2
Подвздошно-поясничная (<i>iliopsoas</i>)	42	2,9	2,2; 3,7	1,0–5,4
Задняя большеберцовая (<i>tibialis posterior</i>)	24	1,7	1,1; 2,6	0,7–4,2
Руки				
Круглый пронатор (<i>pronator teres</i>)	189	1,2	0,9; 1,7	0,2–3,8
Двуглавая мышца плеча (<i>biceps brachii</i>)	112	1,4	1,0; 2,2	0,2–4,4
Приводящая I палец кисти (<i>adductor pollicis</i>)	100	0,5	0,4; 0,8	0,1–1,6
Плечевая (<i>brachialis</i>)	98	1,4	1,0; 2,2	0,2–4,2
Плечелучевая (<i>brachioradialis</i>)	66	0,9	0,6; 1,6	0,2–2,8
Лучевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi radialis</i>)	35	0,7	0,5; 0,9	0,4–1,7
Трехглавая мышца плеча (<i>triceps brachii</i>)	27	1,9	1,4; 2,4	0,7–3,0
Поверхностный сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum sublimis</i>)	26	1,0	0,6; 1,6	0,3–2,7
Большая грудная (<i>pectoralis major</i>)	24	1,0	0,8; 1,4	0,5–3,2
Локтевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi ulnaris</i>)	12	0,5	0,4; 0,8	0,2–1,4
Глубокий сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum profundus</i>)	11	0,5	0,4; 0,7	0,3–0,7
Большая круглая (<i>teres major</i>)	10	0,7	0,6; 1,0	0,4–3,8

При этом соотношение препарата, введенного в околоушную и подчелюстную железы с обеих сторон, должно составлять 3:2. Все инъекции в слюнные железы необходимо проводить под ультразвуковым контролем. Восстановление препарата осуществляют путем введения во флакон изотонического раствора хлорида натрия (0,9% раствора). Для лечения сиалореи рекомендовано использовать раствор в концентрации 2,5 ЕД/0,1 мл. Для получения такого раствора во флакон, содержащий 100 ЕД, вводят 4,0 мл изотонического раствора хлорида натрия, а во флакон, содержащий 50 ЕД, — 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия. Дозы incobotulinumtoxinA при хронической сиалореи для инъекций

в слюнные железы определяются в зависимости от массы тела ребенка (табл. 3). Детям с массой тела ≥ 30 кг вводится одинаковая суммарная доза на четыре слюнные железы (околоушную и подчелюстную с двух сторон) — 75 ЕД. Детям с массой тела < 12 кг введение incobotulinumtoxinA для лечения хронической сиалореи не рекомендуется. Представленные дозы incobotulinumtoxinA показали высокую эффективность и безопасность по результатам проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах с открытым периодом продления SIPEXI [14], поэтому рекомендуется именно этот протокол. Оправданно проведение курса из как мини-

мум четырех повторных циклов инъекций, что позволит получить долгосрочное улучшение и адекватный контроль хронической сиалореи у детей.

Таблица 2. Дозы (ЕД) incobotulinumtoxinA для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, используемые у пациентов со спастическими формами ДЦП

Table 2. IncobotulinumtoxinA doses (U) for target muscles of the lower and upper extremities, used for injections in patients with spastic CP

