

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

# НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

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. Волець (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Назавь)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фоякин (Москва)

## 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 (Evpatoriya)

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

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

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

Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

## ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

## 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 включен  
в реферативную базу  
**Scopus (Q3)**

2022, том 14, №

3

Предпечатная подготовка:  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.  
2022;14(3):1–100.

Подписано в печать 18.06.2022.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

**Л Е К Ц И Я**

*Парфенов В.А., Кулеш А.А.*

**Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию . . . . . 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**

*Гусев В.В., Ковтун О.П., Львова О.А., Партылова Е.А., Сергеев А.П.,  
Сергеева М.В., Янчук И.Т., Добразова Д.А., Суворков П.А., Шамалов Н.А.*

**Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода  
ишемического инсульта у пациентов молодого возраста . . . . . 12**

*Нодель М.Р., Салоухина Н.И., Толмачева В.А.*

**Влияние не двигательных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией . . . . . 19**

*Насонова Т.И., Парфенова Е.В.*

**Сопутствующие расстройства и терапия при хронической неспецифической боли  
в нижней части спины и фибромиалгии . . . . . 26**

*Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Суворцева А.К.*

**Уровень социальной адаптации и его связь с основными клинико-динамическими  
и психологическими характеристиками при коморбидности  
аффективных расстройств и алкогольной зависимости . . . . . 32**

*Камчатнов П.Р., Баранцевич Е.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А., Абусуева Б.А.*

**Эффективность применения ипидакрина у пациентов с диабетической полиневропатией . . . . . 38**

*Мхитарян Э.А., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В.,  
Коберская Н.Н., Селезнева Е.В., Овчарова Л.Н.*

**Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими  
и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет:  
данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ . . . . . 44**

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

*Коберская Н.Н.*

**Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера . . . . . 54**

*Валиева Л.У., Панкратов А.С., Орлова О.Р.*

**Гемимастикаторный спазм: возможности лечения инъекциями ботулинического нейротоксина типа А  
(клинический случай) . . . . . 62**

**О Б З О Р Ы**

*Петелин Д.С., Истомина Н.С., Цапко Д.С., Магомедов А.А.,  
Безруков В.Е., Кочергина М.С., Гамирова А.Н., Волель Б.А.*

**Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли . . . . . 68**

*Захаров В.В., Локшина А.Б., Вахнина Н.В.*

**Комбинированная терапия болезни Альцгеймера . . . . . 74**

*Максимова М.Ю., Айрапетова А.С.*

**Возможности антитромбоцитарной терапии при некардиоэмболическом ишемическом инсульте . . . . . 81**

*Шишкова В.Н.*

**Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью:  
перспективы выявления и коррекции . . . . . 87**

*Остроумова О.Д., Остроумова Т.М.*

**Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта  
у пациентов с фибрилляцией предсердий . . . . . 94**

# C O N T E N T S

## LECTURE

*Parfenov V.A., Kulesh A.A.*

Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection .....	4
---	---

## ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Gusev V.V., Kovtun O.P., Lvova O.A., Partylova E.A., Sergeev A.P.,*

*Sergeeva M.V., Yanchuk I.T., Dobrazova D.A., Suvorkov P.A., Shamalov N.A.*

Anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke in young patients .....	12
---	----

*Nodel M.R., Salouhina N.I., Tolmacheva V.A.*

The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia .....	19
--	----

*Nasonova T.I., Parfenova E.V.*

Comorbidities and therapy for chronic non-specific low back pain and fibromyalgia .....	26
---	----

*Roshchina O.V., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Surovtseva A.K.*

Social adaptation level and its relationship with the main clinico-dynamic and psychological characteristics in the comorbidity of affective disorders and alcohol dependence .....	32
---	----

*Kamchatnov P.R., Barantsevich E.R., Chugunov A.V., Kabanov A.A., Abusueva B.A.*

The efficacy ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy .....	38
--	----

*Mkhitaryan E.A., Vorobieva N.M., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V.,*

*Koberskaya N.N., Selezneva E.V., Ovcharova L.N.*

The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT .....	44
--	----

## CLINICAL OBSERVATIONS

*Koberskaya N.N.*

Neuropsychiatric disorders correction in Alzheimer's disease .....	54
--	----

*Valieva L.U., Pankratov A.S., Orlova O.R.*

Hemimasticatory spasm: possibilities of treatment with injections of botulinum neuroprotein type A (case report) .....	62
--	----

## REVIEWS

*Petelin D.S., Istomina N.S., Tsapko D.S., Magomedov A.A.,*

*Bezrukov V.E., Kochergina M.S., Gamirova A.N., Volel B.A.*

Approaches to psychotherapy for chronic musculoskeletal pain .....	68
--	----

*Zakharov V.V., Lokshina A.V., Vakhnina N.V.*

Combined therapy for Alzheimer's disease .....	74
--	----

*Maksimova M.Yu., Airapetova A.S.*

Possibilities of antiplatelet therapy in non-cardioembolic ischemic stroke .....	81
--	----

*Shishkova V.N.*

Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction .....	87
--	----

*Ostroumova O.D., Ostroumova T.M.*

Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation .....	94
---	----

# Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Парфенов В.А.<sup>1</sup>, Кулеш А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

В настоящее время за консультацией к неврологу обращаются пациенты, которые связывают свои жалобы и расстройства с перенесенным COVID-19. Следует учитывать опасные осложнения COVID-19, такие как инсульт, включая церебральный венозный тромбоз, аутоиммунный энцефалит и миелит, синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром Гийена–Барре. Значительно чаще в остром периоде COVID-19 встречаются расстройства сознания, нарушения обоняния и вкуса, головная боль и головокружение. Длительное сохранение жалоб и расстройств после перенесенного COVID-19 расценивается как постковидный синдром (ПКС). Неврологические жалобы и нарушения у пациента, перенесшего COVID-19, часто вызваны развитием или обострением со-четанного заболевания, включая первичную головную боль, скелетно-мышечную боль в шее и спине, различные вестибулярные нарушения, болезнь Альцгеймера, тревожные и депрессивные расстройства. К сожалению, в реальной клинической практике эти заболевания часто не диагностируются, пациенты наблюдаются с диагнозом ПКС, при этом не учитывается, что основа диагностики ПКС – исключение других заболеваний, которыми можно объяснить жалобы и расстройства у пациента, перенесшего COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; постковидный синдром; неврологические осложнения COVID-19.

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**Для ссылки:** Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11

## Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection

Parfenov V.A.<sup>1</sup>, Kulesh A.A.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm

<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

Currently, patients who attribute their complaints and disorders to the past COVID-19 are turning to a neurologist for a consultation. One should consider dangerous complications of COVID-19 such as stroke, including cerebral venous thrombosis, autoimmune encephalitis and myelitis, posterior reversible encephalopathy syndrome, Guillain–Barré syndrome. Disorders of consciousness, disorders of smell and taste, headache and dizziness are significantly more often present in the acute period of COVID-19. Long-term persistence of complaints and disorders after COVID-19 is regarded as post-COVID syndrome (PCS). Neurological complaints and disorders in a patient who has had COVID-19 are often caused by the development or exacerbation of a comorbid disease, including primary headache, musculoskeletal pain in the neck and back, various vestibular disorders, Alzheimer's disease, anxiety and depressive disorders. Unfortunately, in real clinical practice, these diseases are often not diagnosed, patients are observed with a diagnosis of PCS, and it is not taken into account that the basis for diagnosing PCS is the exclusion of other diseases that can explain complaints and disorders in a patient who has suffered from COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; post-COVID syndrome; neurological complications of COVID-19.

**Contact:** Vladimir Anatolyevich Parfenov; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**For reference:** Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11

После пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, за консультацией к неврологу все чаще обращаются пациенты, которые связывают свои жалобы и расстройства с перенесенным COVID-19. Длительное сохранение этих жалоб и расстройств расценивается как постковидный синдром (ПКС), или Long-COVID [1, 2]. Однако в данном вопросе остается много неясного, что заставляет с осторожностью

осваивать новую нозологию. Неопределенность касается механизмов влияния SARS-CoV-2 на центральную и периферическую нервную систему, способности вируса к персистенции, наличия у неврологических проявлений ПКС уникальных клинических черт, а также лечения и течения заболевания. Важно не упустить опасные осложнения COVID-19, такие как церебральный венозный тромбоз,

синдром Гийена—Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром задней обратимой энцефалопатии и прочие, описание которых достаточно полно представлено в отечественной литературе [3–6]. В рамках настоящей статьи мы постарались отразить современные представления о COVID-ассоциированных симптомах, построив изложение от наиболее опасных и специфичных осложнений к относительно доброкачественным и неспецифичным неврологическим проявлениям ПКС, а также сочетанным заболеваниями.

### Механизмы поражения центральной нервной системы

Механизмы поражения центральной нервной системы при инфекции SARS-CoV-2 включают: прямое инфекционное, через транснейрональный и опосредованный ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) пути, гипоксическое и иммуноопосредованное повреждение. В настоящее время не доказана, но и не опровергнута гипотеза, согласно которой нейротропные свойства вируса позволяют ему уклоняться от иммунного ответа и достигать латентности, что может определять способность вызывать как острые, так и отсроченные неврологические нарушения. Транснейрональный механизм повреждения мозга заключается в первичном проникновении вируса из полости носа через систему обонятельного нерва (ольфакторный эпителий — ольфакторная луковица) в первичную обонятельную кору с дальнейшим гипотетическим распространением по нейрональным кругам: ядра миндалины (эмоциональные нарушения), ядра гипоталамуса (нейроэндокринный контроль), гиппокамп (нарушения памяти), ядра таламуса (сенсорные и двигательные нарушения), лобная и островковая кора (когнитивные нарушения — КН) и ствол мозга (вегетативная дисфункция) [3, 7]. Взаимодействие вируса с АПФ-2-рецепторами может приводить к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, вследствие высокой плотности рецепторов в нейронах, к его персистенции с потенциальным отсроченным развитием демиелинизации и нейродегенерации [8, 9]. Следует отметить, что данные гипотетические эффекты пока не имеют экспериментального и клинического подтверждения. Основным доказательством возможности инвазии вируса в центральную нервную систему является развитие расстройства обоняния и/или вкуса с верификацией при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) таких феноменов, как обратимая гиперинтенсивность прямой извилины и обонятельных луковиц [10], накопление контрастного вещества и микрокровоизлияния в обонятельные луковицы [11], а также атрофия обонятельной луковицы через 3 мес аносмии [12]. С другой стороны, в настоящее время доказано отсутствие вируса и интратекального синтеза антител к нему в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [13].

### Острые специфические неврологические осложнения

Наиболее грозные неврологические проявления инфекции SARS-CoV-2, описанные еще в начале пандемии, включают: энцефалит, миелит, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена—Барре и инсульт. Их развитие приходится, как правило, на первые 2 нед после появ-

ления системных или респираторных симптомов заболевания [3–6, 14].

**COVID-ассоциированный инсульт.** В метаанализе данных 31 634 пациентов с COVID-19 показано, что риск ишемического инсульта при инфекции повышается в 2,4 раза [15]. Другой метаанализ ( $n = 26\ 691$ ) демонстрирует частоту ишемического инсульта, равную 2%, с долей криптогенного инсульта 35% [16]. Средний интервал между дебютом заболевания и развитием инсульта составляет 10 дней. Инсульт на фоне COVID-19 характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью [17, 18]. Выделяют три основных механизма развития COVID-ассоциированного инсульта: COVID-ассоциированная коагулопатия (может обусловить парадоксальную эмболию), васкулит и кардиомиопатия [19–21]. Внутримозговое кровоизлияние при COVID-19 развивается значительно реже, и доказать его связь с инфекцией крайне трудно.

**Церебральный венозный тромбоз.** Представляет собой редкое осложнение COVID-19, в наиболее крупный систематический обзор включено всего 57 случаев (0,08%). Занимает 4,2% в структуре острых цереброваскулярных событий при COVID-19. У 9 из 10 пациентов церебральный венозный тромбоз развивается в среднем через 13 дней после появления респираторных симптомов. У 67% пациентов имеется множественная локализация тромбоза, в 37% случаев поражается глубокая венозная система. Паренхиматозное кровоизлияние выявляется у 42% пациентов, госпитальная летальность достигает 40% [22].

**Аутоиммунное поражение головного и спинного мозга.** Аутоиммунный энцефалит, развивающийся по механизму молекулярной мимикрии, является редким паранеопластическим осложнением COVID-19. В 2022 г. опубликован анализ 24 случаев заболевания у взрослых. Развитие энцефалита не зависит от тяжести инфекционного процесса и даже может быть первым клиническим проявлением. Выявленные при аутоиммунном энцефалите антитела включают: анти-NMDA (наиболее часто), анти-CASPR2, анти-MOG, анти-GAD и др. Наиболее часто развивается лимбический энцефалит, реже — церебеллит и стволовой энцефалит. На фоне иммунотерапии (глюкокортикоиды — ГК, внутривенный иммуноглобулин — ВВИГ) у 67% пациентов наблюдается полное или почти полное восстановление [23].

Также имеются описания случаев развития на фоне инфекции SARS-CoV-2 *острого рассеянного энцефаломиелита*, который чаще возникает у детей, обычно имеет монофазное течение, вызывает мультифокальное поражение полушарий, ствола головного мозга и спинного мозга (с вовлечением серого и белого вещества) и проявляется полиморфной очаговой неврологической симптоматикой в сочетании с энцефалопатией. Наиболее тяжелым вариантом энцефаломиелита является острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит. В сравнении с заболеванием до пандемии SARS-CoV-2, описанные в настоящее время случаи характеризуются более старшим возрастом пациентов (в среднем 53–55 лет), коротким интервалом между инфицированием и появлением неврологических симптомов (1–2 нед), а также большей инвалидизацией и летальностью, достигающей 36% [24–26].

**Острый поперечный миелит**, проявляющийся восходящими сенсорными и моторными расстройствами в сочета-

нии с нарушением функции тазовых органов, — редкое постинфекционное осложнение COVID-19 [27–29]. В 58% случаев заболевания развивается тетрапарез. У 70% пациентов имеется продольно-протяженный острый поперечный миелит, вовлекающий четыре и более сегментов спинного мозга. Интервал между началом инфекционного заболевания и появлением симптомов миелита варьирует от 10 дней до 6 нед [30].

**Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ).**

Обычно развивается у пациентов с почечной недостаточностью, аутоиммунными заболеваниями и острой гипертензией (в частности, при эклампсии) и связан с эндотелиальной дисфункцией и нарушением ГЭБ, что приводит к обратимому вазогенному отеку затылочных и теменных долей с развитием судорог, головной боли, корковой слепоты и сенсорных нарушений [7]. Наиболее крупный систематический анализ включает 56 случаев СЗОЭ на фоне SARS-CoV-2: средний возраст пациентов — 56 лет, в половине случаев имело место тяжелое течение инфекционного заболевания. Средний интервал между госпитализацией и развитием СЗОЭ составил 20 дней. У 3/4 пациентов наблюдалось полное или частичное восстановление [31].

**Синдром Гийена–Барре.** Представляет собой параинфекционное осложнение COVID-19. Анализ данных 136 746 пациентов показал, что распространенность син-

дрома при COVID-19 составляет 0,15% (15 на 100 тыс. человек), что в 3,3 раза больше, чем у неинфицированных лиц. У 41% пациентов с синдромом Гийена–Барре и SARS-CoV-2 наблюдается расстройство обоняния, а у 43% — поражение черепных нервов. Клинический исход заболевания сопоставим у пациентов с COVID-19 и без него. Распространенность синдрома Миллера–Фишера и острой моторной аксональной невропатии не отличается от популяционной [32, 33].

**Поражение черепных нервов.** В рамках клинической картины COVID-19 описано поражение II, III, V, VI, VII, VIII и X черепных нервов [34]. Идиопатическая невропатия лицевого нерва наблюдается у 0,08% пациентов с COVID-19 [35]. Наиболее крупный систематический анализ включает 20 случаев паралича Белла как единственного неврологического проявления тяжелой инфекции (средний возраст пациентов — 40 лет, у половины в анамнезе уже имелся паралич) [36]. Данные о взаимосвязи частоты паралича Белла с заболеваемостью COVID-19 остаются противоречивыми [37]. Также имеются описания связанных с COVID-19 случаев вестибулярного неврита [38, 39]. Для большинства описанных клинических случаев характерно спонтанное восстановление.

Данные о клинической картине, методах обследования и лечении пациентов с основными острыми неврологическими осложнениями COVID-19 приведены в таблице.

*Клиническая картина, методы обследования и лечение при основных острых неврологических осложнениях COVID-19*

*Clinical presentation, examination and treatment of major acute neurological complications of COVID-19*

Осложнение	Клинические особенности	Методы обследования	Основное лечение
Инсульт	Острое развитие очагового церебрального неврологического дефицита	Экстренная нейρο-и ангиовизуализация, клинический и биохимический анализ крови	Реперфузионная терапия (внутривенный тромболитизис, механическая тромбэктомия) при наличии показаний, вторичная профилактика
Церебральный венозный тромбоз	Головная боль, судороги, очаговый неврологический дефицит	Экстренная нейρο-и ангиовизуализация	Антикоагулянтная терапия
Аутоиммунный энцефалит	Изменение психического статуса, психомоторное возбуждение, нарушение памяти, делирий, атаксия, судороги	Анализ ЦСЖ, МРТ	Пульс-терапия ГК, ВВИГ
Острый рассеянный энцефаломиелит и острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит	Мультифокальный очаговый неврологический дефицит, энцефалопатия	МРТ головного мозга	Пульс-терапия ГК с переходом на ВВИГ
Острый поперечный миелит	Внезапное развитие пара- или тетрапареза с нарушением функции тазовых органов	МРТ спинного мозга	Пульс-терапия ГК
Задняя обратимая энцефалопатия	Головная боль, судороги, нарушение зрения	МРТ головного мозга	Симптоматическая терапия
Синдром Гийена–Барре	Восходящая слабость и/или онемение в конечностях, слабость мимических мышц (особенно двусторонняя), дизартрия	Анализ ЦСЖ (белково-клеточная диссоциация); электронейромиография	Плазмаферез или ВВИГ

### Неспецифические неврологические симптомы

Помимо рассмотренных выше очерченных клинических синдромов, COVID-19 может проявляться широким спектром неспецифических инфекционных неврологических симптомов. Так, в остром периоде заболевания 20–40% пациентов испытывают головную боль, головокружение, нарушение вкуса и обоняния, эмоциональные расстройства и нарушение сна [40]. Метаанализ данных ранних исследований (первая половина 2020 г.), который включал 13 480 пациентов, показал, что наиболее частыми неврологическими симптомами в остром периоде заболевания являются: миалгия (28,1%), нарушение вкуса (19,6%), нарушение обоняния (18,3%), головная боль (12,1%), головокружение (11,3%) и энцефалопатия (9,4%) [41].

**Нейропсихиатрические проявления.** Частота нейропсихиатрических проявлений COVID-19 зависит от тяжести заболевания, достигая 70% у пациентов с тяжелыми формами (спутанность, ажитация) [40]. Наиболее яркое острое неврологическое проявление заболевания – энцефалопатия, под которой обычно понимают нарушение сознания, психические нарушения, спутанность, ажитацию, делирий или дизрегуляторный синдром. Специфичны ли данные симптомы для COVID-19? Вероятно, механизмы развития когнитивных и нейропсихиатрических симптомов при инфекции SARS-CoV-2 носят вторичный характер – как проявление гипоксии, воспаления, лихорадки и побочных эффектов лекарственных препаратов. Наиболее универсальной манифестацией тяжелой инфекции, развивающейся у каждого десятого пациента во время госпитализации (чаще у пожилых и лиц с КН), является делирий [42].

**Когнитивные нарушения.** Краткосрочные КН при COVID-19 затрагивают внимание и скорость психических процессов (45% пациентов), управляющие функции (33% пациентов), а также память (28% пациентов) [40] и обычно описываются как «умственный/ментальный туман» (“brain-fog”). Оценка нейропсихологического профиля КН госпитализированных пациентов (n=57) на этапе реабилитации (1,5 мес после дебюта заболевания; 77% пациентов потребовалась искусственная вентиляция легких, у 66% пациентов в остром периоде развивался делирий) показала, что легкие КН наблюдаются у 47% обследованных, умеренные – у 25% и выраженные – у 9%. Наиболее часто отмечался дефицит оперативной памяти (55%), переключаемости внимания (47%), разделенного внимания (46%) и скорости обработки информации (40%). Примечательно, что когнитивная дисфункция не была ассоциирована с длительностью искусственной вентиляции легких [43].

Среднесрочные эффекты COVID-19 в отношении когнитивной сферы изучены достаточно полно. Так, в исследовании M.G. Mazza и соавт. [44] (пациенты, перенесшие пневмонию; n=226) показано, что через 3 мес после COVID-19 у 78% пациентов определяется снижение хотя бы в одном когнитивном домене. У половины пациентов отмечалось нарушение управляющих функций и психомоторной координации. При этом КН были ассоциированы с уровнем системного воспаления и персистенцией депрессии. В исследовании F. Mattioli и соавт. [45] (n=120) через 4 мес после нетяжелого заболевания результаты когнитивного тестирования не отличались от таковых групп сравнения, однако были выше уровни тревоги, депрессии

и стресса. В эти же сроки у пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии (n=52), отмечалось снижение регуляторных функций при сохранности глобального когнитивного статуса. При этом КН не были связаны с гипоксией, наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и длительностью лечения в отделении интенсивной терапии, но оказались ассоциированы с возрастом [46]. Через 6 мес после COVID-19 (n=380) КН выявлены у половины пациентов; тревога, депрессия, усталость, нарушение сна – у 62%. Примечательно, что 47% пациентов не смогли вернуться к работе. Пациенты с неврологическими симптомами во время первичной госпитализации характеризовались худшим функциональным исходом через 6 мес [47].

В качестве причины кратко- и среднесрочных КН после COVID-19 может рассматриваться гипометаболизм в лобных и теменных долях по данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, наблюдаемый в среднем через 1 мес [48].

В исследовании, проведенном в г. Ухань (Китай; n=3233), показано, что через год после COVID-19 у 12,5% пожилых пациентов имеются КН. Более тяжелое течение инфекционного заболевания ассоциировано с более высоким риском раннего – первое полугодие (отношение шансов – ОШ – 4,87) и позднего – второе полугодие (ОШ 7,58) когнитивного снижения, а также его прогрессирования (ОШ 19) [49]. В исследовании, выполненном в США (n=242), КН отмечались через 1 год после COVID-19 у 50% пациентов, у которых до заболевания не было отклонений когнитивного статуса. Между 6-м и 12-м месяцем наблюдения улучшение когнитивных функций имело место у 56% обследованных [50].

Исследование изменений мозга у 785 пациентов из когорты UK Biobank (возраст от 51 до 81 года) показало, что в среднем через 141 день у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с группой контроля, наблюдается уменьшение объема серого вещества в парагиппокампальной извилине, латеральной орбитофронтальной коре и островке, особенно левого полушария [51].

Показано, что в среднем через 8 мес после COVID-19 16% пациентов с легкой формой заболевания, 33% со среднетяжелой формой и 35% с тяжелой формой игнорируют нарушения памяти и другие КН, которые ассоциируются с изменениями на МРТ [52].

**Эмоциональные нарушения.** По данным систематического анализа 8 публикаций, частота депрессивных симптомов через 12 нед и более после COVID-19 варьирует от 11 до 28%, тогда как частота клинически значимой депрессии и/или выраженных депрессивных симптомов – от 3 до 12% [53].

**Кохлеовестибулярные нарушения.** Как показано в метаанализе 12 публикаций, при COVID-19 распространенность снижения слуха, шума и головокружения составляет 3,1; 4,5 и 12,2% соответственно [54]. В исследовании R. Gallus и соавт. [55] (Италия; n=48) продемонстрировано, что в течение 2 нед после второго отрицательного мазка у 8,3% пациентов с COVID-19 имеются жалобы на снижение слуха, у 4,2% – на шум в ушах, у 10,3% – на головокружение, у 8,3% – на нарушение равновесия. При этом тональная аудиометрия и видеоимпульсный тест поворота головы были в пределах нормы. По результатам другого исследования (Саудовская

Аравия;  $n=301$ ), у 4% пациентов с COVID-19 имеются отдаленные и персистирующие аудиовестибулярные симптомы [56]. Многоцентровое исследование, проведенное в Италии, выявило, что в интервале 30–60 дней после установления диагноза COVID-19 у 18,4% пациентов имеются жалобы на нарушение равновесия, у 23,2% пациентов – тиннитус [57]. Описан клинический случай возникновения двустороннего тиннитуса без снижения слуха после COVID-19 [58].

**Головная боль.** В многоцентровом исследовании, проведенном в Испании ( $n=905$ ), средняя продолжительность головной боли при COVID-19 составила 14 дней, однако у 19% пациентов цефалгия персистировала более 3 мес, а у 16% пациентов – более 9 мес. Интенсивность головной боли в остром периоде заболевания оказалась связана с ее большей продолжительностью [59]. Метаанализ 235 публикаций ( $n = 28\,438$ ) продемонстрировал, что распространенность постковидной головной боли составляет в среднем 47,1% на момент госпитализации, 10,2% – через 30 дней, 16,5% – через 60 дней, 10,6% – через 90 дней и 8,4% – через 180 дней и более [60].

**Скелетно-мышечная боль.** Скелетно-мышечная боль – один из ведущих симптомов COVID-19 [61]. Миалгия, артралгия или утомляемость наблюдаются у 90% пациентов. При этом выраженность миалгии коррелирует с тяжестью заболевания, тогда как артралгия находится с ней в обратной зависимости [62–64]. Скелетно-мышечная боль, в частности боль в спине, относится к типичным проявлениям ПКС [65] и сохраняется в течение 1 года после острого заболевания у 10% пациентов [66]. Частота скелетно-мышечной боли достигает 45% через 8 мес после госпитализации. К факторам риска хронизации относятся: женский пол, скелетно-мышечная боль в анамнезе, наличии миалгии и цефалгии в острую фазу, а также длительность лечения в стационаре [67].

**Периферическая вегетативная недостаточность.** Одно из проявлений ПКС – ортостатическая интолерантность, включающая ортостатическую гипотензию и синдром постуральной ортостатической тахикардии. Ортостатическая гипотензия отмечена у 10–41% пациентов с ПКС [68, 69]. Персистирующая при ПКС тахикардия часто служит проявлением синдрома постуральной ортостатической тахикардии, под которым понимается персистирующее повышение ЧСС на 30 ударов в минуту и более в течение 10 мин стояния, проявляющееся чувством сердцебиения, болью в груди и непереносимостью физических или ортостатических нагрузок [70, 71]. В исследовании S. Blitshteyn и соавт. [71] описана серия из 20 пациентов с вегетативной недостаточностью после COVID-19. У 15 из них имелся синдром постуральной ортостатической тахикардии, у трех – нейрокардиальные синкопальные состояния и у двух – ортостатическая гипотензия. В течение 6–8 мес наблюдения у 17 пациентов отмечались резидуальные вегетативные симптомы, 12 обследованных не смогли вернуться к работе. В исследовании K. Shouma и соавт. [69] ( $n=27$ ) показано, что в первые 4 мес после острой инфекции 93% пациентов испытывали головокружение (lightheadedness), 22% – ортостатическую головную боль, 11% – синкопальные состояния, по 11% – гипергидроз и жгучую боль. При тестировании вегетативных функций судомоторные функции оказались нарушенными у 36% пациентов, кардио-

вагальные – у 27%, кардиоваскулярные адренергические – у 7% пациентов. Наиболее частым вариантом дисфункции явились ортостатические симптомы без тахикардии или гипотензии (41%), 22% пациентов соответствовали критериям синдрома постуральной ортостатической тахикардии, у 11% имелись пограничные критерии ортостатической интолерантности.