Мышцы	n	Медиана	25-й; 75-й перцентили	Min–max
Ноги				
Икроножная (<i>gastrocnemius</i>)	214	72,5	50,0; 100,0	15–250
Полусухожильная/полуперепончатая (<i>semitendinosus/semimembranosus</i>)	180	50,0	40,0; 70,0	10–220
Тонкая (<i>gracilis</i>)	167	40,0	30,0; 50,0	5–100
Длинная/большая/короткая приводящие (<i>adductor longus/magnus/brevis</i>)	166	50,0	30,0; 60,0	15–200
Прямая мышца бедра (<i>rectus femoris</i>)	66	37,5	20,0; 60,0	10–80
Камбаловидная (<i>soleus</i>)	44	25,0	20,0; 40,0	10–80
Подвздошно-поясничная (<i>iliopsoas</i>)	42	40,0	30,0; 50,0	10–80
Задняя большеберцовая (<i>tibialis posterior</i>)	24	40,0	30,0; 50,0	10–60
Руки				
Круглый пронатор (<i>pronator teres</i>)	189	20,0	15,0; 30,0	5–100
Двуглавая мышца плеча (<i>biceps brachii</i>)	112	25,0	20,0; 40,0	5–120
Приводящая I палец кисти (<i>adductor pollicis</i>)	100	10,0	5,0; 10,0	5–25
Плечевая (<i>brachialis</i>)	98	21,25	20,0; 30,0	5–60
Плечелучевая (<i>brachioradialis</i>)	66	17,5	10,0; 30,0	5–40
Лучевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi radialis</i>)	35	10,0	10,0; 20,0	5–40
Трехглавая мышца плеча (<i>triceps brachii</i>)	27	20,0	15,0; 30,0	10–40
Поверхностный сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum sublimis</i>)	26	15,0	10,0; 20,0	5–30
Большая грудная (<i>pectoralis major</i>)	24	20,0	12,5; 22,5	10–40
Локтевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi ulnaris</i>)	12	15,0	7,5; 25,0	5–30
Глубокий сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum profundus</i>)	11	10,0	10,0; 15,0	5–20
Большая круглая (<i>teres major</i>)	10	15,0	15,0; 25,0	10–50

Практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для одновременного лечения спастичности и сиалореи при ДЦП

Максимальная общая доза на процедуру инъекций incobotulinumtoxinA при одновременном лечении спастичности и сиалореи при ДЦП не должна превышать 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД. Для пациентов с GMFCS IV–V с факторами риска развития серьезных НЯ (тяжелая дисфагия, аспирационный синдром в анамнезе, дыхательные нарушения) максимальная общая доза incobotulinumtoxinA не должна быть выше 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД. Доля препарата, необходимого для лечения сиалореи, из общей дозы на процедуру рассчитывается в зависимости от массы тела ребенка (см. табл. 3) и никогда не превышает 75 ЕД. Например, для ребенка с ДЦП, спастической диплегией, GMFCS III, массой тела 30 кг максимальная общая доза incobotulinumtoxinA для проведения многоуровневого антиспастического лечения и коррекции сиалореи будет составлять 500 ЕД. Из них 75 ЕД необходимо ввести в слюнные железы, а 425 ЕД использовать для лечения спастичности. При этом для лечения хронической сиалореи необходимо использовать раствор в концентрации 2,5 ЕД / 0,1 мл, а для лечения спастичности обычно применяют раствор в концентрации 5 ЕД / 0,1 мл. Лечение спастичности и сиалореи в одну инъекционную процедуру позволяет сократить интервалы между повторными инъекционными циклами, а также демонстрирует хороший профиль эффективности и безопасности incobotulinumtoxinA с позиции долгосрочного применения.

Таблица 3. Дозы *incobotulinumtoxinA* для инъекций в слюнные железы при хронической сialorrhea
Table 3. *IncobotulinumtoxinA* doses for injection into the salivary glands in chronic sialorrhea

Масса тела, кг	Околоушная слюнная железа		Подчелюстная слюнная железа		Суммарная доза (слюнные железы с двух сторон)
	суммарная доза на одну железу, ЕД	объем раствора, мл	суммарная доза на одну железу, ЕД	объем раствора, мл	
≥12, но <15	6	0,24	4	0,16	20
≥15, но <19	9	0,36	6	0,24	30
≥19, но <23	12	0,48	8	0,32	40
≥23, но <27	15	0,60	10	0,40	50
≥27, но <30	18	0,72	12	0,48	60
≥30	22,5	0,90	15	0,60	75

Перспективы применения *incobotulinumtoxinA* при ДЦП

В последнее время большое число исследований посвящено развитию болевого синдрома у пациентов с ДЦП в связи с длительно существующей спастичностью. Показано, что применение препаратов БТА может быть эффективным в лечении боли при ДЦП [24]. В недавно опубликованных исследованиях было показано, что *incobotulinumtoxinA* может уменьшать боль, связанную со спастичностью как в верхних, так и в нижних конечностях у пациентов с ДЦП [21]. В будущем целесообразно проведение специальных исследований по оценке противоболевого эффекта препаратов БТА, в том числе *incobotulinumtoxinA*, при спастических формах ДЦП.