## Постковидный синдром

К числу неврологических симптомов ПКС относят центральные (утомляемость, «ментальный туман», головная боль, нарушение сна, КН, эмоциональные нарушения, головокружение, дизавтономия) и периферические (мышечная слабость, миалгии, гипосмия, гипогевзия, снижение слуха / тиннитус, сенсомоторные расстройства – гипестезия, дизестезия, тремор) [1].

В соответствии с дефиницией Национального института здоровья и клинического совершенствования (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2021 г., ПКС – совокупность признаков и симптомов, которые развиваются во время или после инфекции, продолжают более 12 нед и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. В числе неврологических проявлений выделяют когнитивные («ментальный туман», проблемы с памятью, проблемы с концентрацией) и психиатрические (тревога и депрессия) [72].

Исследования в рамках концепции ПКС демонстрируют, что когнитивная дисфункция относится к наиболее распространенным, после утомляемости (fatigue), персистирующим симптомам и имеет место у 70% пациентов [73, 74]. В метаанализе данных 10 530 пациентов показано, что через 3 мес и более после перенесенного COVID-19 «ментальный туман» имеется у 32% пациентов, нарушение сна – у 31%, снижение памяти – у 28%, тревога – у 23%, снижение внимания – у 22% и депрессия – у 17% пациентов. Примечательно, что частота встречаемости нарушения сна, тревоги и депрессии возрастает с течением времени (3–6 мес против >6 мес) [74]. Развитие и проявления ПКС не зависят от изначальной тяжести COVID-19 [75]. Через 1 год после COVID-19 наблюдаются жалобы на утомляемость (у 38% пациентов), нарушение концентрации внимания и забывчивость (по 25%), нарушение сна (22%), миалгия и слабость в конечностях (по 17%), головная боль и нарушение чувствительности (по 16%), гипосмия (15%). Примечательно, что при тестировании через 3 и 12 мес от начала заболевания положительной динамики нейрокогнитивных симптомов не наблюдается: через год у 18% пациентов отмечаются КН, у 6% – депрессия и у 29% пациентов – тревога [76].

Неврологические жалобы и нарушения у пациента, перенесшего COVID-19, часто вызваны развитием или обострением сочетанного заболевания, которое до развития COVID-19 могло быть не установлено. К таким заболеваниям относятся первичная головная боль, включая мигрень, головную боль напряжения, хроническую ежедневную боль, лекарственно-индуцированную головную боль, скелетно-мышечную (неспецифическую) боль в шее и спине, нарушения сна, различные вестибулярные нарушения, болезнь Альцгеймера и сосудистые КН, тревожные и депрессивные расстройства. Развитие или обострение этих заболеваний могло быть вызвано не нейротропным действием COVID-19, а целым рядом обстоятельств, связанных с его

течением, включая стресс, гиподинамию, а в случаях тяжелого течения COVID-19 — длительный постельный режим, гипоксические нарушения. При обследовании пациента крайне важно выявить эти заболевания и провести их адекватное лечение. К сожалению, в реальной клинической практике эти заболевания не диагностируются, пациенты не получают эффективного лечения, они наблюдаются с диагнозом ПКС, при этом не учитывается, что основа диагностики ПКС — исключение других заболеваний, которыми можно объяснить жалобы и расстройства пациента, перенесшего COVID-19.

### Заключение

Таким образом, при обследовании пациента, перенесшего COVID-19, следует учитывать возможность специфических причин, таких как церебральный венозный тромбоз, аутоиммунное поражение головного и спинного мозга, синдром обратимой энцефалопатии, синдром Гийена—Барре, поражение черепных нервов и др. Во многих случаях длительно существующие жалобы и расстройства могут быть вызваны не только ПКС, но и обострением или развитием неврологических заболеваний, не связанных с COVID-19, лечение которых способно дать положительный эффект.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stefanou MI, Palaodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022 Feb 17;13:20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890
2. Долгополов ИС, Менткевич ГЛ, Рыков МЮ, Чичановская ЛВ. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Семеновский вестник.* 2021;12(3):56-67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67 [Dolgoполоv IS, Mentkevich GL, Rykov MYu, Chichanovskaya LV. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal.* 2021;12(3):56-67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67 (In Russ.)].
3. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаушев ВП. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика.* 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 [Belopasov VV, Yashu Y, Samoylova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19. *Klinicheskaya praktika.* 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 (In Russ.)].
4. Родионова ОВ, Сорокоумов ВА. Неврологические заболевания в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы). *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* 2020;27(2):18-24. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-18-24 [Rodionova OV, Sorokoumov VA. Neurological diseases in the context of the COVID-19 pandemic (review of the literature). *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2020;27(2):18-24. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-18-24 (In Russ.)].
5. Холин АА, Заваденко НН, Нестеровский ЮЕ и др. Особенности неврологических проявлений COVID-19 у детей и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии* им. С.С. Корсакова. 2020;120(9):114-20. doi: 10.17116/jnevro2020120091114 [Kholin AA, Zavadenko NN, Nesterovskiy YuE, et al. Features of neurological manifestations of the COVID-19 in children and adults. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(9):114-20. doi: 10.17116/jnevro2020120091114 (In Russ.)].
6. Никитина АЮ, Чимагомедова АШ, Левин ОС. Неврологические проявления COVID-19 у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2021;121(10-2):5-15. doi: 10.17116/jnevro20211211025 [Nikitina AJ, Chimagomedova ASH, Levin OS. Neurological complications of COVID-19 in elderly people. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10-2):5-15. doi: 10.17116/jnevro20211211025 (In Russ.)].
7. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017 Aug;264(8):1608-16. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8
8. Iodice F, Cassano V, Rossini PM. Direct and indirect neurological, cognitive, and behavioral effects of COVID-19 on the healthy elderly, mild-cognitive-impairment, and Alzheimer's disease populations. *Neurol Sci.* 2021 Feb;42(2):455-65. doi: 10.1007/s10072-020-04902-8
9. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine.* 2020 Jun;56:102799. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102799
10. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):1028-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
11. Aragao MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Sep;41(9):1703-6. doi: 10.3174/ajnr.A6675
12. Chiu A, Fischbein N, Wintermark M, et al. COVID-19-induced anosmia associated with olfactory bulb atrophy. *Neuroradiology.* 2021 Jan;63(1):147-8. doi: 10.1007/s00234-020-02554-1. Epub 2020 Sep 15.
13. Schweitzer F, Goeraci Y, Franke C, et al. Cerebrospinal Fluid Analysis Post-COVID-19 Is Not Suggestive of Persistent Central Nervous System Infection. *Ann Neurol.* 2022 Jan;91(1):150-7. doi: 10.1002/ana.26262. Epub 2021 Nov 22.
14. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2.
15. Cui Y, Zhao B, Li T, et al. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Brain Res Bull.* 2022 Mar;180:31-7. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.12.011. Epub 2021 Dec 31.
16. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022 Apr;269(4):1731-40. doi: 10.1007/s00415-021-10837-7. Epub 2021 Oct 15.
17. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):587-95. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y
18. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke.* 2020 Sep;51(9):e254-e258. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031208. Epub 2020 Jul 9.
19. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451-8. doi: 10.1159/000509581. Epub 2020 Jul 20.
20. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res.* 2020 Jun;11(3):322-5. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9. Epub 2020 May 7.
21. Tsvigoulis G, Palaodimou L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Dec8;13:1756286420978004. doi: 10.1177/1756286420978004. eCollection 2020.

22. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3478-90. doi: 10.1111/ene.14727. Epub 2021 Feb 2.
23. Payus AO, Jeffree MS, Ohn MH, et al. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci*. 2022 Mar;43(3):1533-47. doi: 10.1007/s10072-021-05785-z. Epub 2021 Dec 1.
24. Esmaeili S, Abbasi MH, Joghataei MT, et al. Acute disseminated encephalitis (ADEM) as the first presentation of COVID-19; a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Mar;77:103511. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103511. eCollection 2022 May.
25. Gelibter S, Bellavia G, Arbasino C, et al. Encephalopathy as a prognostic factor in adults with acute disseminated encephalomyelitis following COVID-19. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2293-300. doi: 10.1007/s00415-021-10947-2. Epub 2022 Jan 3.
26. Oumerzouk J, Nabil M, Klevor R, et al. Clinicoradiological and prognostic features of COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jan-Feb;178(1-2):144-50. doi: 10.1016/j.neurol.2021.11.003. Epub 2021 Nov 27.
27. Ali L, Mohammed I, Zada Y, et al. COVID-19-Associated Acute Transverse Myelitis: A Case Series of a Rare Neurologic Condition. *Cureus*. 2021 Oct 6;13(10):e18551. doi: 10.7759/cureus.18551. eCollection 2021 Oct.
28. Qazi R, Memon A, Mohamed AS, et al. Post-COVID-19 Acute Transverse Myelitis: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2021 Dec 22;13(12):e20628. doi: 10.7759/cureus.20628. eCollection 2021 Dec.
29. Prete S, McShannic JD, Fertel BS, Simon EL. Acute transverse myelitis progressing to permanent quadriplegia following COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2022 Feb 23;S0735-6757(22)00123-1. doi: 10.1016/j.ajem.2022.02.038. Online ahead of print.
30. Roman GC, Gracia F, Torres A, et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021 Apr;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786. eCollection 2021.
31. Iftikhar S, Rehman AU, Ameer MZ, et al. The association of posterior reversible encephalopathy syndrome with COVID-19: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Dec;72:103080. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103080. Epub 2021 Nov 20.
32. Palaoidimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3517-29. doi: 10.1111/ene.14860. Epub 2021 Apr 28.
33. Ahmed JO, Ahmad SA, Hassan MN, et al. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Apr;76:103440. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103440. Epub 2022 Mar 3.
34. Bohania N, Ish P, Nune A, Iyengar KP. Cranial neuropathy in COVID-19: a case series and review of literature. *Infez Med*. 2021 Dec 10;29(4):609-13. doi: 10.53854/liim-2904-15. eCollection 2021.
35. Tamaki A, Cabrera CI, Li S, et al. Incidence of Bell Palsy in Patients With COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Aug 1;147(8):767-8. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1266
36. Gupta S, Jawanda MK, Taneja N, Taneja T. A systematic review of Bell's Palsy as the only major neurological manifestation in COVID-19 patients. *J Clin Neurosci*. 2021 Aug;90:284-92. doi: 10.1016/j.jocn.2021.06.016. Epub 2021 Jun 21.
37. Martin-Villares C, Alba JR, Gonzalez-Gimeno MJ. Data from 235 Cases of Bell's Palsy during COVID-19 Pandemic: Were There Clusters of Facial Palsy? *Neuroepidemiology*. 2021;55(6):495-6. doi: 10.1159/000518671. Epub 2021 Sep 8.
38. Halalau A, Halalau M, Carpenter C, et al. Vestibular neuritis caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection diagnosed by serology: Case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021 May;13:9:2050313X211013261. doi: 10.1177/2050313X211013261. eCollection 2021.
39. Babu TA, Sarkar MK, Sharmila V. COVID-19 vestibular neuritis (CVN) in a healthcare worker: a rare complication of COVID-19 infection. *J R Coll Physicians Edinb*. 2021 Jun;51(2):199-207. doi: 10.4997/JRCPE.2021.224
40. Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Front Psychol*. 2021 Mar;12:577529. doi: 10.3389/fpsyg.2021.577529. eCollection 2021.
41. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021 Mar 30;21(1):138. doi: 10.1186/s12883-021-02161-4
42. Stracciari A, Bottini G, Guarino M, et al; "Cognitive and Behavioral Neurology" Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and behavioral manifestations in SARS-CoV-2 infection: not specific or distinctive features? *Neurol Sci*. 2021 Jun;42(6):2273-81. doi: 10.1007/s10072-021-05231-0. Epub 2021 Apr 12.
43. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Dec;46(13):2235-40. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8. Epub 2021 Feb 15.
44. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021 May;94:138-47. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021. Epub 2021 Feb 24.
45. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, et al. Neurological and cognitive sequelae of COVID-19: a four month follow-up. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4422-8. doi: 10.1007/s00415-021-10579-6. Epub 2021 May 1.
46. Mattioli F, Piva S, Stampatori C, et al. Neurologic and cognitive sequelae after SARS-CoV2 infection: Different impairment for ICU patients. *J Neurol Sci*. 2022 Jan;432:120061. doi: 10.1016/j.jns.2021.120061. Epub 2021 Nov 26.
47. Frontera JA, Yang D, Lewis A, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021 Jul;426:117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486. Epub 2021 May 12.
48. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021 May 7;144(4):1263-76. doi: 10.1093/brain/awab009
49. Liu YH, Chen Y, Wang QH, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2022 Mar;e220461. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
50. Frontera JA, Yang D, Medicherla C, et al. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19: A Prospective Longitudinal Study. *Neurology*. 2022 Mar 21;10.1212/WNL.0000000000200356. doi: 10.1212/WNL.0000000000200356. Online ahead of print.
51. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr;604(7907):697-707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5. Epub 2022 Mar 7.
52. Voruz P, Cionca A, Jacot de Alcantara I, et al. Functional connectivity underlying cognitive and psychiatric symptoms in post-COVID-19 syndrome: is anosognosia a key determinant? *Brain Commun*. 2022 Mar 9;4(2):fcac057. doi: 10.1093/braincomms/fcac057
53. Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021 Dec;144:129-37. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054

54. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2022 Mar;49(2):184-95. doi: 10.1017/cjn.2021.63
55. Gallus R, Melis A, Rizzo D, et al. Audiovestibular symptoms and sequelae in COVID-19 patients. *J Vestib Res.* 2021;31(5):381-7. doi: 10.3233/VES-201505
56. Almishaal AA, Alrushaidan AA. Short- and Long-Term Self-Reported Audiovestibular Symptoms of SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized and Nonhospitalized Patients. *Audiol Neurootol.* 2022 Mar 3:1-15. doi: 10.1159/000521963. Online ahead of print.
57. Viola P, Ralli M, Pisani D, et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Oct;278(10):3725-30. doi: 10.1007/s00405-020-06440-7
58. Daher GS, Nassiri AM, Vanichkachorn G, et al. New onset tinnitus in the absence of hearing changes following COVID-19 infection. *Am J Otolaryngol.* 2022 Jan-Feb;43(1):103208. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103208
59. Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia.* 2022 Feb 15:3331024211068074. doi: 10.1177/03331024211068074
60. Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana M, Gomez-Mayordomo V, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol.* 2021 Nov;28(11):3820-5. doi: 10.1111/ene.15040
61. Wang L, Yang N, Yang J, et al. A Review: The Manifestations, Mechanisms, and Treatments of Musculoskeletal Pain in Patients with COVID-19. *Front Pain Res (Lausanne).* 2022 Mar10;3:826160. doi: 10.3389/fpain.2022.826160
62. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020 Feb 19;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606
63. Lippi G, Wong J, Henry BM. Myalgia may not be associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *World J Emerg Med.* 2020;11(3):193-4. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.013
64. Tuzun S, Keles A, Okutan D, et al. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Aug;57(4):653-62. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6
65. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021 Jan 22;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136
66. Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana M, Plaza-Manzano G, et al. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2021 Sep 23. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002496. Online ahead of print.
67. Fernandez-de-Las-Penas C, de-la-Llave-Rincon AI, Ortega-Santiago R, et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *Pain.* 2021 Dec 10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002564. Online ahead of print.
68. Suresh K, Alam MDU, Satkovich E. COVID-19-Associated Dysautonomia. *Cureus.* 2021 Aug 13;13(8):e17156. doi: 10.7759/cureus.17156. eCollection 2021 Aug.
69. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.* 2021 Jun;31(3):385-94. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8. Epub 2021 Apr 16.
70. Chadda KR, Blakey EE, Huang CL, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome – Is Dysautonomia to Be Blamed? *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar9;9:860198. doi: 10.3389/fcvm.2022.860198. eCollection 2022.
71. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021 Apr;69(2):205-11. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5
72. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18.
73. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021 Jun 23;11(1):13153. doi: 10.1038/s41598-021-92045-x
74. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15.
75. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021 Nov;20(11):102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947
76. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol.* 2022 Jun;29(6):1685-96. doi: 10.1111/ene.15307. Epub 2022 Mar 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
20.03.2022/11.05.2022/12.05.2022

#### 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.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>  
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

# Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраста

Гусев В.В.<sup>1,2,3</sup>, Ковтун О.П.<sup>1</sup>, Львова О.А.<sup>1,2</sup>, Партылова Е.А.<sup>4</sup>, Сергеев А.П.<sup>2,5</sup>,  
Сергеева М.В.<sup>5</sup>, Янчук И.Т.<sup>1</sup>, Добразова Д.А.<sup>1</sup>, Суворков П.А.<sup>1</sup>, Шамалов Н.А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Уральский государственный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург;

<sup>3</sup>ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №23», Екатеринбург; <sup>4</sup>ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; <sup>5</sup>ФГБУН «Институт промышленной экологии Уральского отделения РАН», Екатеринбург; <sup>6</sup>Институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; <sup>2</sup>Россия, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19; <sup>3</sup>Россия, 620017, Екатеринбург, ул. Старых большевиков, 9; <sup>4</sup>Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; <sup>5</sup>Россия, 620990, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20; <sup>6</sup>Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

**Цель исследования** – изучить анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта (ИИ) и определить факторы риска его развития у пациентов молодого возраста.

**Пациенты и методы.** Проведена клиничко-статистическая обработка данных 256 пациентов в возрасте от 18 до 44 лет включительно, перенесших ИИ, подтвержденный данными компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга в остром периоде. Кроме того, у 154 пациентов и у 117 здоровых участников исследования, составивших контрольную группу, было проведено определение восьми полиморфизмов генов тромбофильного спектра (FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: 103 G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G).

**Результаты и обсуждение.** Хорошее восстановление (достижение пациентом уровня ≤2 баллов по Шкале Рэнкина) продемонстрировали 154 (60,15%) пациента. За время пребывания в стационаре ни один пациент не умер. У оцениваемой группы пациентов удалось выявить такие аллельные варианты генов тромбофильного спектра и такие ген-генные комбинации, носительство которых повышало вероятность развития ИИ в молодом возрасте в 1,74 и 2,19 раза соответственно. С учетом дополнительных методов обследования патогенетический вариант ИИ по классификации TOAST удалось верифицировать у 226 (88%) пациентов.

**Заключение.** При ишемическом инсульте в молодом возрасте необходима детальная оценка факторов риска, включающая анализ вариантов носительства и комбинаций полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; молодой возраст; факторы риска; тромбофилия; однонуклеотидные замены.

**Контакты:** Вадим Венадьевич Гусев; gusev\_vadim@inbox.ru

**Для ссылки:** Гусев ВВ, Ковтун ОП, Львова ОА и др. Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-12-18

## Anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke in young patients

Gusev V.V.<sup>1,2,3</sup>, Kovtun O.P.<sup>1</sup>, Lvova O.A.<sup>1,2</sup>, Partylova E.A.<sup>4</sup>, Sergeev A.P.<sup>2,5</sup>,

Sergeeva M.V.<sup>5</sup>, Yanchuk I.T.<sup>1</sup>, Dobrazova D.A.<sup>1</sup>, Suvorkov P.A.<sup>1</sup>, Shamalov N.A.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg; <sup>3</sup>Central City Clinical Hospital № 23, Yekaterinburg; <sup>4</sup>Sverdlovskaya Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg; <sup>5</sup>Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of Russian Academy of Science, Yekaterinburg; <sup>6</sup>Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center for Brain and Neurotechnologies of Federal Medical and Biological Agency, Moscow

<sup>1</sup>3, Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia; <sup>2</sup>19, Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia; <sup>3</sup>9, Starikh Bolshevikov St., Yekaterinburg 620017, Russia; <sup>4</sup>185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; <sup>5</sup>20, S. Kovalevskoy St., Yekaterinburg 620990, Russia; <sup>6</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 1, Moscow 117513, Russia

**Objective:** to study the anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke (IS) and to determine the risk factors for its development in young patients.

**Patients and methods.** Clinical and statistical processing of data of 256 patients aged 18 to 44 years included, who had IS, confirmed by computed and/or magnetic resonance imaging of the brain in the acute period, was carried out. Furthermore, in 154 patients and in 117 healthy participants, who made up the control group, eight polymorphisms of the thrombophilic spectrum genes were determined – FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: 103 G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G.

**Results and discussion.** 154 (60.15%) patients demonstrated good recovery (achievement of a level of  $\leq 2$  points on the Rankin scale by the patient). None of the patients died during their hospitalization. In the evaluated group of patients, we identified allelic variants of the thrombophilic spectrum genes and gene-gene combinations, the carriage of which increased the likelihood of IS development at the young age by 1.74 and 2.19 times, respectively. Taking into consideration additional examination methods, the pathogenetic variant of IS according to the TOAST classification was verified in 226 (88%) patients.

**Conclusion.** In IS at a young age a detailed assessment of risk factors is required, including an analysis of carrier variants and combinations of procoagulant and prothrombotic spectrum gene polymorphisms.

**Keywords:** ischemic stroke; young age; risk factors; thrombophilia; single nucleotide substitutions.

**Contact:** Vadim Venalievich Gusev; gusev\_vadim@inbox.ru

**For reference:** Gusev VV, Kovtun OP, Lvova OA, et al. Anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke in young patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-12-18

Инсульт относится к наиболее значимым болезням цивилизации, оказывающим сильное влияние на здоровье и качество жизни [1–3]. Это одна из основных причин смерти и инвалидности, демонстрирующая одномесячный коэффициент смертности от 13 до 35% [3–5].

Хотя большинство всех случаев инсульта диагностируется у пожилых пациентов, значительное число людей (приблизительно 10–15% всех случаев) переносят первый инсульт уже в молодом возрасте (так называемые «молодые» инсульты) [6, 7].

Драматическое бремя «молодых» инсультов может быть объяснено, по крайней мере частично, увеличением числа основных сосудистых факторов риска (ФР) инсульта у молодежи [7, 8]. В частности, у молодых людей распространены такие известные ФР, как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ишемическая болезнь сердца и ожирение; некоторые из них становятся все более распространенными [7–11].

Актуальность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у лиц молодого возраста в первую очередь определяется перечнем причин, распознавание которых требует проведения дополнительных лабораторно-инструментальных исследований и часто затратно по времени и ресурсам, однако не всегда эффективно [10–14]. Кроме того, наблюдается динамика удельного веса различных причин возникновения инсульта. Например, на фоне снижения частоты наблюдаемых клапанных пороков как одной из причин кардиоэмболических ИИ растет выявляемость таких редких состояний, как диссекция или антифосфолипидный синдром. Изменились и социально-экономические факторы, ассоциированные с молодым возрастом больных [5].

В то же время этиология примерно 20–30% случаев инсульта у молодых людей остается неизвестной [7, 15]. Поэтому подгруппа молодых пациентов, перенесших ИИ, должна быть обеспечена расширенным медицинским обследованием с включением методов генотипирования, цель которых – разработка персонализированных мер первичной и вторичной профилактики [7, 16–18].

**Цель** исследования – изучить анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ИИ и определить ФР его возникновения у пациентов молодого возраста.

**Пациенты и методы.** В когортное исследование были включены данные 256 пациентов молодого возраста, перенесших ИИ.

Ведущими критериями включения в исследование стали: возраст от 18 до 44 лет включительно; подтвержденный по клиническим данным, результатам компьютерной томографии головного мозга диагноз «Ишемический инсульт» («Инфаркт мозга», I63.0 – I64.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра); наличие информированного согласия пациентов либо их законных представителей и/или решения консилиума в случае невозможности пациента выразить свое согласие. **Критерии исключения:** пациенты на этапе дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК); внутрисерпные кровоизлияния любой этиологии; возраст дебюта инсульта старше 44 лет; отказ пациентов и/или их представителей от обследования.

Группа исследования была сформирована из пациентов, поступивших в неотложном порядке в первичные сосудистые отделения Екатеринбургa.

Анализ анамнеза жизни и болезни, клинико-лабораторная характеристика инсульта в остром периоде (при госпитализации в стационар), сопутствующей патологии осуществлялся при оценке медицинской документации, а также при личном контакте с пациентами и их родственниками. Оценка тяжести инсульта, выраженность неврологической (очаговой) симптоматики, динамики и степени самообслуживания пациентов основной группы анализировались по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), Модифицированной шкале Рэнкина (мШР) [19, 20].

Всем пациентам в остром периоде болезни была выполнена нейровизуализация на компьютерных томографах AQUILLION 16 и Somatom Emotion, с КТ-ангиографией или без нее, в объеме, рекомендованном порядками оказания помощи пациентам с ОНМК (Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №928н) [21].

Также всем пациентам за время пребывания в стационаре были проведены исследования с применением ультразвуковых методов: экстракраниальное сканирование брахиоцефальных сосудов, транскраниальная доплерография, в том числе с использованием эмбологенного режима с порогом 4 Гц, эхокардиография.

Всем пациентам проведено рутинное лабораторное обследование: общий и биохимический анализ крови, в том числе определение липидного спектра. Интерпретация показателей проводилась в соответствии с локальными внутрибольничными нормативами.

Нами проведена оценка ряда параметров гемостазиограмм и тромбоэластограмм. Необходимо отметить, что максимально полно в остром периоде болезни удалось оценить международное нормализованное отношение (протромбиновый индекс), активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена и число тромбоцитов.

Исследование семейных особенностей (включая наследственную предрасположенность к геморрагическим и ишемическим событиям) проводилась по анкете протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [22]. Всего анкетированы 256 пациентов и/или их родственников.

Выполнена верификация некоторых полиморфизмов генов: с помощью молекулярно-генетического метода определены восемь полиморфизмов генов, связанных с риском развития тромбофилии, у 154 молодых взрослых, включенных в исследование. Использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК, полученных из 2 мл венозной крови. Группу контроля составили образцы крови 117 здоровых лиц в возрасте до 45 лет, набранных по принципу копи-пар, обоих полов, которые не имели в анамнезе тромботических событий любой локализации, бесплодия и репродуктивных потерь. Были изучены следующие однонуклеотидные замены: *FGB*: -455G>A, *F2*: 20210G>A, *F5*: 1691G>A, *F7*: 10976G>A, *F13*: 103 G>T, *ITGA2*: 807C>T, *ITGB3*: 1565 T>C, *PAI-1*: -675 5G>4G (восемь точек).

Данные анализировали с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов программ Statistica 10.0 и SPSS 16. Для сопоставлений групп по качественным и количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения показателей качественных

признаков (распределение направительных диагнозов, распространенность заболевания среди разных этнических групп) применялся критерий  $\chi^2$ . Анализ связи двух признаков осуществлялся с помощью непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Принятый уровень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы составлял не менее 95%. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $35,87 \pm 0,47$  года, по полу получено достоверное преобладание мужчин ( $n=148$  и  $n=108$ ; 57,81 и 42,19% соответственно;  $p < 0,05$  для мужчин и женщин). За время лечения в стационаре ни один пациент не умер.

У подавляющего большинства обследованных пациентов основной группы ( $n=245$ ; 95,70%) неврологическая симптоматика манифестировала на фоне видимого благополучия.

Через отделение интенсивной терапии или реанимационно-анестезиологическое отделение (РАО) прошло 100% пациентов ( $n=256$ ), однако подобная маршрутизация преимущественно определялась порядками оказания помощи пациентам с ОНМК (Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №928н). Из всех пациентов, прошедших через РАО, искусственная вентиляция легких проводилась в 1,5% случаев ( $n=4$ ).

Оценка тяжести инсульта и выраженность неврологической (очаговой) симптоматики, динамики и степени самообслуживания пациентов основной группы представлены в табл. 1 и 2.

Хорошим восстановлением считалось достижение пациентом уровня  $\leq 2$  баллов по мШП ( $n=154$ ; 60,15%), очень хорошим – уменьшение балла по мШП на 2 балла и более ( $n=147$ ; 57,42%).

Оценка наследственной предрасположенности к геморрагическим и ишемическим событиям, проведенная по анкете [22] у 256 пациентов, не выявила в анамнезе у молодых пациентов сколько-нибудь значительной предрасположенности к тромботическим событиям.

В первые дни пребывания в стационаре в клинической картине болезни встречалась как общемозговая, так и очаговая симптоматика. Менингеальные симптомы не зафиксированы ни у кого из пациентов.

В структуре очаговой симптоматики на первое место вышли парезы и параличи конечностей центрального характера, речевые нарушения ( $n=199$ ; 77,73%), вестибуло-мозжечковые и общемозговые симптомы ( $n=110$ ; 42,96%), а также болевой синдром ( $n=100$ ; 39,06%).

При поступлении визуализация проведена 100% пациентов, при этом очаг инфаркта обнаружен у 73 из 256 обследованных (28,51%). Клинически и по результатам лучевой

Таблица 1. Динамика тяжести инсульта при поступлении и при выписке ( $n=241$ )

Table 1. Dynamics of stroke severity at admission and discharge ( $n=241$ )

Число пациентов	Балл по NIHSS		
	0–7	8–15	$\geq 16$
При поступлении, n (%)	152 (59,37)	61 (23,82)	28 (10,93)
При выписке, n (%)	199 (77,73)	32 (12,50)	10 (3,90)

Таблица 2. Динамика тяжести состояния пациентов при поступлении и при выписке ( $n=248$ )

Table 2. Dynamics of the severity of the condition of patients on admission and discharge ( $n=248$ )

Число пациентов	Балл по мШП						
	0	1	2	3	4	5	6
При поступлении, n (%)	3 (1,17)	10 (3,90)	44 (17,18)	96 (37,50)	59 (23,04)	36 (14,06)	0
При выписке, n (%)	10 (3,90)	100 (40,32)	57 (22,26)	50 (19,53)	24 (9,37)	7 (2,73)	0

Таблица 3. Показатели липидного обмена у пациентов с ИИ в остром периоде болезни  
Table 3. Indicators of lipid metabolism in patients with IS in the acute period of the disease

Показатели	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Средние:						
уровень, ммоль/л, М±m	1,86±0,18	4,76±0,17	1,25±0,18	2,94±0,18	0,84±0,18	3,29±0,18
число пациентов, n	180	197	185	185	182	184
У пациентов с дислипидемией:						
уровень, ммоль/л, М±m	3,46±0,35	6,12±0,33	0,91±0,37	4,35±0,46	1,60±0,36	4,53±0,26
число пациентов, n (%)	46 (25,56)	53 (26,90)	40 (21,62)	25 (13,51)	42 (23,08)	84 (45,65)

Примечание. ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; КА – индекс атерогенности.

диагностики в основной группе верифицированы бассейны расположения ишемических инфарктов: внутренняя сонная артерия – 55,08% (n=141), вертебробазилярный бассейн – 26,17% (n=67), в 18,25% случаев (n=48) выявлялось сочетанное поражение вовлеченных бассейнов.

В 95 случаях были выявлены стенозы брахиоцефальных артерий различной степени выраженности: 59 (23,04 %) пациентов имели стеноз менее 50%; 17 (6,64%) – стеноз 50–70% и 19 (7,42%) – более 70%.

Эмбологенный синдром при проведении транскраниальной доплерографии в остром периоде зарегистрирован у 27,70% (n=41) пациентов основной группы, при этом в трех случаях именно наличие достоверной выраженной эмбологенности атеросклеротической бляшки позволило уточнить атеротромботический патогенетический вариант ИИ.

Изменения в общем анализе крови в остром периоде ИИ характеризовались прежде всего воспалительной реакцией, у трети больных было выявлено повышение СОЭ. Наличие у значительного числа молодых пациентов признаков гиперлипидемии и дислипидемии может свидетельствовать о том, что патология липидного обмена является одним из значимых ФР развития ИИ в этом возрасте (табл. 3).

Оценка параметров гемостазиограмм и тромбоэластограмм в остром периоде болезни не зафиксировала значимых отклонений.

Нами проведен анализ вариантов носительства и комбинаций полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра у молодых пациентов с ИИ. Оценить влияние носительства отдельных однонуклеотидных замен в каждом гене на вероят-

ность дебюта ИИ возможно при расчете показателя отношения шансов (ОШ), эти данные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Расчет вероятности развития ИИ у пациентов молодого возраста в зависимости от носительства полиморфизмов генов тромбофильного спектра  
Table 4. Calculation of the probability of IS development in young patients depending on the carriage of thrombophilic spectrum gene polymorphisms

Ген	Состояние гена	Контроль (n=117)	абс.	Взрослые с ИИ (n=154)		
				ОШ	95% ДИ	КФ
FGB: -455	GG	84	83	0,46	0,27–0,77	0,999
	GA	29	61	1,99	1,16–3,42	0,007
	AA	4	10	1,96	0,59–6,58	0,198
	GA+AA	33	71	2,18	1,29–3,67	0,002
F2: 20210	GG	114	144	0,38	0,10–1,45	0,967
	GA	3	10	2,64	0,69–10,08	0,111
	AA	0	0	–	–	–
	GA+AA	3	10	2,64	0,69–10,08	0,111
F5: 1691	GG	115	143	0,23	0,05–1,07	0,994
	GA	2	11	4,42	0,93–21,00	0,033
	AA	0	0	–	–	–
	GA+AA	2	11	4,42	0,93–21,00	0,033
F7: 10976	GG	108	65	0,06	0,03–0,13	1,000
	GA	8	19	1,92	0,79–4,63	0,097
	AA	1	70	96,67	12,6–739,36	0,000
	GA+AA	9	89	16,43	7,63–35,37	0,000
F13: 103	GG	76	81	0,60	0,36–0,99	0,985
	GT	39	64	1,42	0,85–2,37	0,105
	TT	2	9	3,57	0,73–17,38	0,078
	GT+TT	41	73	1,67	1,01–2,77	0,027
ITGA2: 807	CC	52	45	0,52	0,31–0,86	0,997
	CT	50	87	1,74	1,06–2,86	0,017
	TT	15	22	1,13	0,55–2,33	0,435
	CT+TT	65	109	1,94	1,16–3,24	0,007
ITGB3: 1565	TT	85	110	0,94	0,54–1,63	0,639
	TC	30	43	1,12	0,64–1,96	0,391
	CC	2	1	0,38	0,03–4,41	0,921
	TC+CC	32	44	1,06	0,61–1,84	0,467
PAI-1: -675	5G5G	24	34	1,10	0,60–2,00	0,437
	5G4G	59	65	0,72	0,44–1,18	0,929
	4G4G	34	55	1,36	0,80–2,30	0,153
	5G4G+4G4G	93	120	0,91	0,50–1,66	0,676

Примечание. 95% ДИ – 95% доверительный интервал; КФ – критерий Фишера. Жирным шрифтом выделены достоверные значения.

Следует отметить, что самые изученные тромбофильные гены-кандидаты, *F2: 20210* и *F5: 1691*, уровень которых в некоторых регионах Европы среди больных достигает 20%, а их роль в генезе тромбозов церебральной локализации в молодом возрасте доказана [23], у наших пациентов регистрировались редко и в количестве, сопоставимом с контрольной группой. При оценке вклада носительства отдельных полиморфизмов генов как ФР дебюта ИИ в молодом возрасте отмечено, что появление в генотипе даже гетерозиготного аллельного варианта гена повышает шанс в 1,74 раза и более — тенденция отмечена по пяти из восьми оцениваемых генов. При этом сомнительным выглядит повышение риска ИИ при носительстве полиморфизмов генов V и VII факторов свертывания в связи с малым количеством данных (несмотря на продемонстрированную достоверность). Связь данных полиморфизмов с развитием ИИ в молодом возрасте должна быть установлена на больших выборках.

Работа по оценке частоты встречаемости ген-генных комбинаций и их роли в качестве ФР ОНМК началась с оценки сочетаний, включавших мутации *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A*, роль которых как ФР тромбоза любой локализации в молодом возрасте не оспаривается. Такие комбинации нами были зафиксированы в пяти случаях. Ни одна комбинация, встречающаяся в популяции больных, не повторилась в контрольной группе, расчет ОШ не имел смысла (в связи с невозможностью деления на ноль). По-видимому, каждый случай болезни и случай бессимптомного носительства, каждая комбинация с участием *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A* — уникальны, и только сочетание с другими модифицирующими ФР приводит к клинической реализации в виде тромбоза (в нашем случае — ИИ). Не исключено, что участники контрольной группы, у которых не сформировались тромбозы в молодом и детском возрасте, являются носителями набора «протективных» факторов.

На следующем этапе нами был проведен поиск ген-генных комбинаций (без участия *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A*), проанализированы все встречающиеся комбинации полиморфизмов, получено пять комбинаций, значимо повышающих риск ИИ в сравнении с контрольной выборкой; результат представлен в табл. 5.

Таблица 5. *Расчет вероятности развития ИИ у молодых взрослых пациентов в зависимости от носительства ген-генных комбинаций*

Table 5. *Calculation of the probability of IS development in young adult patients depending on the carriage of gene combinations*

Ген-генное сочетание	Контроль (n=117)	Молодые взрослые пациенты (n=154)			
	абс.	абс.	ОШ	ДИ	КФ
<i>FGB: -455G&gt;A + F13: 103G&gt;T + PAI-1: -675 5G&gt;4G*</i>	9	30	2,90	1,30–6,49	0,008
<i>FGB: -455G&gt;A + ITGB3: 1565T&gt;C + PAI-1: -675 5G&gt;4G*</i>	5	19	3,15	1,12–8,89	0,029
<i>FGB: -455G&gt;A + ITGA2: 807C&gt;T + PAI-1: -675 5G&gt;4G*</i>	11	45	3,98	1,93–8,22	0,000
<i>FGB: -455G&gt;A + ITGA2: 807C&gt;T + ITGB3: 1565T&gt;C + PAI-1: -675 5G&gt;4G*</i>	3	12	3,21	0,86–11,96	0,052
<i>FGB: -455G&gt;A + F13: 103G&gt;T + F7: -10976G&gt;A + ITGA2: 807C&gt;T*</i>	4	15	3,05	0,96–9,66	0,035

*Примечание.* Для наглядности приведены только достоверные значения. \* — учитывались как гетеро-, так и гомозиготные варианты всех указанных в комбинации генов.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы была проведена всем пациентам. Изменения работы сердца по результатам электрокардиографии и/или холтеровского мониторинга были выявлены в большом числе случаев — 81 (31,64%). Нарушения ритма чаще были представлены брадикардией или тахикардией — у 15 (5,85%) обследованных — или фибрилляцией предсердий — также у 15 (5,85%) пациентов.

По данным ультразвукового исследования сердца у молодых взрослых пациентов были зарегистрированы признаки органических (в том числе приобретенных) диффузных изменений, в частности признаки сердечной недостаточности со снижением фракции выброса (n=23; 8,98%), признаки гипертрофии левого желудочка (n=40; 15,62%), пролапс митрального клапана (n=34; 13,28%).

Безусловно, нарушения ритма работы и структурные изменения становятся фактором, потенциально способным реализоваться по механизму кардиоэмболического или гемодинамического варианта ИИ. Полагают, что именно эти дефекты как источники скрытой эмболии стоит искать и исключать в случае ИИ неясной этиологии. Вместе с тем наличие кардиальных источников среднего риска эмболии (при отсутствии других явных причин ИИ) интерпретировалось нами как критерий кардиоэмболического инсульта.

В результате анализа анамнеза и клинической картины, данных обследования пациентов мы получили возможность определить патогенетические варианты ИИ согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; табл. 6).

Основными причинами ИИ, отнесенных к IV патогенетическому варианту, явились наличие врожденных тромбофилий (n=85; 65,38%), мигрень (n=12; 9,23%), пороки строения церебральных сосудов (n=9; 6,92%), различные виды васкулитов (n=11; 8,46%).

**Обсуждение.** Итак, нами были получены популяционные характеристики достаточно большой группы пациентов с дебютом ИИ в возрасте до 45 лет. Основными особенностями данной группы стали: достоверное преобладание пациентов мужского пола, типичная клиническая картина в остром периоде болезни, относительно легкий вариант течения болезни и хороший прогноз для восстановления при низкой летальности. Таким образом, течение инсульта в данной возрастной группе можно считать благоприятным.

Таблица 6. *Патогенетические варианты инсульта в соответствии с критериями TOAST в основной группе (n=256)*

Table 6. *Pathogenetic variants of stroke according to the TOAST criteria in the main group (n=256)*

Патогенетический вариант	Число пациентов в возрасте 18–44 лет	
	абс.	%
I – атеротромботический	39	15,23
II – кардиоэмболический	56	21,88
III – лакунарный	1	0,39
IV – другой установленной этиологии	130	50,78
V – неустановленной этиологии	30	11,72

При поступлении в стационар более половины пациентов имели балл по шкале NIHSS <7, в клинической картине доминировала очаговая неврологическая симптоматика. Снижение уровня сознания и судорожный синдром встречались у единичных пациентов, технологии протезирования жизненно важных функций требовались крайне редко. Каждый пятый пациент (n=57; 22,98%) при поступлении имел низкий балл по МШР.

Носительство полиморфизмов генов тромбофильного спектра (65,38%), заболевания сердца (31,64%) и дислипидемии (45%) являются факторами высокого риска развития ИИ и определяют патогенетический вариант болезни в молодом возрасте.

При сборе анамнеза, а также по данным общего анализа крови и коагулограммы не было выявлено значимых признаков тромбофильной предрасположенности в этой группе. В то же время при генотипировании пациентов удалось выявить такие аллельные варианты генов тромбофильного спектра и такие ген-генные комбинации, носительство

которых повышало вероятность ИИ в молодом возрасте в 1,74 и 2,19 раза соответственно. «Фатальные» аллельные варианты генов *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A* не продемонстрировали своей эксклюзивной роли в изучаемой популяции больных как в случае изолированного носительства, так и в вариантах комбинаций; значимого влияния на риск заболеваемости ИИ с их участием не отмечено. По-видимому, только в соединении с другими модифицирующими ФР становится возможна или невозможна их клиническая реализация в виде инфаркта мозга.

Впервые выявлены такие ген-генные сочетания, которые повышают риск дебюта ИИ (*FGF3: -455G>A+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C+PAI-1: -6755G>4G* и *NOS3:786T>C+NOS3:894G>T*), а также такие комбинации полиморфизмов генов, которые обладали предиктивной способностью в отношении дебюта ИИ исключительно в молодом возрасте (пять комбинаций, ОШ 2,9–3,98).

В то же время детальная оценка ФР позволила уточнить патогенетический вариант инсульта в этой возрастной группе. Отмечалась высокая представленность дислипидемий, что, безусловно, может расцениваться как отдельный и потенциально прогрессирующий ФР ИИ у молодых пациентов уже в начальных стадиях стенозирования брахиоцефальных сосудов. По результатам выполненного исследования получены новые сведения, касающиеся идентификации патогенетических вариантов ИИ по TOAST у пациентов молодого возраста (доминирующий – IV тип, преимущественно на фоне генетически детерминированной тромбофилии, предшествующей мигрени и васкулитов различной этиологии), что в дальнейшем может послужить базой для персонализированного подхода при разработке тактики вторичной профилактики ИИ у пациентов.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования указывают на необходимость детальной оценки ФР, включающей анализ носительства и комбинаций полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра у пациентов с дебютом ИИ в молодом возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2418-27. doi: 10.1161/STROKEA-N.A.120.029606. Epub 2020 Jul 10.
2. Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *Int J Stroke*. 2019 Oct;14(8):806-17. doi: 10.1177/1747493019881353
3. Самородская ИВ, Зайратьянц ОВ, Перхов ВИ и др. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период. *Архив патологии*. 2018;80(2):30-7. doi: 10.17116/patol201880230-37 [Samorodskaja IV, Zairat'yants OV, Perkhov VI, et al. Trends in stroke mortality rates in Russia and the USA over a 15-year period. *Архив Патологии*. 2018;80(2):30-7. doi: 10.17116/patol201880230-37 (In Russ.).]
4. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> [WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.]
5. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21<sup>st</sup> century. *Presse Med*. 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
6. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950. Epub 2021 Jan 27.
7. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3

8. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Nov 25;19(11):91. doi: 10.1007/s11910-019-1004-1
9. Bejot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 11;5(5):e003661. doi: 10.1161/JAHA.116.003661
10. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4-8. [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Causes of ischemic stroke in young adults. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4-8 (In Russ.)].
11. Palleiro O, Lopez B. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev Clin Esp*. 2007 Apr;207(4):158-65. doi: 10.1157/13101843
12. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke*. 2002;33:2762-8. doi: 10.1161/01.str.0000038094.79901.3b
13. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195-203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883
14. Montanaro VV, Freitas DD, Ruiz MC, et al. Ischemic stroke in young adults: Profile of SARAH Hospital Brasilia from 2008 to 2012. *Neurologist*. 2017;22(2):61-3. doi: 10.1097/NRL.0000000000000110
15. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(8-2):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young adults. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8-2):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 (In Russ.)].
16. Cabral NL, Freire AT, Conforto AB, et al. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country: a 10-year population-based study. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):2925-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018531. Epub 2017 Oct 6.
17. Шкловский ВМ, Лукашевич ИП, Ременник АЮ и др. Роль генетических факторов и связанных с ними нарушений фолатного цикла в развитии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(8-2):30-2. doi: 10.17116/jnevro20161168230-32 [Shklovskiy VM, Lukashovich IP, Remennik AYU, et al. A role of genetic factors and related disorder of the folate cycle in ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(8-2):30-2. doi: 10.17116/jnevro20161168230-32 (In Russ.)].
18. Ibrahim-Verbaas CA, Fornage M, Bis JC, et al. Predicting stroke through genetic risk functions: the CHARGE risk score project. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):403-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003044. Epub 2014 Jan 16.
19. National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. Available from: [https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_Booklet.pdf](https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf)
20. Wilson JL, Hareendran A, Grant M, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2243-6. doi: 10.1161/01.str.0000027437.22450.bd
21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» № 928н от 15 ноября 2012 г. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9104-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-ostrymi-narusheniyami-mozgovogo-krovoobrascheniya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-928n> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "Procedure for the provision of medical care to patients with acute disorders of cerebral circulation" No. 928n dated November 15, 2012. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9104-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-ostrymi-narusheniyami-mozgovogo-krovoobrascheniya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-928n> (In Russ.)].
22. Момот АП, Ройтман ЕВ, Елыкомов ВА. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбэмболических осложнений в онтогенезе». *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010;(3):30-78. [Momot AP, Roytman EV, Elykomov VA. Protocol for maintaining the All-Russian register "Genetic risk factors for thrombosis in residents living in the territory of the Russian Federation, clinical phenotyping and thromboprophylaxis of thromboembolic complications in ontogenesis". *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010;(3):30-78 (In Russ.)].
23. Kenet G, Lüttkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010 Apr 27;121(16):1838-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673. Epub 2010 Apr 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.01.2022/25.02.2022/02.03.2022

#### 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.

Гусев В.В. <https://orcid.org/0000-0003-2232-7074>

Ковтун О.П. <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Львова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>

Сергеев А.П. <https://orcid.org/0000-0001-7883-6017>

Сергеева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-9782-5185>

Янчук И.Т. <https://orcid.org/0000-0002-1746-8510>

Добразова Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-1834-6483>

Суворков П.А. <https://orcid.org/0000-0002-0414-2757>

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

# Влияние не двигательных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией

Нодель М.Р.<sup>1,2</sup>, Салоухина Н.И.<sup>3</sup>, Толмачева В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург  
<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16;  
<sup>3</sup>Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Цервикальная дистония (ЦД) проявляется широким комплексом не двигательных (нейропсихиатрических, сенсорных, диссомнических) нарушений. Взаимосвязи дистонии, не двигательных проявлений заболевания и аспектов качества жизни (КЖ) пациентов требуют уточнения.

**Цель** исследования – уточнение влияния дистонии, сенсорных, аффективных, поведенческих нарушений, качества сна и бодрствования на аспекты КЖ пациентов с ЦД.

**Пациенты и методы.** В исследование включен 61 пациент с ЦД (средний возраст –  $48,03 \pm 11,49$  года, средняя длительность ЦД –  $4,89 \pm 4,05$  года). Применялись Шкала оценки спастической кривошеи Западной больницы Торонто (TWSTRS), Опросник качества жизни при цервикальной дистонии (CDQ-24; включающий пять субшкал: «Стигма», «Эмоциональное благополучие», «Боль», «Активность в повседневной жизни», «Общественная/семейная жизнь»), опросники оценки тревоги Спилберга–Ханина (STAI), депрессии Бека (BDI), импульсивности в поведении Баррата (BIS-11), Шкала обсессивно-компульсивных симптомов Йеля–Брауна (Y-BOCS), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест Струпа (VST), тест запоминания 12 слов, Питтсбургская шкала оценки качества сна (PSQI), Шкала сонливости Эворта (ESS).

**Результаты и обсуждение.** Отмечалось ухудшение всех характеристик КЖ у пациентов с ЦД, в большей степени – эмоционального благополучия, стигматизации, болевого синдрома (изменение на 50% от максимальной оценки по CDQ-24). Установлена статистически значимая средней силы корреляционная связь между суммарной оценкой КЖ и тяжестью дистонии ( $r=0,35$ ;  $p<0,01$ ), статистически значимая сильная корреляционная связь между суммарной оценкой КЖ и показателем депрессии ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ), средней силы – с показателями тревоги ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ), обсессивно-компульсивных расстройств ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ), качества сна ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ), импульсивности в поведении ( $r=0,31$ ;  $p<0,01$ ), слабая связь с оценкой управляющих когнитивных функций (по индексу интерференции теста Струпа;  $r=0,24$ ;  $p<0,01$ ). Выявлена статистически значимая средней силы корреляционная связь между оценками активности в повседневной, общественной/семейной жизни и импульсивностью в поведении ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ); между стигмой, эмоциональным благополучием и показателем управляющих когнитивных функций ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ). Статистически значимых связей между показателями аффективных, когнитивных функций, поведенческих расстройств и тяжестью дистонии установлено не было. Отмечена средней силы корреляционная связь между оценкой боли и тяжестью дистонии ( $r=0,35$ ;  $p<0,01$ ).

**Заключение.** Снижение КЖ пациентов с ЦД в значительной степени обусловлено аффективными, сенсорными, поведенческими расстройствами. Для адекватного улучшения КЖ больных требуется диагностика и соответствующая терапия не двигательных аспектов заболевания.

**Ключевые слова:** цервикальная дистония; качество жизни; депрессия; тревога; обсессивно-компульсивные расстройства; управляющие когнитивные функции; импульсивность; нарушение сна.

**Контакты:** Марина Романовна Нодель; [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

**Для ссылки:** Нодель МР, Салоухина НИ, Толмачева ВА. Влияние не двигательных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25

## The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia

Nodel M.R.<sup>1,2</sup>, Salouhina N.I.<sup>3</sup>, Tolmacheva V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>2</sup>Russian Gerontological Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg  
<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>16, 1<sup>st</sup> Leonova St., Moscow 129226, Russia;

<sup>3</sup>12, Akademika Pavlova St., Saint Petersburg 197376, Russia

Cervical dystonia (CD) has a wide range of non-motor (neuropsychiatric, sensory, dyssomnic) disorders. Relationships between dystonia, non-motor manifestations of the disease and patients quality of life (QoL) require clarification.

**Objective:** to clarify the impact of dystonia, sensory, affective, behavioral disorders, quality of sleep and wakefulness on the quality of life of patients with CD.

**Patients and methods.** We examined 61 patients with CD (mean age –  $48.03 \pm 11.49$  years, mean duration of CD –  $4.89 \pm 4.05$  years). We used Toronto Western Hospital Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), Cervical Dystonia Quality of Life Questionnaire (CDQ-24, with five subscales: “stigma”, “emotional wellbeing”, “pain”, “activities of daily living”, “social/family life”), Spielberger–Khanin Inventory (STAI), Beck Depression Inventory (BDI), Barratt Behavioral Impulsivity (BIS-11), Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Stroop Test (VST), 12 Word Memory Test, Pittsburgh Sleep Quality Assessment Scale (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS).

**Results and discussion.** There was a deterioration in all characteristics of QoL in patients with CD, largely in emotional well-being, stigmatization, pain syndrome (50% change from the maximum CDQ-24 score). A statistically significant moderate correlation was established between the total assessment of QoL and the severity of dystonia ( $r=0.35$ ;  $p<0.01$ ), a statistically significant strong correlation between the total assessment of QoL and depression index ( $r=0.73$ ;  $p<0.001$ ), moderate strength correlation – with indicators of anxiety ( $r=0.65$ ;  $p<0.01$ ), obsessive-compulsive disorders ( $r=0.61$ ;  $p<0.01$ ), sleep quality ( $r=0.52$ ;  $p<0.001$ ), impulsiveness in behavior ( $r=0.31$ ;  $p<0.01$ ), weak relationship with the assessment of executive cognitive functions (according to the Stroop test interference index;  $r=0.24$ ;  $p<0.01$ ). A statistically significant moderate correlation was found between the assessments of activity in everyday, social/family life and impulsiveness in behavior ( $r=0.33$ ;  $p<0.001$ ); between stigma, emotional well-being and an indicator of executive cognitive functions ( $r=0.3$ ;  $p<0.05$ ). There were no statistically significant relationships between indicators of affective, cognitive functions, behavioral disorders and the severity of dystonia. There was a moderate correlation between pain score and dystonia severity ( $r=0.35$ ;  $p<0.01$ ).

**Conclusion.** The decrease in QoL in patients with CD is largely due to affective, sensory, and behavioral disorders. Diagnosis and appropriate therapy of the non-motor aspects of the disease are required for adequately improvement of QoL of patients.

**Keywords:** cervical dystonia; the quality of life; depression; anxiety; obsessive-compulsive disorders; executive cognitive functions; impulsiveness; sleep disturbance.

**Contact:** Marina Romanovna Nodel; [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

**For reference:** Nodel MR, Salouhina NI, Tolmacheva VA. The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25

Цервикальная мышечная дистония (ЦД) является наиболее распространенной формой фокальной дистонии. Она встречается, по данным разных авторов, с частотой 1,2–8,25 случая на 100 тыс. населения, преимущественно у женщин среднего возраста [1, 2]. Клиническая картина ЦД представлена не только расстройством движения (медленными насильственными движениями мышц шеи с формированием патологических поз), но и комплексом двигательных (сенсорных, эмоциональных, поведенческих, диссомнических) нарушений [3–12].

Основным методом лечения ЦД является ботулинотерапия. Между тем в ряде исследований отмечена слабая корреляция между снижением выраженности гиперкинеза на фоне ботулинотерапии и улучшением КЖ больных [5, 13–15]. Неудовлетворенность лечением двигательных нарушений при ЦД с использованием ботулинотерапии составляет по крайней мере 20% [7, 8]. В связи с этим одним из ключевых направлений изучения ЦД с целью разработки эффективных терапевтических подходов является уточнение влияния более широкого спектра симптомов заболевания на КЖ пациентов.