В системном обзоре I. Novak и соавт. [4] представлены результаты, показывающие, что препараты БТА эффективны при лечении дистонии при ДЦП. Имеются публикации о применении *incobotulinumtoxinA* для лечения различных дистонических расстройств у детей [25]. Необходимо проведение более масштабных исследований эффективности

и безопасности *incobotulinumtoxinA* при вторичных дистонических нарушениях при ДЦП и других формах первичных и вторичных дистоний.

Заключение

В статье приведено согласованное мнение российских специалистов, работающих с пациентами с ДЦП и применяющих в своей практике *incobotulinumtoxinA* (препарат Ксеомин) для лечения спастичности и сialorrhea. В основу данного консенсуса легли результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования по применению *incobotulinumtoxinA* для лечения спастичности и сialorrhea при ДЦП, данные недавно опубликованных международных клинических исследований и собственный клинический опыт.

Подробно представлены практические рекомендации по расчету общей дозы *incobotulinumtoxinA* на процедуру для лечения спастичности при ДЦП, по расчету дозы *incobotulinumtoxinA* для наиболее распространенных мышечно-мишеней нижних и верхних конечностей при процедуре инъекций для лечения спастичности при ДЦП, по разведению и расчету доз *incobotulinumtoxinA* для лечения сialorrhea у детей, по разведению и расчету доз *incobotulinumtoxinA* для одновременного лечения спастичности и сialorrhea при ДЦП. При необходимости лечения спастичности и сialorrhea оптимально использовать именно препарат *incobotulinumtoxinA*, что позволяет сократить интервалы между повторными инъекционными циклами, а также демонстрирует хороший профиль эффективности и безопасности с позиции долгосрочного применения. При планировании проведения инъекций в мышцы-мишени по off-label показаниям необходимо решение врачебной комиссии и подписание информированного согласия родителем или законным представителем пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jun 12;16:1505-1518. doi: 10.2147/NDT.S235165
- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 7;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Jan;14(1):45-66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005. Epub 2009 Nov 14.
- Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
- Delgado MR, Bonikowski M, Carranza J, et al. Safety and efficacy of repeat open-label abobotulinumtoxinA treatment in pediatric cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2017 Nov;32(13):1058-64. doi: 10.1177/0883073817729918. Epub 2017 Sep 15.
- Heinen F, Kanovsky P, Schroeder AS, et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *J Pediatr Rehabil Med*. 2021;14(2):183-97. doi: 10.3233/PRM-210040
- Kanovsky P, Heinen F, Schroeder AS, et al. Safety and efficacy of repeat long-term incobotulinumtoxinA treatment for lower limb or combined upper/lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2021 Dec 21. doi: 10.3233/PRM-210041. Epub ahead of print.
- Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015 May 11;7(5):1629-48. doi: 10.3390/toxins7051629
- Куренков АЛ, Клочкова ОА, Кузнецова ЛМ и др. Многоуровневая ботулинотерапия при спастических формах детского церебрального паралича с тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS IV–V). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):57-66. doi: 10.17116/jnevro202012012157 [Kurenkov AL, Klochkova OA, Kuzenkova LM, et al. Multilevel botulinum toxin treatment in severe spastic forms of cerebral palsy (GMFCS IV–V). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):57-66. doi: 10.17116/jnevro202012012157 (In Russ.)].
- Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Jan;88(1):161-70. doi: 10.2106/JBJS.C.01497