**Цель исследования** – оценка влияния основных демографических характеристик и факторов социальной жизни, двигательных, сенсорных, аффективных, поведенческих нарушений, расстройств сна и бодрствования на показатели КЖ пациентов с ЦД.

**Пациенты и методы.** На базе кабинета лечения экстрапирамидных нарушений БУЗ Орловской области «ООКБ» был обследован 61 пациент в возрасте от 21 года до 65 лет, из них 16 мужчин (26,23%) и 45 женщин (73,77%), с диагнозом ЦД. Средний возраст –  $48,03 \pm 11,49$  года, средняя длительность болезни –  $4,89 \pm 4,05$  года.

**Критериями включения** в исследование являлись диагноз ЦД, возраст от 18 до 65 лет; отсутствие в анамнезе и на момент обследования психических, сопутствующих неврологических и/или соматических заболеваний, которые могли бы оказать влияние на клиническую симптоматику или участие в исследовании; отсутствие ботулинотерапии, терапии антидепрессантами, антиконвульсантами на протяжении как минимум 4 мес, предшествующих исследованию. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Письменное согласие было получено от каждого пациента после подробного разъяснения процедур исследования.

Для оценки тяжести ЦД использовалась Шкала оценки спастической кривошеи Западной больницы Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS; E. Consky и соавт., 1994), состоящая из трех субшкал: двигательные нарушения (тяжесть, 0–35 баллов), инвалидизация (0–30 баллов), боль (0–20 баллов). Чем выше балл по суммарной оценке и подшкалам, тем больше тяжесть проявлений ЦД. Для оценки КЖ применялся Опросник качества жизни при краниоцервикальной дистонии (Cranio-cervical Dystonia Questionnaire, CDQ-24; J. Muller и соавт., 2004), включающий пять субшкал: «Стигма» (С), «Эмоциональное благополучие» (ЭБ), «Боль» (Б), «Активность в повседневной жизни» (АПЖ), «Общественная/семейная жизнь» (ОСЖ). Чем выше балл по суммарной оценке и подшкалам шкалы, тем выше степень снижения КЖ. Для оценки нейропсихических нарушений применялись Шкала Спилбергера–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI; C.D. Spilberger и соавт., 1970; Ю.Л. Ханин, 1976) с оценкой личностной (ЛТ) и реактив-

ной тревожности (PT), Опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI; A.T. Beck и соавт., 1996), Опросник импульсивности в поведении Баррата (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11; J.H. Patton и соавт., 1995), Шкала обсессивно-компульсивных симптомов Йеля–Брауна (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS; W.K. Goodman и соавт., 1989), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA; Z.S. Nasreddine, 1996), Тест Струпа (The Stroop Color-Word Test – Victoria version, VST) для оценки управляющих лобных функций, Тест запоминания 12 слов с семантическим опосредованием запоминания и подсказкой при воспроизведении (Б. Дюбуа, модификация В.В. Захарова, Т.Г. Вознесенской), Питтсбургская шкала оценки качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI; D.J. Buysse и соавт., 1989), Шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью интегрированного пакета программ для статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и программы Microsoft Excel 2010. Для характеристики представленных данных использовались критерии описательной статистики, результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена с двусторонней (two-tailed) проверкой статистической значимости с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Для сравнения категориальных переменных использовался критерий  $\chi^2$  независимости номинальных признаков с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Среднее значение общей оценки по TWSTRS составило  $36,75 \pm 15,51$  балла, оценки двигательных нарушений –  $17,00 \pm 7,72$  балла, инвалидизации –  $9,89 \pm 6,39$  балла, боли –  $9,86 \pm 4,71$  балла. На рис. 1. представлены средние баллы субшкал TWSTR в процентах от возможного максимального балла каждой субшкалы.

По шкале оценки КЖ преобладали нарушения эмоционального благополучия ( $10,20 \pm 4,07$  балла; 51% от максимально возможного), стигматизация пациентов ( $12,16 \pm 6,66$  балла; 50,71%), болевой синдром ( $5,90 \pm 2,74$  балла; 50%), в меньшей степени отмечалось снижение активности в повседневной жизни ( $9,26 \pm 5,85$  балла; 38,75% от максимально возможного) и нарушений общественной и семейной жизни ( $3,70 \pm 4,07$  балла; 23,12%). Изменение показателей КЖ, выраженное в процентах от максимальной оценки по каждой субшкале, представлено на рис. 2.

Значимого влияния пола, возраста, образования и занятости пациентов с ЦД на КЖ установлено не было. Выявлено влияние семейного положения на КЖ ( $df=1$ ;  $\chi^2=10,564$ ;  $p < 0,001$ ) – меньшая степень снижения КЖ отмечалась у пациентов с ЦД, состоящих в браке, или при совместном проживании. Установлено негативное влияние длительности заболевания ( $df=1$ ;  $\chi^2=6,085$ ;  $p < 0,014$ ) на КЖ пациентов с ЦД (пациенты были сгруппированы по длительности заболевания – до 5 лет и свыше 5 лет).

Выявлена статистически значимая сильная связь между суммарными оценками КЖ по CDQ-24 и суммарной оценкой ЦД по TWSTRS. Установлена средней силы статистическая связь между оценками КЖ и выраженностью двигательных (дистонических) нарушений, сильная корреляционная связь между оценками КЖ и выраженностью бо-

ли, инвалидизацией (табл. 1).

Установлена статистически значимая сильная и средней силы корреляционная связь между всеми оценками КЖ по шкале CDQ-24 и показателями депрессии, тревоги ( $p < 0,001$ ), средней силы – между всеми оценками

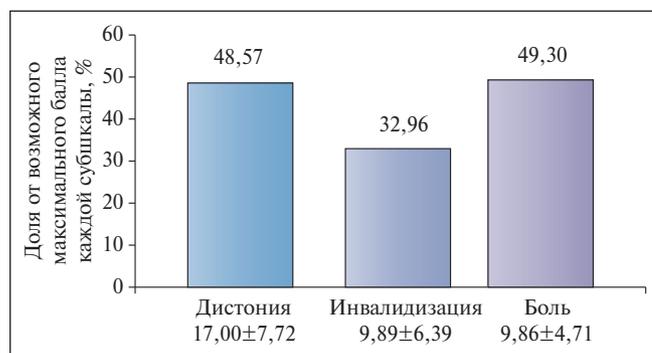


Рис. 1. Оценка тяжести ЦД по TWSTRS у включенных в исследование пациентов  
Fig. 1. Evaluation of the severity of CD according to TWSTRS in patients included in the study

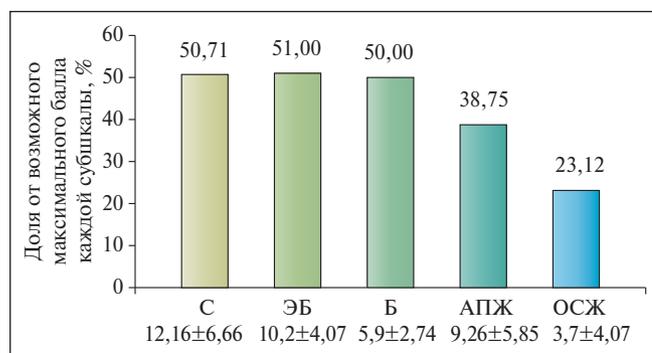


Рис. 2. Оценка изменения КЖ у пациентов с ЦД по CDQ-24  
Fig. 2. Assessment of changes in QoL in patients with CD according to the CDQ-24

Таблица 1. Результаты оценки связи показателей КЖ и CDQ-24  
Table 1. Results of assessment of the relationship between QoL and CDQ-24

Субшкалы TWSTRS	CDQ24, общий балл, г	p-value
Двигательные нарушения	0,35	<0,01
Инвалидизация	0,75	<0,001
Боль	0,73	<0,001
Общий балл	0,71	<0,001

Примечание. В табл. 1–3: г – коэффициент корреляции Спирмена: очень слабая сила связи ( $r < 0,3$ ); средняя сила связи ( $0,3 < r < 0,7$ ); высокая сила связи ( $0,7 < r < 0,9$ ); очень высокая сила связи ( $r > 0,9$ ); p – значимость для всех приведенных данных.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. *Результаты оценки связи показателей КЖ по шкале CDQ-24 с нейропсихиатрическими нарушениями*

Table 2. *Results of assessment of the relationship between QoL indicators on the CDQ-24 scale and neuropsychiatric disorders*

Шкалы и опросники	CDQ-24, общий балл		Субшкалы опросника CDQ-24									
			С		ЭБ		Б		АПЖ		ОСЖ	
	г	p-value	г	p-value	г	p-value	г	p-value	г	p-value	г	p-value
BDI	0,73	<0,001	0,49	<0,001	0,69	<0,001	0,52	<0,001	0,66	<0,001	0,67	<0,001
STAI ЛТ	0,65	<0,001	0,54	<0,001	0,82	<0,001	0,38	<0,01	0,46	<0,001	0,46	<0,001
STAI РТ	0,52	<0,001	0,34	<0,01	0,59	<0,001	0,32	<0,01	0,43	<0,001	0,43	<0,001
BIS-11	0,31	<0,01	0,21	>0,05	0,27	<0,05	0,06	>0,05	0,33	<0,05	0,33	<0,05
Y-BOCS	0,61	<0,001	0,47	<0,001	0,47	<0,001	0,36	<0,01	0,57	<0,001	0,57	<0,001
MoCA	0,21	>0,05	0,17	>0,05	0,17	>0,05	0,11	>0,05	0,08	>0,05	0,08	>0,05
Тест 12 слов	-0,01	>0,05	0,03	>0,05	0,03	>0,05	-0,04	>0,05	-0,09	>0,05	-0,09	>0,05
VST	0,24	<0,05	0,30	<0,05	0,30	<0,05	0,06	>0,05	0,17	>0,05	0,17	>0,05
PSQI	0,52	<0,001	0,37	<0,01	0,37	<0,01	0,48	<0,001	0,53	<0,001	0,53	<0,001
EES	-0,005	>0,05	-0,15	>0,05	0,15	>0,05	-0,06	>0,05	0,07	>0,05	0,07	>0,05

КЖ и обсессивно-компульсивными расстройствами (ОКР;  $p < 0,001$ ), нарушением сна ( $p < 0,001$ ). Выявлена статистически значимая средней силы корреляционная связь между суммарной оценкой КЖ, оценками активности в повседневной, общественной/семейной жизни и импульсивностью в поведении ( $p < 0,001$ ), а также между оценками стигматизации, эмоционального благополучия

и показателем управляющих когнитивных функций (по индексу интерференции теста Струпа;  $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ; табл. 2).

Установлена статистически значимая связь средней силы между оценкой инвалидизации по TWSTRS и депрессией ( $p < 0,001$ ), ОКР ( $p < 0,001$ ), РТ ( $p < 0,01$ ) и ЛТ ( $p < 0,01$ ), нарушением сна ( $p < 0,001$ ), слабая связь с оценкой управляющих когнитивных функций (по индексу интерференции теста Струпа;  $p < 0,05$ ; табл. 3). Отмечены статистически значимые связи средней силы между выраженностью боли по TWSTR и депрессией ( $p < 0,001$ ), тревогой ( $p < 0,01$ ), ОКР ( $p < 0,001$ ), нарушением сна ( $p < 0,001$ ; см. табл. 3).

Между оценкой тяжести дистонии и показателями аффективных, когнитивных функций, поведенческих расстройств статистически значимых связей выявлено не было. Установлена средней силы корреляционная связь между болью и тяжестью дистонии ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,01$ ).

**Обсуждение.** В работе показана значимая роль в снижении КЖ и инвалидизации пациентов нейропсихиатрических нарушений, болевого синдрома, нарушений сна. Уточнено влияние демографических характеристик и факторов социальной жизни, анамнеза болезни на КЖ пациентов с ЦД, что дополнило противоречивые результаты ряда исследований по этим аспектам. Выявлено позитивное

Таблица 3. *Результаты оценки связи тяжести дистонии по TWSTRS с нейропсихиатрическими нарушениями*

Table 3. *Results of assessment of the relationship between the severity of dystonia according to TWSTRS and neuropsychiatric disorders*

Шкалы и опросники	Общий балл TWSTRS		Субшкалы TWSTRS					
			двигательные нарушения		инвалидизация		боль	
	г	p-value	г	p-value	г	p-value	г	p-value
BDI	0,51	<0,01	0,13	>0,05	0,62	<0,001	0,59	<0,001
STAI ЛТ	0,30	<0,05	-0,005	>0,05	0,39	<0,01	0,46	<0,001
STAI РТ	0,28	<0,05	0,02	>0,05	0,40	<0,01	0,33	<0,001
Y-BOCS	0,39	<0,01	0,09	>0,05	0,48	<0,001	0,45	<0,001
BIS-11	0,17	>0,05	0,04	>0,05	0,25	<0,05	0,14	>0,05
VST	0,12	>0,05	-0,007	>0,05	0,21	<0,05	0,11	>0,05
MoCA	0,08	>0,05	-0,0008	>0,05	0,08	>0,05	0,17	>0,05
Тест 12 слов	0,05	>0,05	0,03	>0,05	0,05	>0,05	0,08	>0,05
PSQI	0,42	<0,01	0,15	>0,05	0,46	<0,001	0,46	<0,001
ESS	-0,22	<0,05	-0,37	<0,01	-0,08	>0,05	-0,02	>0,05

влияние на КЖ больных положительного семейного статуса. Наряду с этим значимого влияния на КЖ пациентов с ЦД пола, возраста, уровня образования, профессиональной занятости установлено не было. Сходные результаты были получены при исследовании КЖ у пациентов с ЦД Y. Ben-Shlomo и соавт. [16]. В исследовании T. Pekmezovic и соавт. [17], в отличие от нашей работы, значимого влияния семейного положения на качество жизни пациентов с ЦД обнаружено не было. В исследовании D. Page и соавт. [18], в отличие от нашей работы, отмечено значимое положительное влияние на КЖ пациентов с ЦД статуса профессиональной занятости. В противоположность нашим данным, установлены определенные гендерные различия в самооценке КЖ пациентов с ЦД в работах О.А. Дружининой и соавт. [19] и I. Ndukwe и соавт. [20]. Так, у женщин с ЦД в этих исследованиях отмечена большая степень ухудшения эмоционального состояния и негативного влияния его на КЖ пациенток.

По нашим данным, как и в исследовании I. Ndukwe и соавт. [20], установлена значимая связь между ухудшением КЖ и увеличением длительности ЦД. Результатом представленной работы является установление относительно слабой связи между снижением КЖ и выраженностью дистонического гиперкинеза. Эти результаты созвучны данным других исследователей, в частности, M. Smit и соавт. [21], N. Novaretti и соавт. [3], D. Ceylan и соавт. [22], согласно которым тяжесть двигательных нарушений (угол поворота головы, выраженность клонических подергиваний, дистонического тремора) при ЦД не оказывают значимого влияния на самооценку КЖ пациентов. В работе I. Ndukwe и соавт. [20], как и по нашим данным, степень тяжести ЦД, оцененная по TWSTRS, внесла в снижение КЖ менее значимый вклад, чем показатели боли и инвалидизации по самооценке пациентов.

Полученные данные о важной роли аффективных нарушений и болевого синдрома в снижении КЖ дополняют работы других исследователей. В исследовании M. Smit и соавт. [21] были выявлены сильные связи между степенью снижения КЖ и выраженностью депрессии, тревоги, нарушений сна, утомляемости, боли. По данным I. Ndukwe и соавт. [20], важными факторами, определяющими КЖ при ЦД у большинства пациентов, являлись боль, депрессия и тревога. В работе О.А. Дружининой и соавт. [19] также установлена значимая связь между КЖ пациентов с ЦД и характеристиками эмоционального состояния больных, выраженностью болевого синдрома.

Вопрос о влиянии поведенческих нарушений и когнитивной дисфункции на КЖ пациентов с ЦД является одним из наименее изученных аспектов обсуждаемой проблемы. Уточнена статистически значимая связь между снижением КЖ, инвалидизацией и ОКР. Как и в нашей работе, V. Varahona-Correa и соавт. [23] не отметили связи ОКР с тяжестью дистонии и продолжительностью заболевания. Оценив влияние ботулинотерапии, авторы отметили снижение выраженности аффективных нарушений (тревоги, соматизации и фобий), но не ОКР. Полагаем, дальнейшее исследование влияния ОКР на КЖ пациентов с ЦД и подходов к их терапии является актуальной задачей.

Представляют интерес результаты, свидетельствующие о негативном влиянии проявлений лобной дисфункции на эмоциональные и поведенческие аспекты КЖ. Установлена статистически значимая связь между ухудшением КЖ, показателем инвалидизации и импульсивностью в поведении, снижением когнитивных управляющих функций. Показана статистически значимая связь между показателем управляющих когнитивных функций и самооценкой эмоционального благополучия, стигматизации. Отчасти сходные данные были получены в работе R. Monaghan и соавт. [24], где были выявлены статистически значимые связи между снижением КЖ и результатами выполнения тестов на когнитивные управляющие функции. Оценки управляющих функций, по данным авторов, как и в нашей работе, не коррелировали с выраженностью боли, тяжестью двигательных симптомов.

Оценка импульсивности у пациентов с ЦД, насколько нам известно, ранее не проводилась. Между тем нами установлена статистически значимая связь между импульсивностью и снижением активности в повседневной, общественной/семейной жизни по самооценке пациентов, что обосновывает важность дальнейшего изучения влияния данного феномена на КЖ больных.

Обращает на себя внимание отсутствие значимой корреляционной связи между степенью выраженности аффективных, поведенческих расстройств, когнитивной дисфункции, диссомнических нарушений и тяжестью дистонического гиперкинеза, что может свидетельствовать об относительной самостоятельности патофизиологических механизмов этих нарушений у пациентов с ЦД. В исследовании I. Berardelli и соавт. [25] было показано, что депрессия, тревога, ОКР сохранялись у пациентов с ЦД в течение 5 лет наблюдения, несмотря на снижение тяжести дистонического гиперкинеза на фоне проводимой ботулинотерапии.

Выявленные корреляционные связи между болью и аффективными нарушениями, ОКР, субъективной оценкой ночного сна могут свидетельствовать о наличии общих (в частности, моноаминергических) нейрохимических механизмов формирования этих проявлений ЦД. Как известно, базальные ганглии функционально являются составляющей антиноцицептивной системы; множественные нейромедиаторные системы, связывающие базальные ганглии со стволом мозга, гипоталамусом, включены в механизмы регуляции сна. Не исключено также и непосредственное негативное воздействие болевого синдрома на эмоциональное состояние и качество сна пациентов.

**Заключение.** Полученные результаты обосновывают необходимость диагностики и оценки тяжести аффективных, поведенческих, сенсорных нарушений, качества сна у всех пациентов с ЦД. Коррекция исключительно дистонического феномена без лечения не двигательных проявлений ЦД недостаточна с позиции адекватного улучшения КЖ больных. Значимость депрессии, тревоги, ОКР, импульсивности в поведении, высокая стигматизация пациентов актуализируют использование в лечении пациентов с ЦД психофармакологических и психотерапевтических подходов.

1. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol*. 2010;17(Suppl. 1):9-14. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x
2. Чернуха ТН. Дистонические гиперкинезы: патофизиологическая характеристика, клиника, диагностика, лечение: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Минск; 2019. [Chernukha TN. *Distonicheskiye giperkinezy: patofiziologicheskaya kharakteristika, klinika, diagnostika, lecheniye: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk* [Dystonic hyperkineses: pathophysiological characteristics, clinic, diagnosis, treatment: Abstract of the thesis diss. ... doc. med. sci.]. Minsk; 2019 (In Russ.)].
3. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 Feb 4;9:596. doi: 10.7916/fhnv-v355
4. Чернуха ТН, Лихачев СА. Особенности психоэмоционального статуса пациентов с мышечной дистонией. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа (Минск)*. 2016;6(4):506-15. [Chernukha TN, Likhachev SA. Peculiarities of a psychoemotional status of patients with dystonia. *Neurologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Yevropa (Minsk)*. 2016;6(4):506-15 (In Russ.)].
5. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1668-81. doi: 10.1093/brain/awr224. Epub 2011 Sep 20.
6. Van den Dool J, Tijssen MA, Koelman JH, et al. Determinants of disability in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Nov;32:48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.014. Epub 2016 Aug 15.
7. Залялова ЗА, Хафизова ИФ, Хаятова ЗГ. Патофизиологические основы реабилитации при цервикальной дистонии. *Фарматека*. 2017;15:7-15. [Zalyalova ZA, Khafizova IF, Khayatova ZG. Pathophysiological bases of rehabilitation in cervical dystonia. *Farmateka*. 2017;15:7-15 (In Russ.)].
8. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:405-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.004
9. Paus S, Gross J, Moll-Müller M, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol*. 2011;258:1835-40. doi: 10.1007/s00415-011-6029-6
10. Салоухина НИ, Нодель МР, Толмачева ВА. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 [Salouchina NI, Nodel' MR, Tolmacheva VA. Non-motor disorders in patients with muscular dystonia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 (In Russ.)].
11. Толмачева ВА, Нодель МР, Салоухина НИ. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):135-40. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-135-140 [Tolmacheva VA, Nodel MR, Saloukhina NI. Non-motor disorders in cervical dystonia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):135-40. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-135-140 (In Russ.)].
12. Салоухина НИ, Нодель МР. Постерный доклад: Нейропсихиатрические нарушения у пациентов со спастической кривошеей. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом Санкт-Петербург, 15–19 июня 2019 г. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):556. [Salouchina NI, Nodel' MR. Poster presentation: Neuropsychiatric disorders in patients with spastic torticollis. Proceedings of the XI All-Russian Congress of Neurologists and the IV Congress of the National Stroke Association St. Petersburg, June 15–19, 2019. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):556 (In Russ.)].
13. Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Хатькова СЕ и др. Применение препарата. Диспорт (ботулинического токсина типа А) для лечения фокальных дистоний (медицинская технология). ФС No2011/446 от 27 декабря 2011 г. Москва; 2012. 108 с. [Orlova OR, Timerbayeva SL, Khat'kova SE, et al. The use of the drug. Dysport (botulinum toxin type A) for the treatment of focal dystonia (medical technology). FS No2011/446 dated December 27, 2011 Moscow; 2012. 108 p. (In Russ.)].
14. Yang J, Shao N, Song W, et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav*. 2016 Dec 18;7(2):e00592. doi: 10.1002/brb3.592
15. Лихачев СА, Чернуха ТН, Навоша СА. Болевой синдром в клинической картине оромандибулярной дистонии. *Российский журнал боли*. 2014;1(42):60. [Likhachev SA, Chernukha TN, Navosha SA. Pain syndrome in the clinical picture of oromandibular dystonia. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2014;1(42):60 (In Russ.)].
16. Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):608-14. doi: 10.1136/jnnp.72.5.608
17. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Feb;111(2):161-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.023. Epub 2008 Nov 7.
18. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord*. 2007;22:341-7. doi: 10.1002/mds.21234
19. Дружинина ОА, Жукова НГ, Шперлинг ЛП. Качество жизни при цервикальной дистонии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):43-9. [Druzhinina OA, Zhukova NG, Shperling LP. Quality of life at cervical dystonia. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):43-9. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-43-49 (In Russ.)].
20. Ndukwe I, O'Riordan S, Walsh CB, Hutchinson M. Trust the Patient Not the Doctor: The Determinants of Quality of Life in Cervical Dystonia. *Front Neurol*. 2020 Sep 4;11:991. doi: 10.3389/fneur.2020.00991
21. Smit M, Kamphuis ASJ, Bartels AL, et al. Fatigue, Sleep Disturbances, and Their Influence on Quality of Life in Cervical Dystonia Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Dec 5;4(4):517-23. doi: 10.1002/mdc3.12459. eCollection Jul-Aug 2017.
22. Ceylan D, Erer S, Zarifoglu M, et al. Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *Neurol Sci*. 2019 Apr;40(4):725-31. doi: 10.1007/s10072-019-3719-9. Epub 2019 Jan 18.
23. Barahona-Correa B, Bugalho P, Guimaraes J, Xavier M. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: a controlled study. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2274-8. doi: 10.1002/mds.23906. Epub 2011 Aug 9.
24. Monaghan R, Cogley C, Burke T, et al. Non-motor features of cervical dystonia: Cognition, social cognition, psychological distress and quality of life. *Clin Park Relat Disord*. 2020 Dec 7;4:100084. doi: 10.1016/j.prdoa.2020.100084
25. Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, et al. Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):583-5. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.076. Epub 2015 Jul 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
14.01.2022/27.02.2022/02.03.2022

### **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.

Нодель М.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>  
Салоухина Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-9234-3179>  
Толмачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>

# Сопутствующие расстройства и терапия при хронической неспецифической боли в нижней части спины и фибромиалгии

Насонова Т.И.<sup>1</sup>, Парфенова Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43

Фибромиалгия (ФМ) часто протекает под маской неспецифической боли в нижней части спины (НБНЧС).

**Цель** настоящего исследования – сравнительное изучение сочетанных расстройств и эффективности лечения при ФМ и хронической НБНЧС (ХНБНЧС).

**Пациенты и методы.** Обследованы 33 пациента с ХНБНЧС (27 женщин и 6 мужчин, средний возраст – 51,5±16,7 года) и 53 пациента с ФМ (47 женщин и 6 мужчин, средний возраст – 46,8±14,6 года). Интенсивность боли оценивали по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Опросник соматизированных расстройств (Screening for Somatoform Symptoms-2, SOMS-2), Шкалу сонливости Эпворта (ШСЭ), Индекс выраженности бессонницы (Insomnia Severity Index, ISI), пересмотренный Опросник для оценки влияния фибромиалгии (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQR; инвалидизация пациентов с ФМ), индекс Освестри (ИО); инвалидизация пациентов с ХНБНЧС). Комплексное лечение пациентов включало образовательные беседы, когнитивно-поведенческую терапию, кинезитерапию, в качестве лекарственных средств применяли антидепрессанты, у пациентов с ФМ – антиконвульсанты.

**Результаты и обсуждение.** Ранее диагноз ФМ был установлен только у 15% пациентов, диагноз ХНБНЧС – у 82% пациентов. Интенсивность боли при ФМ составила 7,1±1,9 балла по ЦРШ и была выше, чем при ХНБНЧС (5,6±2,4 балла;  $p=0,002$ ). В группе пациентов с ФМ установлены значимо более высокие показатели, чем при ХНБНЧС, тревожности по HADS (10,9±4,5 и 6,9±4,0 балла;  $p<0,001$ ), сонливости по ШСЭ (8,2±4,6 и 6,2±4,6 балла;  $p=0,014$ ), соматизации по SOMS-2 (28,0 и 20,0 балла;  $p<0,001$ ). Возможные анатомические причины боли установлены у всех пациентов с ХНБНЧС и только у 13% пациентов с ФМ. Через 6 мес после начала лечения в группе ФМ значимо ( $p<0,001$ ) снизилась интенсивность боли до 3,7±2,6 балла по ЦРШ, тревожность до 6,7±3,5 балла по HADS, депрессия до 4,7±2,6 балла по HADS, инвалидизация с 54,9±18,4 до 34,0±20,2 балла по FIQR, в группе ХНБНЧС значимо ( $p<0,05$ ) уменьшились интенсивность боли до 2,6±2,1 балла по ЦРШ, тревожность до 4,2±2,5 балла по HADS, депрессия до 6,5±3,3 балла по HADS, инвалидизация с 37,8±17,4 до 14,5±14,2 балла по ИО.

**Заключение.** ФМ в сравнении с ХНБНЧС реже диагностируется, сопровождается более высокой интенсивностью боли, тревожностью, сонливостью и соматизацией. Комплексная терапия приводит к стойкому положительному эффекту как при ХНБНЧС, так и при ФМ.

**Ключевые слова:** фибромиалгия; хроническая неспецифическая боль в спине; кинезитерапия; когнитивно-поведенческая терапия; антидепрессанты; антиконвульсанты.

**Контакты:** Татьяна Игоревна Насонова; [tatiana.martova@yandex.ru](mailto:tatiana.martova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Насонова ТИ, Парфенова ЕВ. Сопутствующие расстройства и терапия при хронической неспецифической боли в нижней части спины и фибромиалгии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):26–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-26-31

## Comorbidities and therapy for chronic non-specific low back pain and fibromyalgia

Nasonova T.I.<sup>1</sup>, Parfenova E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>2</sup>Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia

Fibromyalgia (FM) often occurs under the mask of non-specific low back pain (NLBP).

**Objective:** to compare the combined disorders and treatment efficacy in FM and chronic NLBP (chNLBP).

**Patients and methods.** We examined 33 patients with chNLBP (27 women and 6 men, mean age 51.5±16.7 years) and 53 patients with FM (47 women and 6 men, mean age 46.8±14.6 years). Pain intensity was assessed using a numerical rating scale (NRS), using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Screening for Somatoform Symptoms-2 (SOMS-2), the Epworth Sleepiness Scale (ESS), Insomnia Severity Index (ISI), updated Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR; disability in patients with FM), Oswestry Index (IO; disability in patients with chNLBP). Comprehensive treatment of patients included educational conversations, cognitive behavioral therapy, kinesiotherapy, among drugs antidepressants, and in patients with FM anticonvulsants.

**Results and discussion.** Previously, the diagnosis of FM was established only in 15% of patients, the diagnosis of chNLBP – in 82% of patients.

The intensity of pain in FM was  $7.1 \pm 1.9$  points according to the NRS and was higher than in chNLBP ( $5.6 \pm 2.4$  points;  $p=0.002$ ). In the group of patients with FM compared to patients with chNLBP, significantly higher values of anxiety according to HADS ( $10.9 \pm 4.5$  and  $6.9 \pm 4.0$  points;  $p<0.001$ ), sleepiness according to ESS ( $8.2 \pm 4.6$  and  $6.2 \pm 4.6$  points;  $p=0.014$ ), somatization according to SOMS-2 (28.0 and 20.0 points;  $p<0.001$ ) were detected. Possible anatomical causes of pain have been identified in all patients with chNLBP and only in 13% of patients with FM. 6 months after the start of treatment in the FM group, pain intensity significantly ( $p<0.001$ ) decreased to  $3.7 \pm 2.6$  points according to the NRS, anxiety to  $6.7 \pm 3.5$  points according to HADS, depression to  $4.7 \pm 2.6$  points according to HADS, disability from  $54.9 \pm 18.4$  to  $34.0 \pm 20.2$  points according to FIQR; in chNLBP group pain intensity significantly ( $p<0.05$ ) decreased to  $2.6 \pm 2.1$  points according to the NRS, anxiety decreased to  $4.2 \pm 2.5$  points according to HADS, depression to  $6.5 \pm 3.3$  points according to HADS, disability from  $37.8 \pm 17.4$  to  $14.5 \pm 14.2$  points according to IO.

**Conclusion.** FM is less frequently diagnosed in comparison with chNLBP, accompanied by a higher pain intensity, anxiety, sleepiness and somatization. Complex therapy leads to a stable positive effect both in chNLBP and in FM.

**Keywords:** fibromyalgia; chronic nonspecific back pain; kinesitherapy; cognitive behavioral therapy; antidepressants; anticonvulsants.

**Contact:** Tatyana Igorevna Nasonova; [tatiana.martova@yandex.ru](mailto:tatiana.martova@yandex.ru)

**For reference:** Nasonova TI, Parfenova EV. Comorbidities and therapy for chronic non-specific low back pain and fibromyalgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):26–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-26-31

По данным эпидемиологического исследования, включившего 50 952 человека, более половины (56,6%) взрослого населения испытывают скелетно-мышечную боль [1]. При этом почти каждый пятый (19%) страдает умеренной или сильной хронической болью (ХБ) [2], которая сохраняется  $\geq 3$  мес [3] и негативно влияет на качество жизни, обычную повседневную активность, сон, психическое здоровье и социальную жизнь пациентов [4–6]. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) ХБ выделена в отдельный раздел [3].

Среди вариантов ХБ часто отмечаются хроническая неспецифическая боль в нижней части спины (ХНБНЧС) и фибромиалгия (ФМ), которые значительно снижают качество жизни и во многих случаях приводят к инвалидизации [7–11]. При ХНБНЧС и ФМ часто отмечаются сочетанные расстройства в виде тревоги, депрессии и нарушения сна [12–18].

Нефармакологические методы лечения при ХНБНЧС и ФМ включают образование пациентов, психологические методы лечения (когнитивно-поведенческую терапию – КПТ) и кинезитерапию [19–21]. В качестве лекарственных средств при ХНБНЧС используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), трициклические антидепрессанты, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [22–26]. При ФМ у пациентов дополнительно применяют антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) [27]. При обострении ХБ могут использоваться НПВП, так как они облегчают боль и повышают функциональную активность пациентов [26, 28].

В реальной клинической практике ФМ диагностируется относительно редко, пациенты часто наблюдаются с диагнозом ХНБНЧС, при этом мало изучены сочетанные расстройства, а также эффективность лечения при ФМ и ХНБНЧС.

**Цель** настоящего исследования – сравнительное изучение сочетанных расстройств и эффективности лечения ФМ и ХНБНЧС.

**Пациенты и методы.** *Критерии включения* в наблюдательное исследование: наличие ФМ или ХНБНЧС, возраст пациентов от 18 до 70 лет. *Критерии исключения:* беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; наличие в анамнезе злокачественного новообразования,

травмы позвоночника или других специфических заболеваний; выраженные когнитивные нарушения.

В исследование включено 33 пациента с ХНБНЧС (27 женщин и 6 мужчин, средний возраст –  $51,5 \pm 16,7$  года) и 53 пациента с ФМ (47 женщин и 6 мужчин, средний возраст –  $46,8 \pm 14,6$  года). Все пациенты проходили лечение в неврологических отделениях Клиники нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета. Специфический характер боли был исключен на основании соматического и неврологического обследования, лабораторных обследований, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), рентгеновской компьютерной томографии позвоночника, электронейромиографии. Все пациенты подписывали информированное согласие согласно форме, установленной и одобренной локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Диагноз ХНБНЧС ставился при наличии ХБ в нижней части спины с иррадиацией в нижние конечности (люмбашиалгия) или без таковой (люмбалгия) и отсутствии признаков радикулопатии, поясничного стеноза и специфических заболеваний («красных флажков») [19, 26]. Диагноз ФМ ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) 2016 г. [29]. Проводилась оценка количества болевых зон в соответствии с Таксономией боли Американского общества по изучению боли (American Pain Society Pain Taxonomy, AAPT) [30] и пальпаторных точек в соответствии с критериями ACR 1990 г. [31].

Интенсивность боли оценивали по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ). Скрининговая оценка наличия ФМ проводилась с помощью опросника FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool). Для выявления коморбидных психических расстройств использовались: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Опросник соматизированных расстройств (Screening for Somatoform Symptoms-2, SOMS-2). Для оценки нарушений сна использовались шкала сонливости Эпворта (ШСЭ), индекс выраженности бессонницы (Insomnia Severity Index, ISI). Для оценки уровня инвалидизации пациентов с ФМ использовался пересмотренный Опросник влияния фибромиалгии (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQR), для оценки уровня инвалидизации пациентов с ХНБНЧС – индекс Освестри (ИО).

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с ФМ и ХНБНЧС

Table 1. Clinical characteristics of patients with FM and chNLBP

Клинические характеристики	Пациенты с ФМ	Пациенты с ХНБНЧС	p
FiRST, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	3,0 [3,0; 4,0]	<0,001
Количество болевых зон по критериям ААРТ	7,0±1,4	2,5±1,2	<0,001
Интенсивность болевого синдрома (ЦРШ), баллы	7,1±1,9	5,6±2,4	0,002
Уровень инвалидизации, баллы	54,9±18,4 (по FIQR)	37,8±17,4 (по ИО)	Не сопоставимо из-за применения различных шкал
HADS (тревога)	10,9±4,5	6,9±4,0	<0,001
HADS (депрессия)	7,9±3,4	7,6±3,7	0,685
SOMS-2, баллы	28,0 [22,0; 34,0]	20,0 [14,0; 27,0]	<0,001
ISI, баллы	15,0 [9,0; 19,0]	12,0 [6,0; 17,0]	0,06
ШСЭ, баллы	8,2±4,6	6,2±4,6	0,014

Все пациенты проходили стационарное лечение в КНБ им. А.Я. Кожевникова, которое включало образовательные беседы о доброкачественном характере боли, целесообразности сохранения физической и социальной активности, КПТ, индивидуальную и групповую кинезитерапию (лечебную гимнастику).

Пациенты с ХНБНЧС получали антидепрессанты с выраженным противоболевым эффектом: амитриптилин, дулоксетин или венлафаксин; пациенты с ФМ – антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин, милнаципран), антиконвульсанты (габапентин, прегабалин) или комбинацию препаратов (дулоксетин + габапентин, дулоксетин + прегабалин, венлафаксин + прегабалин).

Эффективность комбинированного лечения пациентов с ФМ, ХНБНЧС, проводимого в КНБ им. А.Я. Кожевникова, оценивалась через 6 мес от начала лечения.

Анализ данных проводился с помощью методов описательной, параметрической и непараметрической статистики. Данные для непрерывных переменных с нормальным рас-

Таблица 2. Возможные анатомические источники боли у пациентов с ХНБНЧС

Table 2. Possible anatomical sources of pain in patients with chNLBP

Источник боли	Число пациентов	
	абс.	%
КПС	10	30
ФС	7	21
КПС и ФС	15	46
Межпозвоночный диск	1	3

пределением были представлены в виде  $M \pm \delta$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $\delta$  – среднее квадратичное отклонение. Данные для непрерывных переменных с ненормальным распределением были представлены в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [25-го; 75-го перцентилей]. Для описания категориальных переменных использовали частоты. Для сравнения групп по количественным переменным с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения групп по количественным переменным с ненормальным распределением использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения показателей во времени в рамках одной группы с нормальным распределением признака использовался парный t-критерий Стьюдента. Статистическая обработка информации проводилась с использованием программы Jamovi 1.6.23. При оценке статистически значимыми считали результаты при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Диагноз ФМ был установлен до поступления в КНБ им. А.Я. Кожевникова только у 8 (15%) пациентов, диагноз ХНБНЧС (люмбагия, люмбоишиалгия, дорсалгия) – у 27 (82%) пациентов. Все пациенты страдали от ХБ; пациенты с ФМ чаще, чем пациенты с ХНБНЧС, предъявляли жалобы на нарушение сна и усталость. Сопоставление основных клинических характеристик, выраженность эмоциональных расстройств, уровень соматизации, выраженность инсомнии и сонливости представлены в табл. 1.

Только у 7 (13%) пациентов с ФМ, помимо множественной болезненности, выявлены возможные анатомические причины боли в спине: фасеточные суставы (ФС; четыре пациента), крестцово-подвздошное сочленение (КПС; три пациента). Возможные источники боли у пациентов с ХНБНЧС представлены в табл. 2.

Результаты лечения пациентов с ФМ и ХНБНЧС представлены соответственно в табл. 3 и 4.

**Обсуждение.** ФМ относительно редко диагностируется в нашей стране, имеются лишь единичные работы, посвященные этому заболеванию [32, 33], нет сравнительных исследований ФМ и ХНБНЧС. В других странах проведены исследования, посвященные сравнению клинических характеристик ХНБНЧС и ФМ [34–36] и результатов лечения пациентов [37–40], в том числе комплексного [40].

Результаты нашего исследования показали, что если ХНБНЧС диагностируется в большинстве (82%) случаев, то ФМ – только у небольшой части пациентов (15%); это говорит о плохой осведомленности врачей в нашей стране о ФМ. В России разработаны клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с неспецифической болью в нижней части спины [26], что позволяет врачам своевременно выявлять данное заболевание и назначать лечение таким пациентам. В случае с ФМ недостаточная информированность врачей может быть связана с отсутствием в России клинических рекомендаций и официально адапти-

Таблица 3. *Результаты лечения ФМ через 6 мес, баллы*

Table 3. *Results of FM treatment after 6 months, points*

Шкала/опросник	Пациенты с ФМ		p
	при поступлении	через 6 мес±7 дней	
ЦРШ	7,1±1,9	3,7±2,6	<0,001
HADS (тревога)	10,9±4,5	6,7±3,5	<0,001
HADS (депрессия)	7,9±3,4	4,7±2,6	<0,001
FIQR	54,9±18,4	34,0±20,2	<0,001

Таблица 4. *Результаты лечения ХНБНЧС через 6 мес, баллы*

Table 4. *Results of chNLBP treatment after 6 months, scores*

Шкала/опросник	Пациенты с ХНБНЧС		p
	при поступлении	через 6 мес±7 дней	
ЦРШ	5,6 ±2,4	2,6±2,1	<0,001
HADS (тревога)	6,9±4,0	4,2±2,5	<0,001
HADS (депрессия)	7,6±3,7	6,5±3,3	0,044
ИО	37,8±17,4	14,5±14,2	<0,001

рованных на русский язык критериев диагностики и опросников для выявления ФМ. На территории нашей страны зачастую используются устаревшие критерии диагностики ФМ – критерии ACR 1990 г. [31], основывающиеся на оценке количества триггерных точек. Реже используются обновленные критерии диагностики ACR 2016 г. [29], однако они требуют значительных временных затрат доктора и достаточно сложны при подсчете результатов. Критерии ACR 2016 г. могут быть использованы при проведении исследований, для применения в клинической практике более удобными можно считать критерии AAPT, опубликованные в 2019 г. [30].

В доступной нам литературе не встретилось исследований по изучению возможных анатомических источников боли у пациентов с ФМ и ХНБНЧС в реальной клинической практике. Результаты проведенного исследования показали, что возможный источник боли можно установить у всех пациентов с ХНБНЧС и только у небольшой части (13%) пациентов с ФМ, поэтому отсутствие анатомических источников боли может служить дополнительным диагностическим критерием ФМ. Установленные анатомические источники боли в наблюдаемой группе ХНБНЧС соответствуют данным ранее проведенных исследований [19, 26].

В наблюдаемой группе у многих пациентов с ХНБНЧС и у большинства пациентов с ФМ выявлены расстройства сна, повышенный уровень тревоги, депрессии и соматизации, что соответствует результатам ранее проведенных исследований [34–36, 40]. В группе пациентов с ФМ установлены значимо более высокие показатели, чем при ХНБНЧС, тревожности по HADS, сонливости по ШСЭ, соматизации по SOMS-2, что может быть использовано в качестве дополнительных критериев дифференциальной диагностики между ФМ и ХНБНЧС. Своевременное выявление коморбидных расстройств при ХНБНЧС и ФМ позволяет персонализировать подходы к терапии: например, при бессоннице – провести комплексную терапию для улучшения сна, при аффективных расстройствах – комплексную терапию для улучшения эмоционального состояния.

Результаты проведенного исследования показали, что комплексное лечение (образовательная программа с элементами КПТ, кинезитерапия и фармакотерапия) приводит к существенному улучшению состояния у пациентов как с ХНБНЧС, так и с ФМ. Выявлен стойкий (в течение 6 мес) положительный эффект в виде снижения ХБ, улучшения

эмоционального статуса и сна пациентов. Полученные данные согласуются с результатами исследования F. Angst и соавт. [40], в котором 65 пациентов с ФМ и 60 пациентов с ХНБНЧС получали междисциплинарное лечение, включающее индивидуальную лечебную физкультуру, поведенческую психотерапию, фармакотерапию, методы релаксации, элементы традиционной китайской медицины. Через 6 мес от начала лечения пациенты обеих групп отметили существенное улучшение состояния: у пациентов с ФМ снизилась интенсивность болевого синдрома (размер эффекта, effect size; ES=0,56), улучшились функциональный статус и качество жизни (ES=0,75), уменьшилась выраженность депрессии (ES=0,48) и тревоги (ES=0,37); у пациентов с ХНБНЧС снизилась интенсивность болевого синдрома (ES=0,56), улучшились функциональный статус и качество жизни (ES=0,54), при этом выраженность депрессии (ES=0,02) и тревоги (ES=0,28) значительно не изменилась [40].

Немедикаментозные методы – обязательная составляющая лечения пациентов с ХБ, они применяются в комбинации с фармакотерапией и подбираются персонально в соответствии с сопутствующими расстройствами пациента и его функциональным статусом [19, 27]. Образование пациентов – начальный, но при этом важный этап лечения как ХНБНЧС, так и ФМ [19, 27]. В ходе образовательной беседы врач должен проинформировать пациента о благоприятном прогнозе, возможных способах медикаментозного и немедикаментозного лечения. Правильное представление пациента о заболевании повышает приверженность лечению, а значит и его эффективность. КПТ – вид психотерапевтического воздействия, который имеет доказательную базу в лечении ХБ, в том числе при ХНБНЧС и ФМ [19, 20, 41]. Важными преимуществами КПТ являются ее структурированность и краткосрочность. В ходе сессий КПТ болевого синдрома применяются когнитивные (выявление автоматических мыслей, когнитивная перестройка) и поведенческие (поведенческие эксперименты) техники, приводящие к снижению интенсивности боли и улучшению качества жизни [42]. Кинезитерапия, один из немедикаментозных методов лечения, может проводиться как индивидуально, так и в группах [43]. Не существует убедительных данных о преимуществе какого-либо метода кинезитерапии; важны комплаентность пациента, регулярность физических упражнений и избегание чрезмерных, резких, неловких движений [27, 43].

Результаты проведенного исследования согласуются с данными об эффективности антидепрессантов при ХНБНЧС и ФМ [24–26]. При ФМ вместе с антидепрессантами [27, 44, 45] следует использовать антиконвульсанты [27, 46, 47]. Для достижения стойкого положительного эффекта курс приема антиконвульсантов и антидепрессантов должен составлять не менее 6 мес.

**Заключение.** Таким образом, в сравнении с ХНБНЧС ФМ реже диагностируется, сопровождается, помимо мно-

жественной болезненности, более высокой интенсивностью боли, тревожностью, сонливостью и соматизацией. Анатомические причины боли (поражение ФС и КПС) относительно редко обнаруживается у пациентов с ФМ. Комплексная терапия, включающая нелекарственные методы (образовательная программа, КПТ, кинезитерапия) и фармакотерапию (антидепрессанты; при ФМ – также антиконвульсанты), приводит к стойкому положительному эффекту как при ХНБНЧС, так и при ФМ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hagen M, Madhavan T, Bell J. Combined analysis of 3 cross-sectional surveys of pain in 14 countries in Europe, the Americas, Australia, and Asia: impact on physical and emotional aspects and quality of life. *Scand J Pain*. 2020 Jul 28;20(3):575–89. doi: 10.1515/sjpain-2020-0003
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10.
- Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003–7. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000160
- Kim W, Jin YS, Lee CS, et al. Influence of knee pain and low back pain on the quality of life in adults older than 50 years of age. *PM R*. 2015 Sep;7(9):955–61. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.03.002. Epub 2015 Mar 7.
- Kawai K, Kawai AT, Wollan P, Yawn BP. Adverse impacts of chronic pain on health-related quality of life, work productivity, depression and anxiety in a community-based study. *Fam Pract*. 2017 Nov 16;34(6):656–61. doi: 10.1093/fampra/cmx034
- Witt EA, Kenworthy J, Isherwood G, Dunlop WC. Examining the association between pain severity and quality-of-life, work-productivity loss, and healthcare resource use among European adults diagnosed with pain. *J Med Econ*. 2016 Sep;19(9):858–65. doi: 10.1080/13696998.2016.1178127. Epub 2016 May 4.
- Hurwitz EL, Randhawa K, Yu H, et al. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018 Sep;27(Suppl 6):796–801. doi: 10.1007/s00586-017-5432-9. Epub 2018 Feb 26.
- Jones GT, Atzeni F, Beasley M, et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2015 Feb;67(2):568–75. doi: 10.1002/art.38905
- Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, et al. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jun;63(6):808–20. doi: 10.1002/acr.20328
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: Sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995 Jan;22(1):151–6.
- Давыдов ОС, Глебов МВ. Фибромиалгия. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):66–74. doi: 10.17116/pain20201803166 [Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2020;18(3):66–74. doi: 10.17116/pain20201803166 (In Russ.)].
- Сулова ЕЮ, Парфенов ВА. Комплексный подход к лечению пациентов с хронической люмбагией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2015;115(10-2):16–21. doi: 10.17116/jnevro201511510216-21 [Suslova EJu, Parfenov VA. A complex approach to the treatment of patients with chronic lumbalgia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(10-2):16–21. doi: 10.17116/jnevro201511510216-21 (In Russ.)].
- Ламкова ИА, Парфенов ВА. Инсомния при хронической неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):62–7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-62-67 [Lamkova IA, Parfenov VA. Insomnia in chronic non-specific low back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):62–7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-62-67 (In Russ.)].
- Ciaramella A, Poli P. Chronic Low Back Pain: Perception and Coping With Pain in the Presence of Psychiatric Comorbidity. *J Nerv Ment Dis*. 2015;203(8):632–40. doi: 10.1097/NMD.0000000000000340
- Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther*. 2018;98(5):325–35. doi: 10.1093/ptj/pzy020
- Bilge U, Sari YE, Balcioglu H, et al. Prevalence of comorbid diseases in patients with fibromyalgia: A retrospective cross-sectional study. *J Pak Med Assoc*. 2018 May;68(5):729–32.
- Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, et al. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):1219–25. doi: 10.4088/jcp.v67n0807
- Bradley LA. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2005 Apr;9(2):79–86. doi: 10.1007/s11916-005-0042-3
- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2(Suppl 2):S192–300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1
- Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 10;2013(9):CD009796. doi: 10.1002/14651858.CD009796.pub2
- Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, et al; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):536–41. doi: 10.1136/ard.2007.071522
- Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010 Dec;11(12):1282–90. doi: 10.1016/j.jpain.2010.03.002. Epub 2010 May 15.
- Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, et al. The pharmacological management of chronic lower back pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jan;22(1):109–19. doi: 10.1080/14656566.2020.1817384. Epub 2020 Sep 4.
- Макаров СА, Чурюканов МВ, Чурюканов ВВ. Антидепрессанты в лечении боли. *Российский журнал боли*. 2016;3-4(51):74–84. [Makarov SA, Churyukanov MV, Churyukanov VV. Antidepressants in the treatment of pain. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2016;3-4(51):74–84 (In Russ.)].
- Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;2008(1):CD001703. doi: 10.1002/14651858.CD001703.pub3
- Российское межрегиональное общество по изучению боли. Клинические рекомендации Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. 2021. 47 с. Режим доступа: [https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1\\_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91\\_2020.pdf](https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf)

- [Rossiyskoye mezhhregional'noye obshchestvo po izucheniyu boli. *Klinicheskiye rekomendatsii Diagnostika i lecheniye skeletno-myshechnykh (nеспetsificheskikh) bole v nizhney chasti spiny.* 2021 [Russian Interregional Society for the Study of Pain. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) pain in the lower back. 2021]. 47 p. Available from: [https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1\\_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91\\_2020.pdf](https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf) (In Russ.)].
27. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):318-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. Epub 2016 Jul 4.
28. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
29. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec;46(3):319-29. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
30. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20(6):611-28. doi: 10.1016/j.jpain.2018.10.008
31. 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
32. Теплякова ОВ, Попов АА, Волкова ЛИ, Сарапулова АВ. Фибромиалгия: клиническая картина и варианты заболевания. *Современная ревматология.* 2020;14(2):45-51. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-45-51 [Tepliyakova OV, Popov AA, Volkova LI, Sarapulova AV. Fibromyalgia: clinical presentation and variants of the disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):45-51. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-45-51 (In Russ.)].
33. Стороженко ОН. Распространенность и факторы риска синдромов фибромиалгии и хронической генерализованной боли в популяции г. Екатеринбурга: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 171 с. Доступно по ссылке: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_004060836/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004060836/) [Storozhenko ON. *Rasprostranennost' i faktory riska sindromov fibromialgii i khronicheskoy generalizovannoy boli v populyatsii g. Yekaterinburga.* Dis. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2004. 171 p. Available from: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_004060836](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004060836/) (In Russ.)].
34. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Dec;13(6):513-20. doi: 10.1007/s11926-011-0206-6
35. De Oliveira Paes Leme M, Yuan SLK, Oliveira Magalhaes M, et al. Pain and quality of life in knee osteoarthritis, chronic low back pain and fibromyalgia: a comparative cross-sectional study. *Reumatismo.* 2019 Jul 9;71(2):68-74. doi: 10.4081/reumatismo.2019.1104
36. Boonen A, van den Heuvel R, van Tubergen A, et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64(3):396-402. doi: 10.1136/ard.2003.019711
37. O'Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Apr;96(4):724-734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19.
38. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, et al. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract.* 2013 Mar;13(3):239-52. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00578.x
39. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz.* 2016 Feb;30(1):47-61. doi: 10.1007/s00482-015-0084-3
40. Angst F, Brioschi R, Main CJ, et al. Interdisciplinary rehabilitation in fibromyalgia and chronic back pain: a prospective outcome study. *J Pain.* 2006 Nov;7(11):807-15. doi: 10.1016/j.jpain.2006.03.009
41. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag.* May-Jun 2013;18(3):119-26. doi: 10.1155/2013/918216
42. Beck JS. Cognitive behavior therapy: basics and beyond. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2011. 394 p.
43. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, et al. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1-14. doi: 10.1155/2017/2356346
44. Rico-Villademoros F, Slim M, Calandre EP. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Exp Rev Neurother.* 2015;15(10):1123-50. doi: 10.1586/14737175.2015.1091726
45. Häuser W, Urrutia G, Tort S, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD010292. doi: 10.1002/14651858.cd010292
46. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 11;2013(11):CD010567. doi: 10.1002/14651858.cd010567
47. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA.* 2014;312(2):182. doi: 10.1001/jama.2014.6336

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
27.03.2022/23.05.2022/26.05.2022

#### 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.

Насонова Т.И. <http://orcid.org/0000-0003-4971-9254>  
Парфенова Е.В. <http://orcid.org/0000-0003-4694-4202>

# Уровень социальной адаптации и его связь с основными клинико-динамическими и психологическими характеристиками при коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости

Рощина О.В.<sup>1</sup>, Симуткин Г.Г.<sup>1</sup>, Бохан Н.А.<sup>1,2,3</sup>, Суровцева А.К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск

<sup>1</sup>Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4; <sup>2</sup>Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2;

<sup>3</sup>Россия, 34050, Томск, проспект Ленина, 36

Алкогольная зависимость (АЗ) и расстройства настроения являются не только серьезной медицинской и социально-экономической проблемой для современного общества, но и причиной нарушений социальной адаптации, формирующихся уже на ранних этапах каждого из этих расстройств, а также в случае их коморбидности.