11. Кенис ВМ. Ортопедическое лечение деформаций стоп у детей с церебральным параличом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2014. 45 с.
[Kenis VM. *Ortopedicheskoye lecheniye deformatsiy stop u detey s tserebral'nyim paralichom: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk* [Orthopedic treatment of foot deformities in children with cerebral palsy: Abstract of the thesis. diss. ... doc. med. sci]. St. Petersburg; 2014. 45 p. (In Russ.)].
12. Змановская ВА, Левитина ЕВ, Попков ДА и др. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(7):33-6.
[Zmanovskaya VA, Levitina EV, Popkov DA, et al. Botulinumtoxin type A (dysport) in the complex rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(7):33-6 (In Russ.)].
13. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 2;3(3):CD006499. doi: 10.1002/14651858.CD006499.pub4
14. Berweck S, Bonikowski M, Kim H, et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021 Aug 2;97(14):e1425-e1436. doi: 10.1212/WNL.00000000000012573. Online ahead of print.
15. Jost WH, Steffen A, Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxinA in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Expert Rev Neurother*. 2021 Oct;21(10):1059-68. doi: 10.1080/14737175.2021.1979959. Epub 2021 Oct 4.
16. Love SC, Novak I, Kentish M, et al.; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, inter-

- vention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:9-37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x
17. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders. London: Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012. 298 p.
18. Куренков АЛ, Клочкова ОА, Бурсагова БИ и др. Эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А при лечении детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;117(11):44-51.
[Kurenkov AL, Klochkova OA, Kuzenkova LM, et al. Efficacy and safety of botulinumtoxin type A (IncobotulinumtoxinA) in treatment of cerebral palsy patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):33-6 (In Russ.)].
19. Carraro E, Trevisi E, Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin®] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):532-7.
20. Leon-Valenzuela A, Palacios JS, Del Pino Algarrada R. IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy — a retrospective case series focusing on dosing and tolerability. *BMC Neurol*. 2020 Apr 8;20(1):126. doi: 10.1186/s12883-020-01702-7
21. Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. IncobotulinumtoxinA efficacy/safety in upper-limb spasticity in pediatric cerebral palsy: randomized controlled trial. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014. Epub 2021 May 21.
22. Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Черников ВВ и др. Применение IncobotulinumtoxinA для лечения сialорреи у пациентов с детским церебральным параличом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):52-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-52-59

23. Куренков АЛ, Агранович ОВ, Кузенкова ЛМ и др. Выбор дозы препарата IncobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сialорреи при детском церебральном параличе: результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2021;2(4):189-202. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-4-189-202
24. Almina S, Karile Y, Audrone P, Indre B. Analgesic effect of botulinum toxin in children with cerebral palsy: A systematic review. *Toxicol*. 2021 Aug;199:60-67. doi: 10.1016/j.toxicol.2021.05.012. Epub 2021 Jun 1.
25. Хачатрян ЛГ, Лялина АА, Зотова НС и др. Эффективность применения препарата ботулинического токсина типа А в лечении мышечной дистонии у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(3):58-67. doi: 10.20953/1817-7646-2019-3-58-67
26. Khachatryan LG, Lyalina AA, Zotova NS, et al. Efficacy botulinum toxin type A in children with muscular dystonia. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2019;14(3):58-67. doi: 10.20953/1817-7646-2019-3-58-67 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.02.2022/18.03.2022/21.03.2022

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.

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
Черников В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>
Агранович О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>
Хачатрян Л.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>
Кенис В.М. <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
Жеребцова В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8925-4554>
Саржина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5508-7487>
Одинаева Н.Д. <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>
Артемченко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
Попова Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-1150-9289>
Морошек Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2875-8086>
Табе Е.Э. <https://orcid.org/0000-0003-2375-844X>

Нежелская А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8032-6665>
Максименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4898-3785>
Ахадова Л.Я. <https://orcid.org/0000-0001-7607-5525>
Индерейкин М.В. <https://orcid.org/0000-0001-9260-4036>
Дуйбанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6147-6737>
Тихонова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-1910-2168>
Сапоговский А.В. <https://orcid.org/0000-0002-5762-4477>
Гаджиалиева З.М. <https://orcid.org/0000-0001-6843-2393>
Григорьева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>
Перминов В.С. <https://orcid.org/0000-0001-5393-1851>
Федонюк И.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>
Колпакчи Л.М. <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>
Курсакова А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8900-9508>
Цурина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3737-7285>