**Цель** исследования — определение взаимосвязи уровня субъективной оценки социальной адаптации с основными клинико-динамическими и психологическими характеристиками у пациентов с аффективными расстройствами (АР) с коморбидной АЗ.

**Пациенты и методы.** В исследование вошло 126 пациентов, получавших лечение в отделениях аффективных или аддитивных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра по поводу АР (F31 – F34.1 по МКБ-10; n=83) или АР, коморбидного с АЗ (F10.2; n=43). В исследовании использованы клинико-динамический, психометрический, патопсихологический и статистический методы.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты с АР без коморбидности при поступлении характеризовались большей выраженностью субъективного нарушения социальной адаптации и ангедонии, в структуре их личности преобладали ипохондрические, депрессивные, психастенические и шизоидные черты. При этом состояние пациентов с коморбидностью АР и АЗ объективно оценивалось как более тяжелое. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня субъективной оценки социальной адаптации с ангедонией в группе пациентов с «чистыми» АР, а в группе с коморбидностью АР и АЗ — с выраженностью депрессивной симптоматики (за счет типичных депрессивных симптомов), а также с депрессивными и тревожными личностными чертами пациентов.

**Заключение.** Самооценка социальной адаптации пациентов с «чистыми» АР зависит от интенсивности проявлений ангедонии, а у пациентов с коморбидностью АР и АЗ — от депрессивной симптоматики (за счет типичных депрессивных симптомов) и от выраженности таких психологических характеристик, как депрессивность и психастения.

**Ключевые слова:** аффективные расстройства; алкогольная зависимость; коморбидность; социальная адаптация; клинико-динамические характеристики; патопсихологические характеристики.

**Контакты:** Ольга Вячеславовна Рощина; roshchinaov@vtomske.ru

**Для ссылки:** Рощина ОВ, Симуткин ГГ, Бохан НА, Суровцева АК. Уровень социальной адаптации и его связь с основными клинико-динамическими и психологическими характеристиками при коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):32–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-32-37

## Social adaptation level and its relationship with the main clinico-dynamic and psychological characteristics in the comorbidity of affective disorders and alcohol dependence

Roshchina O.V.<sup>1</sup>, Simutkin G.G.<sup>1</sup>, Bokhan N.A.<sup>1,2,3</sup>, Surovtseva A.K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy Sciences, Tomsk;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; <sup>3</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk

<sup>1</sup>4, Aleutskaya St., Tomsk 634014, Russia; <sup>2</sup>2, Moskovskiy tract, Tomsk 634050, Russia; <sup>3</sup>36, Lenin Prospect, Tomsk 34050, Russia

Alcohol dependence (AD) and mood disorders are not only a serious medical and socio-economic problem for modern society, but also the cause of social adaptation disorders that form even in the early stages of each of these disorders, as well as in case of their comorbidity.

**Objective:** to determine the relationship between the level of subjective assessment of social adaptation and the main clinical, dynamic and psychological characteristics in patients with affective disorders (AFD) with comorbid AD.

**Patients and methods.** The study included 126 patients treated for AFD in the departments of affective or addictive conditions of the clinic of the Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center (F31 – F34.1 according to ICD-10; n=83) or AFD comorbid with AD (F10.2; n=43). The study used clinical-dynamic, psychometric, pathopsychological and statistical methods.

**Results and discussion.** Patients with AFD without comorbidity at admission were characterized by a greater severity of subjective impairment of social adaptation and anhedonia; hypochondriacal, depressive, psychasthenic and schizoid traits predominated in the structure of their personality. At the same time, the condition of patients with AFD and AD comorbidity was objectively assessed as more severe. An inverse correlation was found between the level of subjective assessment of social adaptation and anhedonia in the group of patients with “pure” AFD, and in the group with AFD and AD comorbidity, with the severity of depressive symptoms (due to typical depressive symptoms), as well as with depressive and anxious personality traits of patients.

**Conclusion.** Self-assessment of social adaptation of patients with “pure” AFD depends on the intensity of anhedonia manifestations, and in patients with AFD and AD comorbidity, on depressive symptoms (due to typical depressive symptoms) and on the severity of such psychological characteristics as depression and psychasthenia.

**Keywords:** affective disorders; alcohol addiction; comorbidity; social adaptation; clinical and dynamic characteristics; pathopsychological characteristics.

**Contact:** Olga Vyacheslavovna Roshchina; roshchinaov@vtomske.ru

**For reference:** Roshchina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Suroviseva AK. Social adaptation level and its relationship with the main clinico-dynamic and psychological characteristics in the comorbidity of affective disorders and alcohol dependence. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):32–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-32-37

Алкогольная зависимость (АЗ) и аффективные расстройства (АР) являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, а также причиной нарушений социальной адаптации, формирующихся уже на ранних этапах каждого из этих расстройств [1, 2]. Любые нарушения психики, даже субклинического уровня, в значительной мере нарушают социальное функционирование и снижают качество жизни больных [3, 4], при этом различные типы расстройств поражают разные сферы социального функционирования: при АР, более чем при других психических расстройствах, снижается качество жизни [5], а при АЗ – социальная адаптация [6], что усугубляется ауто- и гетероагрессивными тенденциями пациентов [7, 8]. Эти расстройства дезорганизуют адаптивное поведение больных, могут повлечь за собой снижение профессионального статуса, распад семьи, а также значительные финансовые затраты на лечение. Указанные факторы оказывают выраженное влияние на качество жизни и уровень социальной адаптации [9]. Важную роль в возникновении как АР, так и АЗ играют стресс и неэффективные индивидуальные стратегии совладания с ним [10–12]. При каждом из заболеваний в структуре личности пациента отмечаются алекситимия [13], социальная тревожность [14], нарушение социальной адаптации [15, 16]. Сочетание депрессивных черт с симптомами социальной тревожности может служить фактором риска АЗ, где алкоголь играет роль фасилитатора общения, нивелирующего чувство социальной отчужденности, а нарушение уровня социальной адаптации при АЗ может выступать триггерным фактором для развития «вторичных» депрессивных расстройств, психогенно спровоцированных депрессий, возникших в результате пагубного влияния пьянства на различные сферы жизни и социальной адаптации [17]. При этом удовлетворенность качеством жизни и социальной адаптацией играет значительную роль в формировании и стабилизации ремиссий как АР, так и АЗ [18], что обуславливает важность изучения этой клинической характеристики для реабилитации пациентов с указанными расстройствами.

**Цель исследования** – определение взаимосвязи уровня субъективной оценки социальной адаптации с основными клинико-динамическими и психологическими характеристиками у пациентов с АР и коморбидной АЗ.

Для реализации этой цели сформулированы следующие задачи: 1) определить уровень субъективной оценки социальной адаптации пациентов с АР и в случае их коморбидности с АЗ; 2) выявить основные клинико-динамические и клинико-патопсихологические характеристики при АР в «чистом» виде и в коморбидности с АЗ; 3) определить взаимосвязь субъективной оценки уровня социальной адаптации и основных клинико-динамических и клинико-патопсихологических характеристик у соответствующих пациентов.

**Пациенты и методы.** Проведено обследование пациентов, получавших лечение в клинике НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) в 2019–2020 гг. с диагнозом, отвечающим диагностическим критериям депрессивного эпизода: единичного, в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР), рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (соответственно F32, F31, F33) или дистимии (F34.1) с коморбидным диагнозом синдрома зависимости от алкоголя (F10.2) или без указанной коморбидности. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №6 от 21.07.2017). Все пациенты подписали форму информированного согласия. Исследовательская выборка представлена 126 пациентами в возрасте в среднем 45 [33; 53] лет. Из них было 43 мужчины (34,1%) и 83 женщины (65,9%). Были выделены две исследовательские группы: пациенты с депрессивным эпизодом в рамках АР или с дистимией (n=83; далее по тексту – группа F3) и пациенты с коморбидным течением АР и АЗ (n=43; группа F10 + F3). Средний возраст пациентов в группе F3 составил 47 [32; 56] лет, в группе F10+F3 – 43 [36; 49] года (p=0,489, критерий Манна–Уитни). Среди пациентов с «чистыми» АР преобладали женщины (83,1%; n=69), а среди пациентов с коморбидной АЗ – мужчины (67,4%; n=29; p=0,001, критерий  $\chi^2$ ).

Клинико-динамическая оценка (до начала психофармакотерапии и на 28-й день лечения) осуществлялась с помощью следующих психометрических инструментов: структурированное интервью для Шкалы оценки депрессии Гамильтона, версия для сезонных АР (Seasonal Pattern

Assessment Questionnaire – Seasonal Affective Disorder, SIGH-SAD), позволяющее оценивать выраженность как типичной, так и атипичной депрессивной симптоматики [19]; Шкала ангедонии Снайта–Гамильтона, модифицированная для клинических исследований (Snaitth-Hamilton Pleasure Scale modified for Clinician administration, SHAPS-C) [20]; Шкала самооценки социальной адаптации (Social Adaptation Self-evaluation Scale, SASS) [21]; динамика состояния пациентов оценивалась с помощью Шкалы глобального клинического впечатления (Clinical Global Impression scale, CGI) и ее подшкал для оценки тяжести заболевания (CGI-Severity, CGI-S) и выраженности степени улучшений (CGI-Improvement, CGI-I) на 28-й день терапии. Для исследования индивидуально-личностных характеристик пациентов использован опросник Mini-Mult в адаптации В.П. Зайцева (Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности – СМОЛ) [22]. Количественные данные в обследуемой выборке, не соответствующие нормальному закону распределения (критерий Шапиро–Уилка), представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей – Ме [25-й; 75-й перцентили]. При проверке нулевой гипотезы за критический уровень значимости принят  $p=0,05$ .

Таблица 1. *Нозологическая структура АР в группах пациентов, n (%)*

Table 1. *Nosological structure of AFD in the study groups, n (%)*

Диагноз (МКБ-10)	Группа F3 (n=83)	Группа F10 + F3 (n=43)
БАР (F31)	22 (26,5)	8 (18,6)
Депрессивный эпизод (F32)	22 (26,5)	9 (20,9)
Рекуррентное АР (F33)	27 (32,5)	10 (23,3)
Дистимия (F34.1)	12 (14,5)	16 (37,2)*

*Примечание.* МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; \* –  $p=0,036$  (критерий  $\chi^2$ )

Таблица 2. *Синдромальная характеристика до начала терапии в группах пациентов, n (%)*

Table 2. *Syndromic characteristics before the start of therapy in patients of study groups, n (%)*

Психопатологический синдром	Группа F3 (n=83)	Группа F10 + F3 (n=40)
Депрессивный	28 (33,7)*	8 (20)
Тревожно-депрессивный	24 (28,9)*	8 (20)
Астено-депрессивный	15 (18,1)	6 (15)
Дистимический	9 (10,8)	6 (15)
Дистимико-дисфорический	3 (3,6)	7 (17,5)
Полиморфный	4 (4,8)	5 (12,5)

*Примечание.* \* –  $p=0,040$  (критерий  $\chi^2$ ).

**Результаты.** Исследование социального статуса пациентов не выявило межгрупповых различий: большинство представителей выделенных групп состояли в браке, имели высшее образование, постоянную работу, оценивали свое финансовое положение как «среднее» и отрицали суицидальные тенденции в течение жизни ( $p>0,05$ , критерий  $\chi^2$ ).

Сравнительный анализ нозологической структуры АР в выделенных группах выявил преобладание дистимии в группе F10 + F3 ( $p=0,036$ , критерий  $\chi^2$ ; табл. 1). В нозологических субгруппах каждой из исследуемых групп не было выявлено статистически значимых различий по выраженности нарушений социальной адаптации (по шкале SASS) и ангедонии (по шкале SHAPS-C;  $p>0,05$ , критерий  $\chi^2$ ).

Давность заболевания АР в группе F3 составила 5 [2; 10] лет, а в группе F10 + F3 – 3 [1; 10] года ( $p=0,439$ , критерий Манна–Уитни). В группе с коморбидностью АР развивалось на фоне сформированной 12 [3,5; 20] лет назад АЗ. Текущий аффективный эпизод был, как правило, вторым по счету ( $p=0,303$ , критерий Манна–Уитни) с максимальной продолжительностью ремиссий 6 [3; 24] мес в каждой группе ( $p=0,910$ , критерий Манна–Уитни). Средняя продолжительность текущего депрессивного эпизода в группе F3 составила 4 [3; 11,5] мес, а в группе F10 + F3 – 9 [5; 24] мес ( $p=0,002$ , критерий Манна–Уитни). Представители группы с «чистым» АР демонстрировали полную критику к текущему состоянию в 85,5% случаев ( $n=71$ ), в то время как в группе с коморбидностью она оценивалась как «формальная» (39,5%;  $n=17$ ) или «поверхностная» (30,2%;  $n=13$ ;  $p=0,001$ ,  $\chi^2$ ).

На основании жалоб, предъявляемых пациентом, квалифицирован ведущий синдром, определяющий психический статус при поступлении, за исключением трех пациентов (7%), страдающих АЗ и поступивших на лечение в состоянии абстиненции (табл. 2).

Выбор базисного препарата осуществлялся индивидуально с учетом текущего аффективного расстройства, клинической картины и общего состояния пациента. Использовались следующие группы препаратов: антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – у 53 (63,9%) пациентов группы F3 и 19 (44,2%) пациентов группы F10 + F3; антидепрессанты с хронобиотическим (агомелатин) или полимодальным (вортиоксетин) механизмом действия – у 21 (25,3%) и 15 (34,9%); нормотимики – у 8 (10,8%) и 9 (20,9%) пациентов соответственно ( $p=0,110$ , критерий  $\chi^2$ ).

Были определены выраженность основных клинических симптомов, а также уровень субъективной оценки социальной адаптации при поступлении (для пациентов, обратившихся за помощью в состоянии абстиненции, – через 3 [3; 3] дня детоксикационной терапии, т. е. после купирования алкогольного абстинентного синдрома) и через 28 дней лечения в стационаре (табл. 3).

При АР в «чистом» виде пациенты сообщали о значительно сниженной способности к получению удовольствия от ранее приятной деятельности ( $p=0,010$ , критерий Манна–Уитни) и тяготились нарушением уровня своей адаптации в социуме. При коморбидном течении АР и АЗ самооценочный уровень социальной адаптации также характеризовался как «затрудненный» (23–35 баллов), но его балльная выраженность была статистически значимо выше ( $p=0,021$ , критерий Манна–Уитни).

При объективной оценке лечащим врачом глобального клинического впечатления состояние пациентов с двойным диагнозом представлялось как более серьезное: выраженность симптомов психических расстройств при поступлении у пациентов группы F3 преимущественно оценивалась как «умеренная» (73,5%; n=61), а в группе F10 + F3 – как «значительная» (60,5%; n=26; p=0,001, критерий  $\chi^2$ ).

Исследование корреляций (по Спирмену) показателей по шкале SASS с основными клинико-динамическими характеристиками АР в группе F3 продемонстрировало отрицательную ассоциацию с выраженностью ангедонии ( $r=-0,570$ ;  $p=0,001$  при поступлении и  $r=-0,242$ ;  $p=0,039$  при выписке), а в группе F10 + F3 – с выраженностью депрессивных симптомов при поступлении ( $r=-0,369$ ;  $p=0,015$ ) за счет типичной симптоматики ( $r=-0,320$ ;  $p=0,036$ ).

Проведенное исследование включало в себя оценку индивидуально-личностных черт пациентов с использованием опросника СМОЛ на 1-й неделе пребывания в стационаре (табл. 4, см. рисунок).

У пациентов группы F3 выявлено повышение относительно группы F10 + F3 ( $p<0,05$ , критерий Манна–Уитни) и нормативных значений в 70 Т-баллов, показателей по шкалам ипохондрии (Hs), депрессии (D), психастении (Pt) и шизоидности (Se).

Корреляционный анализ не выявил значимых взаимосвязей уровня социальной адаптации и индивидуально-личностных характеристик пациентов группы F3. В группе F10 + F3 обнаружена ассоциация между уровнем социальной адаптации при поступлении и при выписке и такими характеристиками, как депрессивность ( $r=-0,470$ ;  $p=0,003$ ) и тревожность ( $r=-0,515$ ;  $p=0,001$ ).

Таким образом, пациенты с «чистыми» АР при поступлении отмечали большую выраженность нарушений социальной адаптации; у пациентов с «чистыми» АР выявлялась относительно большая выраженность ангедонии при поступлении и ипохондрических, депрессивных, психастенических и шизоидных черт в структуре личности, а состояние пациентов с коморбидностью объективно оценивалось их лечащими врачами как более тяжелое; выявлена ассоциация самооценочного уровня социальной адаптации с ангедонией в группе пациентов с «чистыми» АР, а также с выраженностью депрессивной симптоматики (за счет типичных депрессивных симптомов) и с депрессивными и тревожными личностными чертами у пациентов с коморбидным течением АР и АЗ.

**Обсуждение.** У пациентов с коморбидностью АР и АЗ обращает на себя внимание противоречие между оценкой тяжести их состояния врачом и их самооценкой своего состояния на фоне сниженной критики к заболеванию, что, вероятно, объясняет и их относительно более позднее обращение за специализированной помощью при появлении симптомов АР. Возможно, эти пациенты испытывали за-

Таблица 3. *Динамическая психометрическая оценка уровня социальной адаптации, ангедонии и основных показателей тяжести текущего расстройства в ходе психофармакотерапии, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *Dynamic psychometric assessment of social adaptation level, anhedonia and the main indicators of the severity of the current disorder during psychopharmacotherapy, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Психометрический инструмент	Группа F3 (n=83)		Группа F10+F3 (n=43)	
	до терапии	28-й день терапии	до терапии	28-й день терапии
SIGH-SAD:				
типичные депрессивные симптомы	21 [16; 24]	4 [2; 7,25]	21 [18; 26]	4,5 [1,75; 8,25]
атипичные депрессивные симптомы	6 [4; 10]	1 [0; 3]	5 [3; 7]	1 [0; 2]
сумма баллов	28 [22; 32]	5,5 [3; 10]	27 [23; 33]	5 [2; 10]
SHAPS-C	31 [25,75; 38]*	26 [19; 29,5]	27 [20; 31]*	26 [20; 29]
SASS	31 [25; 36]*	36 [30; 41]	34 [29; 38]*	36 [33; 43]
CGI:				
CGI-S	4 [4; 4]**	2 [2; 2]	5 [4; 5]**	2 [2; 3]
CGI-I	–	2 [1; 2]	–	2 [1; 2]

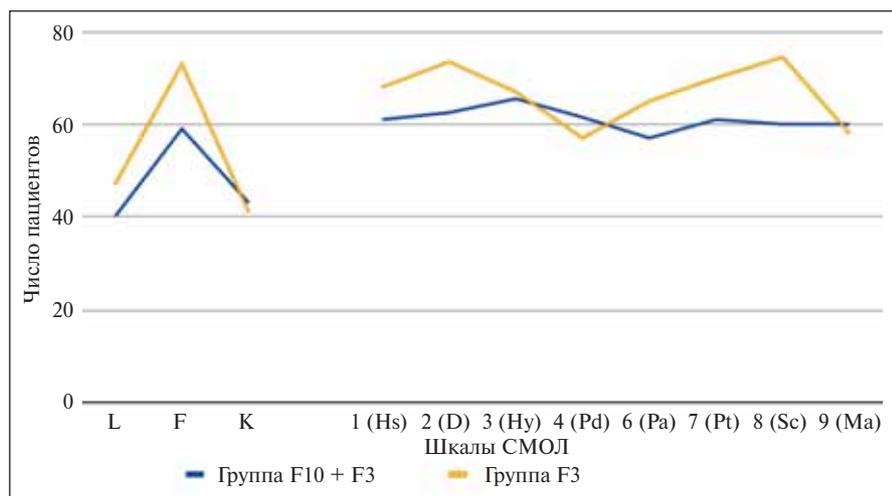
*Примечание.* \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,001$  (критерий Манна–Уитни).

Таблица 4. *Результаты патопсихологического обследования пациентов выделенных групп с применением опросника СМОЛ, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 4. *Results of a pathopsychological examination of patients in the study groups using the Mini-Mult questionnaire, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Шкалы СМОЛ	Группа F3 (n=83)	Группа F10 + F3 (n=43)	p (критерий Манна–Уитни)
L	47 [39,25; 52]*	40 [38; 46]	0,007
F	73 [63; 80]*	59 [54,75; 81,25]	0,014
K	41 [35; 47,75]	43 [38,75; 48]	0,214
1	68 [58; 77,5]*	61 [51; 68,25]	0,028
2	73,5 [67; 80,75]**	62,5 [50; 75]	0,002
3	67 [56; 74]	65,5 [54,75; 74]	0,610
4	57 [47; 66,75]	61,5 [52,75; 74]	0,116
6	65 [55; 72]	57 [51,5; 72,75]	0,233
7	70 [61; 80]*	61 [56; 70,75]	0,023
8	74,5 [65; 85]**	60 [53; 72]	0,003
9	58 [50; 65]	60 [47,75; 68,75]	0,747

*Примечание.* Здесь и на рисунке: L – ложь; F – достоверность; K – коррекция; 1 – ипохондрия (Hs); 2 – депрессия (D); 3 – истерия (Hu); 4 – психопатия (Pd); 6 – паранойяльность (Pa); 7 – психастения (Pt); 8 – шизоидность (Sc); 9 – гипомания (Ma). \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,005$  (критерий Манна–Уитни).



Усредненный психопатологический профиль СМОЛ пациентов выделенных групп  
Average psychopathological Mini-Mult profile of patients in the study groups

трудности с выявлением у себя симптомов АР из-за их маскированности за аффективным компонентом алкогольного опьянения, абстинентного синдрома или патологического влечения к алкоголю [23] и тенденции к накоплению случаев хронического течения АР (дистимии) с разнообразными синдромологическими проявлениями.

Затруднение социальной адаптации, выявленное в обеих группах до начала проведения специфической терапии, реализуется за счет ангедонии у пациентов с «чистыми» АР и типичных депрессивных симптомов у пациентов с коморбидностью АР и АЗ; указанные различия нивелируются к 4-й неделе психофармакотерапии. Анализ усредненного патопсихологического профиля СМОЛ пациентов с «чистыми» АР свидетельствует о пребывании пациентов в состоянии фрустрации, интрапсихического конфликта, связанного с недостаточностью физических, волевых и эмоциональных ресурсов для реализации актуальных потребностей, чувстве изолированности от общества. Профиль указывает на состояние эмоционального напряжения с преобладанием

депрессивных проявлений, при этом пациенты склонны к драматизации переживаний, психосоматическим реакциям, активно ищут поддержки и помощи. Показатели профиля пациентов с коморбидностью находятся в рамках нормативных значений. Пик профиля на шкале 3 (истерия) свидетельствует об их эмоциональной лабильности и демонстративности.

У пациентов группы F10 + F3 субъективное снижение уровня социальной адаптации ассоциировано с такими психологическими характеристиками, как пессимистичность и психастения. Отсутствие выраженных корреляций уровня субъективной оценки социальной адаптации и личностных характеристик пациентов группы F3 может быть связано с низкой достоверностью их психологиче-

ского профиля (шкала F), свидетельствующей об эмоциональном напряжении и драматизации своего состояния на момент обследования. Не исключено, что повторное исследование этих показателей после купирования их состояния позволит выявить статистически значимые корреляции.

**Заключение.** В результате проведенного исследования показано, что уровень субъективной оценки социальной адаптации у пациентов с АР, как в «чистом» виде, так и при коморбидности с АЗ, является в первую очередь субъективной характеристикой, не всегда отражающей их реальное положение в социуме. Этот показатель улучшается на фоне проводимой антидепрессивной терапии с купированием основных болезненных проявлений. Самооценка социальной адаптации пациентов с «чистыми» АР ассоциирована с интенсивностью проявлений ангедонии, а у пациентов с коморбидностью – с выраженностью депрессивной симптоматики (за счет типичных депрессивных симптомов) и таких психологических характеристик, как депрессивность и психастения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):807-16. doi: 10.1001/archpsyc.61.8.807
- Leonhardt M, Shawel Abebe D. Social Gradients in Alcohol Use Disorders with and without Depression: Immigrants vs Norwegians. *Eur J Pub Health*. 2019;29(4):402. doi: 10.1093/eurpub/ckz186.051
- Суровцева АК, Счастный ЕД. Особенности субъективной оценки качества жизни пациентов аффективными расстройствами с различным риском суицидального поведения. *Суицидология*. 2014;5(4(17)):52-7. [Surovtseva AK, Schastny ED. Features of self-reported of life of patients with affective disorders under different risk for suicidal behavior. *Suicidologiya = Suicidology*. 2014;5(4(17)):52-7 (In Russ.)].
- Flores EC, Fuhr DC, Bayer AM, et al. Mental health impact of social capital interventions: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018 Feb;53(2):107-19. doi: 10.1007/s00127-017-1469-7. Epub 2017 Dec 12.
- Куприянова ИЕ, Семке ВЯ. Качество жизни и психическое здоровье. Томск: РАСКО; 2004. [Kupriyanova IE, Semke VYa. *Kachestvo zhizni i psikhicheskoye zdorov'ye* [Quality of life and mental health]. Tomsk: RASKO; 2004 (In Russ.)].
- Игонин АЛ, Шевцова ЮБ. Комплексный подход к коррекции нарушений социальной адаптации больных алкоголизмом. *Наркология*. 2009;8(12):53-61. [Igonin AL, Shevtzova JB. The complex manner to correction of disorders of social adaptation sick of alcoholism. *Narkologiya = Narcology*. 2009;8(12):53-61 (In Russ.)].
- Сайков АД, Скугаревский ОА. Агрессивное поведение лиц, страдающих алкогольной зависимостью, в контексте социального интеллекта. *Медицинские новости*. 2019;8(299):35-9. [Saikov AD, Skugarevsky OA. Aggressive behavior of alcohol sufferers in the context of social intelligence. *Meditsinskie novosti*. 2019;8(299):35-9 (In Russ.)].
- Beck KH, Zanjani F, Allen HK. Social context of drinking among older adults: Relationship to alcohol and traffic risk behaviors. *Transp Res Part F Traffic Psychol Behav*. 2019 Jul;64:161-70. doi: 10.1016/j.trf.2019.05.001. Epub 2019 May 22.

9. Абрамова АА, Кузнецова СО, Ениколопов СН, Разумова АВ. Специфика проявлений агрессивности у больных с депрессией разной нозологической принадлежности, степени тяжести и длительности. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2014;(2):75-89. [Abramova AA, Kuznetsova SO, Enikolopov SN, Razumova AV. Specificity of manifestations of aggressiveness in patients with depression of various nosological affiliation, severity and duration. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya = Moscow University Bulletin. Series 14. Psychology*. 2014;(2):75-89 (In Russ.)].
10. Погосов АВ, Погосова ИА. Психопатологические механизмы коморбидной связи пограничных психических расстройств и алкогольной зависимости. *Российский психиатрический журнал*. 2013;(4):66-73. [Pogosov AV, Pogosova IA. Psychopathological mechanisms of comorbidity between borderline mental disorders and alcohol dependence. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2013;(4):66-73 (In Russ.)].
11. Вассерман ЛИ, Чугунов ДН, Щелкова ОЮ. Соотношение субъективных и объективных факторов в процессе формирования внутренней картины болезни и совладающего поведения. *Консультативная психология и психотерапия*. 2019;27(2):82-94. doi: 10.17759/cpp.2019270206 [Wasserman LI, Chugunov DN, Shchelkova OYu. Relationships of subjective and objective factors in the process of forming the internal picture of the disease and coping behavior. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2019;27(2):82-94. doi: 10.17759/cpp.2019270206 (In Russ.)].
12. Wang K, Burton CL, Pachankis JE. Depression and substance use: towards the development of an emotion regulation model of stigma coping. *Subst Use Misuse*. 2018 Apr 16;53(5):859-66. doi: 10.1080/10826084.2017.1391011. Epub 2017 Nov 10.
13. Speranza M, Corcos M, Stephan P, et al. Alexithymia, Depressive Experiences, and Dependency in Addictive Disorders. *Subst Use Misuse*. 2004 Mar;39(4):551-79. doi: 10.1081/ja-120030058
14. Ham LS, Hope DA. Alcohol and anxiety: Subtle and obvious attributes of abuse in adults with social anxiety disorder and panic disorder. *Depress Anxiety*. 2003;18(3):128-39. doi: 10.1002/da.10130
15. Холмогорова АБ, Гаранян НГ, Петрова ГА. Социальная поддержка как предмет научного изучения и ее нарушения у больных с расстройствами аффективного спектра. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2003;13(2):15-23. [Kholmogorova AB, Garanyan NG, Petrova GA. Social support as a subject of scientific study and its impairment in patients with affective spectrum disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry*. 2003;13(2):15-23 (In Russ.)].
16. Thorberg FA, Young RM, Hasking P, et al. Alexithymia and alcohol dependence: The roles of negative mood and alcohol craving. *Subst Use Misuse*. 2019;54(14):2380-6. doi: 10.1080/10826084.2019.1650773. Epub 2019 Aug 20.
17. Понизовский ПА, Гофман АГ. Депрессия у больных с алкогольной зависимостью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;7(115):146-50. doi: 10.17116/jnevro201511571146-150 [Ponizovskiy PA, Gofman AG. Depression in alcohol addicted patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(7):146-50. doi: 10.17116/jnevro201511571146-150 (In Russ.)].
18. Винникова МА. Ремиссии при синдроме зависимости. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(11):815-21. [Vinnikova MA. Remission in addiction syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2009;17(11):815-21 (In Russ.)].
19. Williams J, Link M, Rosenthal N, Terman M. Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorder Version (SIGH-SAD), 1988.
20. Ameli R, Luckenbaugh DA, Gould NF, et al. SHAPS-C: the Snaith-Hamilton pleasure scale modified for clinician administration. *PeerJ*. 2014 Jun 17;2:e429. doi: 10.7717/peerj.429
21. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997 Apr;7 Suppl 1:S57-70; discussion S71-3. doi: 10.1016/s0924-977x(97)00420-3
22. Зайцев ВП. Вариант психологического теста Mini-Mult. *Психологический журнал*. 1981;(3):118-23. [Zaytsev VP. A variant of the psychological test Mini-Mult. *Psikhologicheskii zhurnal*. 1981;(3):118-23 (In Russ.)].
23. Рошина ОВ, Розин АИ, Счастный ЕД, Бокхан НА. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(4):110-8. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-110-118 [Roshchina OV, Rozin AI, Schastnyy ED, Bokhan NA. Clinical value of comorbidity of affective disorders and alcohol dependence. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):110-8. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-110-118 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2022/22.04.2022/26.04.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ №19-15-00023 «Клинические особенности и поиск потенциальных биомаркеров коморбидности алкоголизма и аффективных расстройств». 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 Russian Science Foundation grant No. 19-15-00023 "Clinical features and the search for potential biomarkers of comorbidity of alcoholism and affective 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.

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

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

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

Суровцева А.К. <https://orcid.org/0000-0002-0045-2256>

# Эффективность применения ипидакрина у пациентов с диабетической полиневропатией

Камчатнов П.Р.<sup>1</sup>, Баранцевич Е.Р.<sup>2</sup>, Чугунов А.В.<sup>1</sup>, Кабанов А.А.<sup>1</sup>, Абусуева Б.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8;  
<sup>3</sup>Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

Поражение периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2-го типа – тяжелое осложнение, ассоциированное с снижением качества жизни, развитием инвалидизации и наступлением летального исхода. Наиболее опасной в отношении прогноза является вегетативная диабетическая полиневропатия (ДПН).

**Цель исследования** – изучение эффективности применения препарата ипидакрина (Ипигрикс) у больных с ДПН.

**Пациенты и методы.** Наблюдались 49 пациентов с ДПН, которые были распределены в три группы. Больные 1-й группы (n=16) получали перорально ипидакрин по 20 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней; пациенты 2-й группы (n=17) 15 дней получали ипидакрин по 15 мг 1 раз в день внутримышечно, далее – по 20 мг 3 раз в сутки перорально до 2 мес; больные 3-й группы (n=16) получали только базисную терапию. Оценивали клиническое состояние, выраженность болевого синдрома по Шкале неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS), вегетативные пробы, переносимость лечения.

**Результаты и обсуждение.** Показана эффективность проводимой терапии в отношении уменьшения выраженности невропатического болевого синдрома, а также нормализации результатов выполнения вегетативных проб. У больных 1-й группы сумма баллов по шкале NSS снизилась на 37% (p<0,05) к 60-му дню лечения. У больных 2-й группы сумма баллов по шкале NSS уменьшилась на 22% к 30-му дню (p<0,05) и на 35% (p<0,05) к 60-му дню лечения. Выраженный положительный эффект по показателям вегетативных проб отмечен на 60-й день лечения в 1-й и 2-й группах больных. Не наблюдалось нежелательных явлений в период лечения ни у одного из пациентов 1-й и 2-й групп. В группе сравнения не наблюдалось существенных изменений баллов по шкале NSS и показателей вегетативных проб.

**Заключение.** Отмечена эффективность препарата ипидакрина (Ипигрикс) у пациентов с болевыми и вегетативными проявлениями ДПН.

**Ключевые слова:** диабетическая вегетативная невропатия; кардиальная вегетативная невропатия; вариабельность сердечного ритма; диагностика; лечение; ипидакрин; Ипигрикс.

**Контакты:** Павел Рудольфович Камчатнов; [pavkam7@gmail.com](mailto:pavkam7@gmail.com)

**Для ссылки:** Камчатнов ПР, Баранцевич ЕР, Чугунов АВ и др. Эффективность применения ипидакрина у пациентов с диабетической полиневропатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-38-43

## The efficacy of ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy

Kamchatnov P.R.<sup>1</sup>, Barantsevich E.R.<sup>2</sup>, Chugunov A.V.<sup>1</sup>, Kabanov A.A.<sup>1</sup>, Abusueva B.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>3</sup>Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Makhachkala

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia; <sup>3</sup>1, Lenin Sq., Makhachkala, Russia

Peripheral nervous system involvement in patients with type 2 diabetes mellitus is a severe complication associated with a decrease in the quality of life, the development of disability and lethal outcomes. The most negative in terms of prognosis is autonomic diabetic polyneuropathy (DPN).

**Objective:** to study the effectiveness of the drug ipidacrine (Ipigrix) in patients with DPN.

**Patients and methods.** 49 patients with DPN were observed, they were divided into three groups. Patients of the 1<sup>st</sup> group (n=16) received ipidacrine 20 mg orally 3 times a day for 60 days, patients of the 2<sup>nd</sup> group (n=17) received ipidacrine 15 mg 1 time per day intramuscularly for 15 days, then – 20 mg 3 times a day orally up to 2 months; patients of the 3<sup>rd</sup> group (n=16) received only basic therapy. The clinical condition, severity of pain syndrome according to the Neurological Symptoms Score (NSS), vegetative tests, and treatment tolerance were assessed.

**Results and discussion.** The therapy was effective in terms of reducing the severity of neuropathic pain syndrome, as well as normalizing the results of vegetative tests. In patients of the 1<sup>st</sup> group, the total scores on the NSS scale decreased by 37% (p<0.05) by the 60<sup>th</sup> day of treatment. In patients of the 2<sup>nd</sup> group, the total scores on the NSS scale decreased by 22% by the 30<sup>th</sup> day (p<0.05) and by 35% (p<0.05) by the 60<sup>th</sup> day of treatment. A pronounced positive effect in terms of vegetative tests was noted on the 60<sup>th</sup> day of treatment in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups of patients. No adverse events were observed during the treatment period in any of patients of the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups. In the comparison group, there were no significant changes in scores on the NSS scale and indicators of vegetative samples.

**Conclusion.** The effectiveness of the drug ipidacrine (Ipigrix) in patients with pain and vegetative manifestations of DPN was noted.

**Keywords:** *diabetic autonomic neuropathy; cardiac autonomic neuropathy; heart rate variability; diagnostics; treatment; ipidacrine; Ipiatrix.*

**Contact:** *Pavel Rudolfovich Kamchatnov; pavkam7@gmail.com*

**For reference:** *Kamchatnov PR, Barantsevich ER, Chugunov AV, et al. The efficacy ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-38-43*

На протяжении последних десятилетий регистрируется значительное увеличение числа больных сахарным диабетом (СД), в первую очередь – СД 2-го типа. Предполагается, что рост заболеваемости в значительной степени связан с нерациональной диетой с избыточным потреблением высококалорийных пищевых продуктов и легкоусвояемых углеводов, систематическим воздействием стрессовых факторов, воздействием окружающей среды, недостаточностью физических нагрузок [1, 2]. Наиболее распространенным в настоящее время является СД 2-го типа; ожидается, что к 2045 г. в мире будет проживать порядка 629 млн больных с этим тяжелым заболеванием [3]. Следует принимать во внимание и растущую настороженность как населения в целом, так и медицинской общественности в отношении СД, совершенствование методов ранней диагностики заболевания, что обуславливает повышение эффективности его выявления, в частности, на ранних стадиях развития и, тем самым, увеличение числа зарегистрированных больных. Важно также, что повышение качества диагностики и выявление возможности раннего выявления СД создают условия для проведения адекватной терапии заболевания и предупреждения возможных его осложнений.

СД 2-го типа приводит к многочисленным осложнениям со стороны внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, периферической (ПНС) и центральной нервной системы. Одним из наиболее частых осложнений СД 2-го типа является поражение периферических нервов – диабетическая полиневропатия (ДПН). Считается, что клинические проявления ДПН и других форм поражения ПНС в течение жизни развиваются примерно у 45% больных СД 2-го типа и у 55–59% пациентов с СД 1-го типа [4]. Исследования, проведенные с использованием электрофизиологических методов диагностики, позволили установить еще большую распространенность субклинических форм поражения периферических нервов при СД 2-го типа [5]. Считается, что распространенность невропатий достигает 8% среди пациентов с впервые выявленным СД и составляет более 50% среди всех больных с различными формами СД [6, 7].

На сегодняшний день хорошо изучена проблема болевой ДПН, так как наличие болевого синдрома и сопровождающих его других чувствительных нарушений является веским поводом для обращения за медицинской помощью, что обеспечивает относительно раннее выявление данного осложнения СД 2-го типа. Своевременное выявление вегетативной ДПН является более сложной проблемой: нередко заболевание диагностируется с опозданием, в связи с чем проводимое лечение оказывается недостаточно эффективным. Более того, вегетативная ДПН может развиваться до того, как будет диагностирован сам СД 2-го типа, что рассматривается как предиабетическая полиневропатия. При этом поражение вегетативной нервной системы у больных СД 2-го типа ассоциировано с тяжелыми локальными трофическими расстройствами, в частности, с формированием диабетической стопы, снижением качества жизни пациентов, повышением леталь-

ности [8]. Особую опасность представляет сердечная вегетативная ДПН, проявляющаяся в первую очередь нарушениями сердечного ритма, нестабильностью системного артериального давления и ассоциированная с высоким риском наступления внезапной смерти [9–11].

Поражение вегетативной нервной системы при СД развивается в соответствии с принципом раннего страдания «длинных проводников», при котором наиболее уязвимыми оказываются самые длинные нервные стволы [12]. Наиболее длинные проводящие нервные волокна заложены в блуждающем нерве, обеспечивающем 3/4 парасимпатической иннервации различных органов, что полностью объясняет феномен их парасимпатической денервации, который наблюдается при поражении этого нерва [13].

На протяжении достаточно длительного периода времени у больного наблюдаются признаки преобладания симпатической нервной системы в виде тахикардии покоя, отсутствия реакции на физическую нагрузку, плохой переносимости нагрузок, артериальной гипертензии, высокого риска развития тахикардий. Только в последующем, по мере нарастания патологического процесса и вовлечения в него более коротких симпатических нервных волокон, развивается тяжелая дисрегуляция вегетативного обеспечения внутренних органов и выполняемых ими функций.

Для оценки состояния вегетативной иннервации в клинической практике широко применяются регистрация изменений частоты сердечных сокращений и артериального давления в ответ на функциональные нагрузки (гиперпноэ, пробы с орто- и клиностазом), проведение проб Вальсальвы и Ашнера–Даньини [14]. Технически более трудоемким, но более точным является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) при его длительной (12–24 ч) регистрации [15]. Вместе с тем продемонстрирована возможность кратковременной, на протяжении 5 мин, регистрации сердечного ритма с последующей его оценкой при помощи соответствующего математического аппарата [16]. Применение данного метода позволяет получить надежные результаты при относительно меньших, по сравнению с 24-часовым холтеровским мониторингом, материальных и временных затратах.

Для лечения пациентов с вегетативной (автономной) ДПН рассматривается применение витаминов группы В, препаратов альфа-липоевой кислоты, нейротрофических факторов [17–20]. Принимая во внимание, что основным медиатором парасимпатической нервной системы является ацетилхолин, вполне обоснованно изучение возможности применения холиномиметиков, в частности ипидакрина (Ипигрикса), для лечения пациентов с вегетативной ДПН. Эффективность препарата на сегодняшний день продемонстрирована в ряде клинических исследований у пациентов с заболеваниями ПНС [21, 22].

**Цель исследования** – изучение эффективности применения ипидакрина и его влияния на выраженность проявлений у больных с ДПН.

**Пациенты и методы.** Проведено открытое проспективное сравнительное исследование. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

**Критерии включения** в исследование: возраст от 18 до 70 лет; СД 2-го типа с давностью установления диагноза  $\geq 12$  мес; прием сахароснижающих лекарственных препаратов; наличие невропатического болевого синдрома и/или парестезий, а также других проявлений обусловленного СД 2-го типа поражения ПНС, снижающего качество жизни больного. **Критерии исключения** в исследование: беременность и период кормления; прием альфа- или бета-адреноблокаторов; одновременный прием препаратов витаминов группы В или тиоктовой кислоты; применение противоэпилептических препаратов или антидепрессантов; нарушения сердечной проводимости; выраженная брадикардия; нестабильная стенокардия / острый коронарный синдром; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; декомпенсированная почечная, печеночная или сердечная недостаточность; непереносимость препарата Ипирикс или отдельных компонентов его лекарственной формы.

Наблюдавшиеся больные были распределены в три группы: пациенты 1-й группы (n=16) получали перорально Ипирикс по 20 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней; пациенты 2-й группы (n=17) на протяжении 15 дней получали Ипирикс по 15 мг 1 раз в день внутримышечно, далее – по 20 мг 3 раза в сутки перорально до 2 мес. Пациенты 3-й группы (группа сравнения; n=16) получали базисную терапию без включения препаратов ипидакрина и других обратимых ингибиторов холинэстеразы.

Изначально в исследование были включены 54 пациента – по 18 в каждой из групп. По причинам, не связанным с переносимостью проводимой терапии (беременность, переезд на другое место жительства, госпитализация вследствие различных медицинских показаний), досрочно прекратили исследование пять пациентов, в связи с этим окончательно анализу подвергнуты результаты наблюдения за 49 больными. Группы сопоставимы между собой по основным демографическим и клиническим показателям

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики наблюдавшихся больных

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of observed patients

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=17)	3-я группа (n=16)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	54,3 $\pm$ 7,4	56,9 $\pm$ 8,1	50,6 $\pm$ 7,8
Мужчины/женщины, n (%)	7 (43,8) / 9 (56,2)	7 (41,2) / 10 (58,8)	8 (50,0) / 8 (50,0)
Длительность СД 2-го типа, годы, M $\pm$ SD	7,3 $\pm$ 1,8	6,4 $\pm$ 1,5	6,9 $\pm$ 1,7
Артериальная гипертензия, n (%)	8 (50,0)	7 (41,2)	7 (43,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (31,3)	7 (41,2)	6 (37,5)
Дислипопропротеидемия, n (%)	9 (56,2)	10 (58,8)	10 (62,5)
Избыточная масса тела, n (%)	8 (50,0)	8 (47,1)	9 (56,3)

(табл. 1). Все пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию, а также лекарственные препараты, назначенные по поводу имеющихся соматических заболеваний.

Для оценки выраженности болевого невропатического синдрома использовали Шкалу неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS), позволяющую количественно измерить выраженность основных сенсорных феноменов ДПН (боль, жжение, онемение, парестезии) на протяжении последних 24 ч [23].

Для диагностики кардиальной вегетативной невропатии проводился комплекс стандартных тестов Эвинга, позволяющих оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и выявить нарушения ее вегетативной регуляции. Тестирование включало пробу Вальсальвы, тест с форсированным глубоким дыханием, ортостатическую пробу, при которой регистрировались изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления, тест 30/15 и пробу с изометрической динамометрией [14, 24]. Результаты выполнения каждого теста оценивали полуколичественно: за 0 баллов принимали нормальный результат, за 1 балл – пограничный/сомнительный результат, за 2 балла – патологический результат. Патологический результат выполнения двух и более тестов или сумма баллов выполнения всех тестов  $>4$  расценивались как нарушение вегетативной регуляции деятельности сердца. По результатам проведенного тестирования у всех пациентов имели место признаки кардиальной вегетативной невропатии.

Оценка состояния вегетативной нервной системы проводилось на основании результатов анализа показателей ВСР. Оценивали показатели спектральной плотности мощности временной последовательности интервалов R–R с использованием быстрого преобразования Фурье. Рассчитывались следующие показатели: HF (высокочастотные волны, диапазон – 0,15–0,40 Гц; характеризует кардиоингибиторную парасимпатическую активность), LF (низкочастотные волны, диапазон – 0,04–0,15 Гц; характеризует кардиостимулирующую симпатическую активность), VLF (волны очень низкой частоты, диапазон – 0,00–0,04 Гц; характеризует активность надсегментарных центров вегетативной регуляции), LF/HF (отношение LF и HF; отражает соотношение активности парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы), TP (общая мощность спектра; характеризует суммарный эффект, обусловленный воздействиями на сердечный ритм различных уровней вегетативной регуляции). Для оценки ВСР применяли анализ 5-минутных фрагментов ритмограмм. Исследование проводили при помощи программно-аппаратного комплекса «КАД-03».

**Статистическая обработка** полученных результатов производилась с помощью программного пакета SPSS 21.0. Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M $\pm$ SD), качественные – в виде абсолютного значения и частоты, n (%). Значимость различий количественных показателей с нормальным распределением оцени-

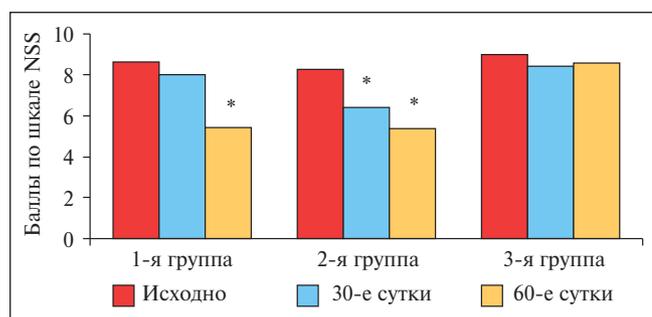
вали на основании t-критерия Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Исходно клинические проявления невропатического болевого синдрома существенно не различались у больных трех групп (рис. 1). На фоне проводимого лечения у больных 1-й группы имело место снижение его интенсивности к 30-м суткам, о чем свидетельствовало уменьшение значений по шкале NSS которое, однако, не носило статистически значимого характера. При исследовании на 60-е сутки значения данного показателя уменьшились на 37% по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). У больных 2-й группы при исследовании на 30-е сутки регистрировалось уменьшение значений по шкале NSS (на 22%;  $p < 0,05$ ), которые оказались ниже, чем у пациентов 1-й группы, однако различия не носили статистически значимого характера. При обследовании на 60-е сутки у больных 2-й группы имело место дальнейшее снижение значений по шкале NSS (на 35% по сравнению с исходным уровнем;  $p < 0,05$ ), при этом различия между 1-й и 2-й группами отсутствовали. У больных 3-й группы значения по шкале NSS оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. При исследовании на 30-е сутки указанный показатель был статистически значимо выше по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,05$ ), на 60-е сутки он был значимо выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп ( $p < 0,05$  для обоих сравнений).

Исходные показатели спектрального анализа ВСП у пациентов трех групп не различались (табл. 2). При обследовании на 30-е сутки у пациентов 1-й группы имело место незначительное увеличение значений абсолютных показателей TP, VLF и LF. Наряду с этим у больных 1-й группы наблюдалось уменьшение значений отношения LF/HF, также не носившее статистически значимого характера ( $p > 0,05$ ). При исследовании на 60-е сутки у больных 1-й группы имел место достоверный прирост по сравнению с исходным уровнем значений TP (на 20%;  $p < 0,05$ ), HF (на 18,6%;  $p < 0,05$ ) и HF<sub>норм</sub> (на 15,8%;  $p < 0,05$ ), при этом уменьшалась величина отношения LF/HF (на 28%;  $p < 0,05$ ). Значения указанных показателей на 60-е сутки достоверно отличались от таковых, зарегистрированных у пациентов 3-й группы ( $p < 0,05$  для всех показателей).

У больных 2-й группы имела место более выраженная динамика на 30-е сутки, которая проявлялась в виде увеличения значений TP (на 19,2%;  $p < 0,05$ ), HF (на 23,2%;  $p < 0,05$ ), HF<sub>норм</sub> (на 18,6%;  $p < 0,05$ ) и снижения отношения LF/HF (на 31,4%;  $p < 0,05$ ). Указанные результаты не носили статистически значимых отличий от 1-й группы, однако достоверно отличались от показателей в 3-й группе. При обследовании на 60-е сутки у больных 2-й группы регистрирова-

лась дальнейшая динамика, носившая статистически значимый характер по сравнению с исходным уровнем в виде увеличения TP (на 25,4%;  $p < 0,05$ ), HF (на 27,3%;  $p < 0,05$ ), HF<sub>норм</sub> (на 21,1%;  $p < 0,05$ ) и снижения отношения LF/HF (на 36,8%;  $p < 0,05$ ). Динамика остальных показателей на 60-е сутки не носила статистически значимого характера по сравнению с исходным уровнем. Значения показателей абсолютной и относительной мощности низкочастотного спектра у больных 2-й группы при обследовании на 60-е сутки оказались значительно выше, чем у пациентов 3-й группы ( $p < 0,05$ ). Значимых различий показателей оценки ВСП у больных 1-й и 2-й групп на 60-е сутки выявлено не было.



**Рис. 1.** Динамика значений по шкале NSS у обследованных больных, баллы. \* –  $p < 0,05$   
**Fig. 1.** Dynamics of NSS values in the examined patients, points. \* –  $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели спектрального анализа ВСП у обследованных больных,  $M \pm SD$

Table 2. Parameters of spectral analysis of heart rate variability in examined patients,  $M \pm SD$

Показатель	Период исследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа
TP, мс <sup>2</sup>	До лечения	1098,8±103,6	1089,3±95,6	1122,5±102,6
	30-е сутки	1112,8±97,4	1299,6±89,4*†	1049,2±99,5
	60-е сутки	1378,5±94,3*†	1401,1±95,5*†	1098,3±118,3
VLF, мс <sup>2</sup>	До лечения	144,6±39,6	151,7±34,2	154,2±53,2
	30-е сутки	154,6±37,5	171,1±39,8	142,6±37,8
	60-е сутки	189,7±34,8	193,5±36,6	147,0±47,6
LF, мс <sup>2</sup>	До лечения	621,7±61,2	615,9±54,7	653,7±53,3
	30-е сутки	654,8±58,4	721,8±48,5*	636,9±64,5
	60-е сутки	763,4±53,4*	758,4±41,4*	644,0±60,2
HF, мс <sup>2</sup>	До лечения	921,4±99,4	921,4±99,4	993,8±98,5
	30-е сутки	969,2±76,1	1202,2±61,2*†,‡	978,6±87,1
	60-е сутки	1132,5±87,9*†	1267,3±81,4*†	1003,8±103,1
LF <sub>норм</sub> , HE	До лечения	51,8±7,7	55,6±5,9	54,7±8,3
	30-е сутки	52,6±6,8	46,1±5,4	51,6±7,7
	60-е сутки	46,7±8,1	44,3±7,5	54,5±9,1
HF <sub>норм</sub> , HE	До лечения	47,3±4,5	45,4±6,2	48,3±6,6
	30-е сутки	48,8±4,2	54,3±4,2*†,‡	45,5±5,7
	60-е сутки	56,4±5,1*†	57,4±5,0*†	46,5±5,1
LF/HF	До лечения	1,8±0,4	1,9±0,4	1,7±0,5
	30-е сутки	1,4±0,3	1,3±0,3*†	1,9±0,4
	60-е сутки	1,2±0,3*†	1,2±0,2*†	1,8±0,6

**Примечание.** HE – нормализованные единицы. Значимые различия: \* – с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ); † – между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ); ‡ – между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

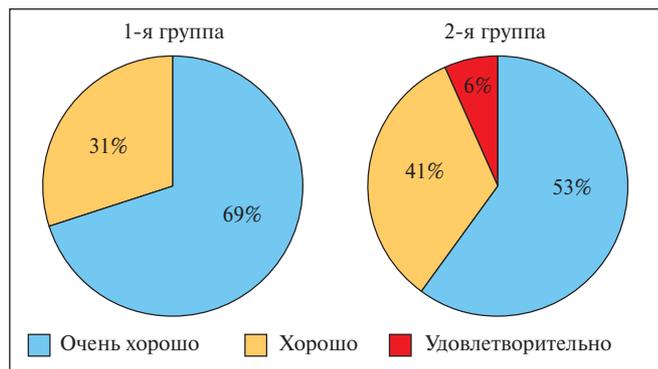


Рис. 2. Субъективная оценка результатов лечения у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 2. Subjective assessment of treatment results in patients of the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups

У больных 3-й группы динамика показателей ВСР на протяжении всего периода наблюдения отсутствовала.

Нежелательных явлений при назначении ипидакрина вне зависимости от пути введения зарегистрировано не было. Никому из больных не потребовалось изменения режима приема препарата или его отмены в связи с плохой переносимостью увеличения дозы. При анализе результатов субъективной оценки эффективности и переносимости проведенной терапии оказалось, что подавляющее большинство пациентов 1-й и 2-й групп расценивали результаты лечения как хорошие и очень хорошие (рис. 2).

**Обсуждение.** Поражение ПНС является грозным осложнением СД 2-го типа. Наличие вегетативных нарушений, в первую очередь расстройств регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса, значительно ухудшает прогноз заболевания и ассоциировано с реальной угрозой для жизни пациента. Поиск способов коррекции вегетативных нарушений у пациентов с ДПН является актуальной задачей. Значительный интерес представляет изучение возможности применения ипидакрина для лечения таких больных.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов всех трех групп до начала исследования имели место проявления вегетативной кардиальной невропатии с преимущественной активацией симпатического отдела на фоне угнетения активности парасимпатической системы. Перед началом исследования у пациентов всех трех групп имело место снижение мощности высокочастотных колебаний, что может свидетельствовать о недостаточности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [16]. Преобладание активности симпатической нервной системы

в условиях недостаточности парасимпатической иннервации является характерной особенностью ДПН, оно также часто наблюдается у пациентов с нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом [25].

В процессе проведенного лечения имело место статистически значимое увеличение представленности низкочастотных колебаний, свидетельствующее о восстановлении функционального состояния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Более раннее наступление положительного эффекта, который регистрировался уже на 30-е сутки исследования, имело место у пациентов, которые получали двухэтапную терапию – парентеральное введение ипидакрина в начале курса терапии с последующим его пероральным приемом. При обследовании на 60-е сутки выраженность положительного эффекта лечения существенно не различалась у пациентов обеих групп. Указанное наблюдение позволяет рассматривать возможность проведения комбинированного лечения у пациентов с более выраженными вегетативными расстройствами в случае необходимости ранней коррекции имеющихся нарушений. Серьезным остается вопрос о длительности проведения терапии. Учитывая хроническое течение как самого СД 2-го типа, так и его неврологических осложнений, у подавляющего большинства больных следует рассматривать возможность проведения многократных повторных курсов лечения ипидакрином.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии ипидакрина на течение сенсорных нарушений у пациентов с ДПН, которое проявлялось в уменьшении выраженности невропатического болевого синдрома и других ее проявлений. Полученные результаты подтверждают итоги ранее проведенных исследований, продемонстрировавших эффективность ипидакрина у пациентов с невропатическими синдромами различного генеза [21].

Представляются важными хорошая переносимость препарата, отсутствие значимых нежелательных явлений в ходе терапии, что может способствовать повышению приверженности пациентов лечению. Полученные данные свидетельствуют о положительных эффектах ипидакрина у пациентов с ДПН с вегетативными нарушениями.

С учетом полученных данных, перспективным, на наш взгляд, было бы продолжение изучения этого вопроса с подключением рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

Результаты исследования позволяют рассматривать ипидакрин (Ипигрикс) в качестве препарата, назначение которого целесообразно у рассматриваемого контингента больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, et al. Diagnosed and Undiagnosed Diabetes Prevalence by County in the U.S., 1999–2012. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1556–62. doi: 10.2337/dc16-0678
2. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):150–60. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.001. Epub 2013 Dec 1.

3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
4. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1226–32. doi: 10.2337/dc17-0179. Epub 2017 Jul 3.

5. Albers J, Herman W, Pop-Busui R, et al. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Research Group. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2613–8. doi: 10.2337/dc07-0850. Epub 2007 Jul 20.

6. Boulton A, Vinik A, Arezzo J, et al. American Diabetes Association Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
7. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, et al. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):267-80. doi: 10.1159/000358728. Epub 2014 Jan 22.
8. Lavery L, Davis K, Berriman S, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen*. 2016 Jan-Feb;24(1):112-26. doi: 10.1111/wrr.12391
9. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239
10. Vinik A, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:279-94. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5
11. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:63-79. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0
12. Balcioglu AS, Mudderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):80-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.80
13. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):434-41. doi: 10.2337/dc09-1294
14. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018 Oct-Dec;14(4):251-6. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251
15. Lin K, Wei L, Huang Z, Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(45):e8296. doi: 10.1097/MD.0000000000008296
16. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Волковская ИВ. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009;(4):21-7.
- [Bokeria LA, Bokeria OL, Volkovskaya IV. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. *Annaly aritmologii = Annals of Arrhythmology*. 2009;(4):21-7 (In Russ.)].
17. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al. Cardiac Innervation and Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015 Jun 5;116(12):2005-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304679
18. Камчатнов ПР, Чугунов АВ, Пышкина ЛИ. Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(39):23-9. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-23-29 [Kamchatnov PR, Chugunov AV, Pyshkina LI. The use of alpha-lipoic acid in patients with diabetic polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(39):23-9. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-23-29 (In Russ.)].
19. Головачева ВА, Парфенов ВА. Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет»*. 2017;(9):14-21. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Diabetic polyneuropathy: optimal pharmacotherapy and an interdisciplinary approach. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. Spetsvyпуск "Sakharный diabet" = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology. Special issue "Diabetes mellitus"*. 2017;(9):14-21 (In Russ.)].
20. Строков ИА, Фокина АС, Строков КИ, Дроконова ОО. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2014;(5):38-43. [Strokov IA, Fokina AS, Strokov KI, Drononova OO. Modern principles of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):38-43 (In Russ.)].
21. Авакян ГН, Авакян ГГ. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):17-22. doi: 10.17116/jnevro20151159117-22 [Avakyan GN, Avakyan GG. A clinical-electroneuromyographic study of the efficacy of ipidacrine in patients with mononeuropathies. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(9):17-22. doi: 10.17116/jnevro20151159117-22 (In Russ.)].
22. Катунина ЕА, Аванесова ОВ, Пестовская ОР и др. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека*. 2009;15:52-6. [Katunina EA, Avanesova OV, Pestovskaya OR. The use of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of diseases of the peripheral nervous system. *Pharmateka = Pharmateca*. 2009;15:52-6 (In Russ.)].
23. 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
24. 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. Nevrologiya = Effective Pharmacology. Neurology*. 2017;5(38):42-9 (In Russ.)].
25. Лунина ЕЮ, Петрухин ИС. Диагностическая ценность спектрального анализа variability ритма сердца для выявления кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2012;3(95):42-6. [Lunina EYu, Petrukhin IS. Diagnostic value of spectral analysis of heart rate variability for the detection of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012;3(95):42-6 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.04.2022/25.05.2022/30.05.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Камчатнов П.П. <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Чугунов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7173-3373>

Кабанов А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8684-8058>

Абусуева Б.А. <https://orcid.org/0000-0001-6039-6025>

# Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

Мхитарян Э.А.<sup>1</sup>, Воробьева Н.М.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1</sup>,

Котовская Ю.В.<sup>1</sup>, Коберская Н.Н.<sup>1,2</sup>, Селезнева Е.В.<sup>3</sup>, Овчарова Л.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

<sup>3</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва

<sup>1</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; <sup>2</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;

<sup>3</sup>Россия, 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Нарушения когнитивных функций являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом и старческом возрасте. В настоящее время во всем мире насчитывается 57 млн человек с деменцией.

**Цель исследования** — оценить когнитивные функции, изучить распространенность когнитивных нарушений (КН) и проанализировать их ассоциации с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет.

**Пациенты и методы.** В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживающие в 11 регионах Российской Федерации. Критерием включения являлся возраст  $\geq 65$  лет. В соответствии с протоколом участники распределили на три возрастные группы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет). Всем пациентам была проведена комплексная гериатрическая оценка, которая состояла из анкетирования по специально разработанному опроснику и объективного обследования. Когнитивные функции оценивали при помощи теста Мини-Ког. В исследование было включено 3545 пациентов (из них 30% — мужчины) в возрасте от 65 до 107 лет.

**Результаты и обсуждение.** Согласно данным, полученным в нашем исследовании, КН были выявлены у 60,8% обследуемых, а выраженные нарушения — у 19,9% (0 или 1 балл по Мини-Ког). Пациенты с КН имели более низкий социально-экономический статус. Однофакторный регрессионный анализ показал, что риск КН повышался на 10% с увеличением возраста на каждый 1 год, но не зависел от пола обследуемых. С повышением риска КН также были ассоциированы одинокое проживание (на 28%), проживание в интернате (на 90%), вдовство (в 2,2 раза) или отсутствие партнера (в 2,2 раза), дефицит массы тела (в 2,9 раза) и нормальная масса тела (в 1,6 раза), наличие инвалидности (на 54%), начальное (в 4,8 раза) и среднее (на 75%) образование, низкие материальные возможности (на 95%). Напротив, наличие избыточной массы тела и ожирения снижало риск КН соответственно на 14 и 24%, проживание в семье — на 24%, наличие супруга(-и) — на 55%, развод — на 29%, наличие работы — на 73%, высшее образование и ученая степень — на 55 и 59%, средние и высокие материальные возможности — на 38 и 52% соответственно. У пациентов с КН оказалась выше частота всех гериатрических синдромов.

**Заключение.** В исследовании ЭВКАЛИПТ впервые получены отечественные данные о распространенности и особенностях КН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в общей популяции. Частота КН среди пациентов пожилого возраста оказалась выше по сравнению с данными других исследований.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; распространенность; деменция; гериатрические синдромы.

**Контакты:** Елена Араиковна Мхитарян; [melen99@mail.ru](mailto:melen99@mail.ru)

**Для ссылки:** Мхитарян ЭА, Воробьева НМ, Ткачева ОН и др. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):44–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-44-53

**The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT**Mkhitarian E.A.<sup>1</sup>, Vorobieva N.M.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1</sup>, Kotovskaya Yu.V.<sup>1</sup>, Koberskaya N.N.<sup>1,2</sup>, Selezneva E.V.<sup>3</sup>, Ovcharova L.N.<sup>3</sup><sup>1</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;<sup>3</sup>National Research University "Higher School of Economics", Moscow<sup>1</sup>16, 1<sup>st</sup> Leonova St., Moscow 129226, Russia; <sup>2</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia;<sup>3</sup>20, Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

Cognitive dysfunction is one of the most common disorders in the elderly and senile age. There are currently 57 million people with dementia worldwide.

**Objective:** to assess cognitive functions, to understand the prevalence of cognitive impairment (CI) and to analyze their associations with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people aged  $\geq 65$  years.

**Patients and methods.** Subjects living in 11 regions of the Russian Federation took part in the EVKALIPT epidemiological study. The inclusion criterion was age  $\geq 65$  years. Participants were divided into three age groups (65–74 years, 75–84 years, and  $\geq 85$  years) according to the protocol. All patients underwent a comprehensive geriatric assessment, comprising a specially designed questionnaire and physical examination. Cognitive functions were assessed using the mini-Cog test. The study included 3545 patients (of which 30% were males) aged 65 to 107 years.

**Results and discussion.** According to the data obtained in our study, CI was detected in 60.8% of the subjects, and severe disorders – in 19.9% (0 or 1 point according to the mini-Cog). Patients with CI had a lower socioeconomic status. One-way regression analysis showed that the risk of CI increased by 10% with increasing age for every 1 year but did not depend on the sex of the subjects. Associated with increased CI risk also were: living alone (by 28%), living in a nursing home (by 90%), widowhood (by 2.2 times) or absence of a partner (by 2.2 times), underweight (by 2.9 times) and normal body weight (by 1.6 times), disability (by 54%), primary (by 4.8 times) and secondary (by 75%) education, bad economic conditions (by 95%). On the contrary, the presence of overweight and obesity reduced the risk of CI by 14 and 24% respectively, living in a family – by 24%, having a spouse – by 55%, divorce – by 29%, having a job – by 73%, higher education and a scientific degree – by 55 and 59%, medium and good economic conditions – by 38 and 52%, respectively. In patients with CI, the incidence of all geriatric syndromes was higher.

**Conclusion.** The frequency of CI among elderly patients was higher compared with data from other studies. The EVKALIPT study was the first to obtain national data on the prevalence and characteristics of CI in persons aged  $\geq 65$  years in the general population.

**Keywords:** cognitive impairment; prevalence; dementia; geriatric syndromes.

**Contact:** Elena Araikovna Mkhitarian; [melen99@mail.ru](mailto:melen99@mail.ru)

**For reference:** Mkhitarian EA, Vorobieva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-44-53

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой гетерогенную группу симптомов, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях. В основе развития КН в пожилом возрасте лежат нейродегенеративные, цереброваскулярные и дисметаболические нарушения. По состоянию на 2019 г. в мире насчитывалось около 57 млн человек, страдающих выраженными КН (деменцией). Учитывая тенденцию к постарению населения, предполагается, что число лиц с деменцией в ближайшие десятилетия будет расти и, по прогнозам, к 2050 г. составит 152,8 млн человек [1, 2]. По расчетным данным, в России в 2019 г. проживало 1,95 млн пациентов с деменцией. Предполагается, что к 2050 г. данный показатель возрастет до 4 млн [3].

В последние годы появились обнадеживающие данные о стабилизации и даже снижении численности пациентов с деменцией в наиболее развитых странах мира. Предполагают, что в этих странах распространенность деменции начала снижаться в связи с улучшением социально-экономических факторов, бытовых условий, качества оказания медицинской помощи, а также с проведением мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни

[4]. Большинство случаев КН диагностируется на поздней стадии (стадии деменции), когда возможность помощи пациентам минимальна. КН являются одной из ведущих причин инвалидизации пациентов пожилого возраста. Развитие и утяжеление когнитивного дефицита приводит к утрате социальных навыков, резкому ограничению функциональной активности и недееспособности пациентов. Хорошо известно, что возраст является некорректируемым фактором риска развития когнитивного дефицита: КН распространены среди пациентов старших возрастных групп, и их распространенность увеличивается с возрастом. Согласно результатам метаанализа данных стран Западной и Восточной Европы (2021), среди всех лиц в возрасте 65 лет и старше распространенность деменции составляет от 5,7 до 10,1% (в среднем деменция выявляется у 7,1% лиц старше 65 лет) и прогрессивно нарастает в более старших возрастных группах [1, 2]. Распространенность всех недементных КН у людей в возрасте старше 80 лет еще выше и достигает, по некоторым данным, 40% в зависимости от возраста [5], а к возрасту старше 90 лет может даже превышать это значение. Учитывая нарастающее с каждым годом постарение населения во всем мире, растет и распространенность КН. Ес-

ли выраженность когнитивных симптомов выходит за пределы возрастной нормы, это свидетельствует о том, что развивается заболевание [6, 7]. В таком случае пациент нуждается в обследовании для выявления причины когнитивного снижения. Чем раньше будет выявлена причина, тем больше возможностей приостановить нарастание когнитивного дефицита. Было показано, что когнитивный статус и антропометрические показатели тесно связаны с социально-экономическими факторами (люди с более высоким уровнем образования, социальным статусом и высоким уровнем дохода меньше подвержены риску когнитивного снижения с возрастом) [8].

**Цель** исследования – оценить когнитивные функции, изучить распространенность КН и проанализировать их ассоциации с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет.

**Пациенты и методы.** В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживающие в 11 регионах Российской Федерации (республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия, г. Воронеж с Воронежской областью, Москва, Саратов, Санкт-Петербург с Ленинградской областью, Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области), которые были обследо-

ваны в период с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г. *Критериями включения* являлись возраст  $\geq 65$  лет и письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с протоколом участников распределили на три возрастные группы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет).

Всем пациентам была проведена комплексная гериатрическая оценка (КГО), которая состояла из анкетирования по специально разработанному опроснику и объективного обследования.

Опросник включал модули: «Социально-экономический статус», «Трудовой анамнез», «Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний», «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез», «Падения и риск падений», «Хроническая боль», «Сенсорные дефициты», «Состояние полости рта», «Недержание мочи и кала», «Использование вспомогательных средств», «Результаты лабораторного обследования», – а также ряд стандартизованных шкал: скрининговую шкалу «Возраст не помеха», Гериатрическую шкалу депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15), Шкалу базовой функциональной активности (индекс Бартел), Шкалу инструментальной функциональной активности Лоутона, Краткую шкалу оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA), индекс коморбидности Charlson [9], визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для самооценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней.

Объективное обследование включало: краткую батарею тестов физического функционирования; динамометрию; измерение скорости ходьбы; тест Мини-Ког; измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ); измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); ортостатическую пробу [10, 11].

Подробный протокол исследования и базовые характеристики участников описаны в нашей ранее опубликованной статье [12].

Когнитивные функции оценивали при помощи теста Мини-Ког, который включает два задания: 1) запоминание и отсроченное воспроизведение трех слов; 2) рисование часов. За первое задание начисляют от 0 до 3 баллов, за второе – от 0 до 2, баллы суммируют. Максимально возможная сумма баллов – 5, минимально возможная – 0. Сумма баллов  $\leq 3$  указывает на наличие КН.

Помимо КН, определяли наличие следующих гериатрических синдромов (ГС): старческой астении; депрессии; мальнутриции; ортостатической гипотензии; недержания мочи

Таблица 1. *Демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет (n=4308)*

Table 1. *Demographic, anthropometric and clinical characteristics of patients aged  $\geq 65$  years (n=4308)*

Показатель	Все пациенты (n=4308)	Возрастные группы			p для тренда
		65–74 года (n=1583)	75–84 года (n=1519)	$\geq 85$ лет (n=1206)	
Возраст, годы, M $\pm$ SD	78,3 $\pm$ 8,4	69,1 $\pm$ 2,6	79,4 $\pm$ 2,5	88,9 $\pm$ 3,3	–
Доля мужчин, %	29,7	31,9	27,3	29,9	<b>0,020</b>
Рост, м, M $\pm$ SD	1,63 $\pm$ 0,09	1,64 $\pm$ 0,08	1,62 $\pm$ 0,08	1,61 $\pm$ 0,09	<b>&lt;0,001</b>
Масса тела, кг, M $\pm$ SD	73,9 $\pm$ 14,3	78,3 $\pm$ 14,5	73,3 $\pm$ 13,3	68,9 $\pm$ 13,2	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M $\pm$ SD	27,9 $\pm$ 5,0	29,0 $\pm$ 5,2	27,9 $\pm$ 4,9	26,6 $\pm$ 4,4	<b>&lt;0,001</b>
Масса тела, доля пациентов, %:					
дефицит	1,3	1,0	0,9	2,2	<b>0,007</b>
норма	27,6	21,3	28,4	34,7	<b>&lt;0,001</b>
избыток	40,9	41,1	39,6	42,2	0,414
ожирение	30,2	36,6	31,1	21,0	<b>&lt;0,001</b>
Степени ожирения, доля пациентов, % (n=1264):					
I	72,2	66,8	75,0	78,8	<b>0,001</b>
II	21,6	24,2	20,2	18,4	0,118
III	6,3	9,0	4,8	2,8	<b>0,001</b>
Систолическое АД, мм рт. ст., M $\pm$ SD	136,1 $\pm$ 16,5	136,4 $\pm$ 16,6	136,0 $\pm$ 16,0	135,8 $\pm$ 17,0	0,819
Диастолическое АД, мм рт. ст., M $\pm$ SD	80,2 $\pm$ 9,5	81,6 $\pm$ 9,5	80,1 $\pm$ 9,2	78,5 $\pm$ 9,7	<b>&lt;0,001</b>
Пульсовое АД, мм рт. ст., M $\pm$ SD	55,9 $\pm$ 13,0	54,8 $\pm$ 12,5	55,8 $\pm$ 12,4	57,3 $\pm$ 14,0	<b>&lt;0,001</b>
ЧСС, уд/мин, M $\pm$ SD	72,7 $\pm$ 8,6	72,6 $\pm$ 8,3	73,0 $\pm$ 9,1	72,3 $\pm$ 8,3	0,111

и кала; функциональных нарушений; утраты автономности; падений (за предшествующий год); дефицита зрения и слуха; хронического болевого синдрома; пролежней.

**Характеристика участников.** В исследование было включено 4308 пациентов (в том числе 30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (табл. 1). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый – в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% – в интернатах / домах престарелых. Среди обследованных преобладали лица с избыточной массой тела (41%), доля пациентов с ожирением и нормальной массой тела была практически одинаковой (30 и 28%), у 1,3% участников выявлен дефицит массы тела (см. табл. 1). С увеличением возраста наблюдалось снижение роста, массы тела, ИМТ, доли лиц с ожирением, а также увеличение пропорции пациентов с нормальной массой тела и с ее дефицитом. Доля лиц с избыточной массой тела примерно одинакова во всех возрастных группах. Средние значения систолического и диастолического АД и ЧСС были в пределах нормы у всех пациентов, однако с возрастом также отмечается снижение диастолического АД и, соответственно, повышение пульсового АД при практически одинаковых значениях систолического АД и ЧСС.

Тест Мини-Ког был выполнен у 3545 (82%) из 4308 участников; 18% обследуемых не смогли выполнить тест из-за плохого зрения / отсутствия очков, отказа или выраженных КН. **Статистический анализ** данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение; при непараметрическом – как медиана ( $Me$ ) [25-й; 75-й перцентили]. Некоторые порядковые переменные для наглядности представлены одновременно как  $Me$  [25-й; 75-й перцентили] и  $M \pm SD$ . Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса,  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена и бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Многофакторный анализ проводили с поправкой на возраст и пол, использовали метод прямого пошагового отбора переменных. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

По результатам однофакторного анализа переменные с уровнем значимости  $p < 0,05$  включили в многофакторный регрессионный анализ, при этом построили две регрессионные модели. В первой модели все переменные рассматривали как бинарные (за исключением возраста, который в обеих моделях анализировали в качестве протяженной переменной). Во второй модели массу тела, уровень образования и материальные возможности рассматривали как ранговые переменные, остальные показатели – как бинарные.

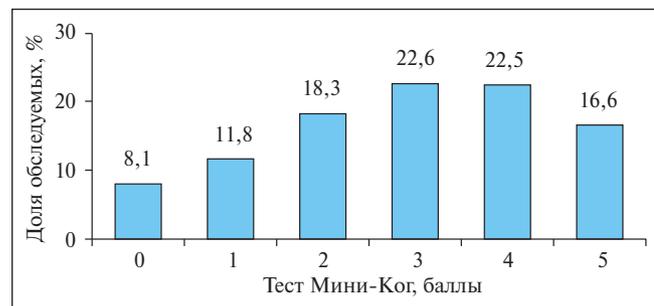
**Результаты.** Сумма баллов, набранных при выполнении теста Мини-Ког, варьировала от 0 до 5 ( $Me$  [25-й; 75-й перцентили] – 3 [2; 4]). Распределение участников в зависимости от суммы баллов представлено на рис. 1. КН были

выявлены у 2157 (60,8%) из 3545 обследуемых (балл по тесту Мини-Ког  $\leq 3$ ). С увеличением возраста распространенность КН значительно возрастала (рис. 2).

Пациенты с КН были в среднем на 6 лет старше, имели более низкие рост, массу тела и ИМТ соответственно, среди них было больше лиц с дефицитом массы тела и нормальной массой тела и меньше – с избыточной массой тела и ожирением. Также у пациентов с КН оказался выше уровень пульсового АД и отмечена тенденция к более высоким значениям систолического АД.

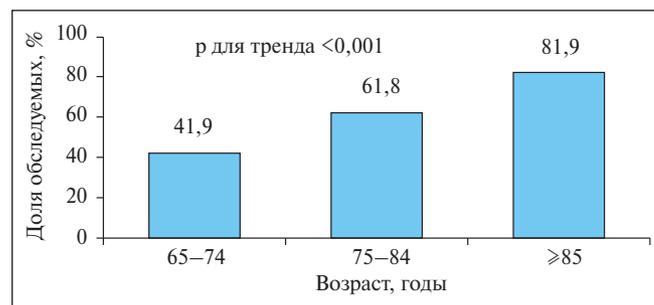
При проведении корреляционного анализа были обнаружены умеренная отрицательная корреляция между суммой баллов теста Мини-Ког и возрастом ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ); слабые положительные взаимосвязи между суммой баллов теста Мини-Ког и ростом ( $r = 0,14$ ;  $p < 0,001$ ), массой тела ( $r = 0,18$ ;  $p < 0,001$ ) и ИМТ ( $r = 0,12$ ;  $p < 0,001$ ). Также были выявлены очень слабые корреляции между суммой баллов теста Мини-Ког и уровнем АД: положительная – для диастолического АД ( $r = 0,04$ ;  $p = 0,038$ ); отрицательная – для пульсового АД ( $r = -0,05$ ;  $p = 0,002$ ).

Пациенты с КН имели более низкий социально-экономический статус: так, среди них было больше вдовых и одиноких (не имеющих партнера), меньше женатых/замужних и разведенных, они чаще проживали одиноко или в интернате / доме престарелых и реже – в семье, у них был ниже уровень образования, хуже материальные возможности, они чаще имели инвалидность и реже продолжали работать, чем лица без КН.



**Рис. 1.** Распределение лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от суммы баллов теста Мини-Ког ( $n=3545$ ), %

**Fig. 1.** Distribution of persons aged  $\geq 65$  years depending on the sum of mini-Cog test scores ( $n=3545$ ), %



**Рис. 2.** Распространенность КН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от возрастной группы ( $n=3545$ ), %

**Fig. 2.** Prevalence of CI in individuals aged  $\geq 65$  years depending on the age group ( $n=3545$ ), %

Взаимосвязи между демографическими, антропометрическими, социально-экономическими факторами и КН изучали при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали КН, а в качестве независимых — демографические, антропометрические и социально-экономические факторы. При этом ряд факторов проанализировали двойко: и как бинарные, и как ранговые переменные.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что риск КН повышается на 10% с увеличением возраста на каждый 1 год, но не зависит от пола обследуемых. С повышением риска КН также были ассоциированы одинокое проживание (на 28%), проживание в интернате (на 90%), вдовство (в 2,2 раза) или отсутствие партнера (в 2,2 раза), дефицит (в 2,9 раза) и нормальная (в 1,6 раза) масса тела, наличие инвалидности (на 54%), начальное (в 4,8 раза) и среднее (на 75%) образование, низкие материальные возможности

(на 95%). Напротив, наличие ряда факторов было ассоциировано со снижением риска КН. Так, у лиц с избыточной массой тела и ожирением риск был ниже соответственно на 14 и 24%, у проживающих в семье — на 24%, у имеющих супруга(-у) — на 55%, у разведенных — на 29%, у продолжающих работать — на 73%, у имеющих высшее образование и ученую степень — на 55 и 59%, средние и высокие материальные возможности — на 38 и 52% соответственно. Помимо этого, у лиц, ранее сдававших кровь в качестве доноров, риск КН был ниже 35%.

Дополнительный анализ ряда переменных в качестве ранговых продемонстрировал, что увеличение возраста на каждые 5 лет сопровождается повышением риска КН на 59%, тогда как увеличение значений других переменных (масса тела, уровень образования, материальные возможности, донорство крови в анамнезе) на один ранг, наоборот, ассоциируется со снижением риска КН на 23–40%.

Многофакторный анализ показал, что, наряду с возрастом, восемь антропометрических и социально-экономических факторов являются независимыми предикторами КН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет. Очередность включения переменных в модель была следующей: возраст, высшее образование, низкие материальные возможности, начальное образование, среднее образование, ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, наличие супруга(-и), донорство крови в анамнезе, продолжение работы. Чувствительность модели составила 52,2%, а специфичность — 80,9%. Низкая масса тела, низкий и средний уровень образования и низкие материальные возможности ассоциируются с увеличением риска КН в 1,3–2,5 раза, в то время как наличие супруга(-и), высокий уровень образования, донорство крови в анамнезе и продолжение работы, напротив, обладают протективным эффектом в отношении КН и ассоциируются со снижением вероятности их наличия на 20–37%. Наиболее значимым фактором риска КН оказалось начальное образование (ОШ 2,51;  $p < 0,001$ ).

Многофакторный анализ продемонстрировал, что, помимо возраста, шесть антропометрических и социально-экономических факторов являются независимыми предикторами КН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет. Очередность включения переменных в модель была следующей: возраст, образование, материальные возможности, донорство крови в анамнезе, наличие супруга(-и), масса тела, продолжение работы. Чувствительность модели составила 51,7%, а специфичность — 81,6%. При этом повышение возраста на каждый 1 год ассоциировалось

Таблица 2. *Результаты КГО в зависимости от наличия или отсутствия КН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет (n=3545)*

Table 2. *Results of a comprehensive geriatric assessment depending on the presence or absence of CI in people aged  $\geq 65$  years (n=3545)*

Показатель	Все пациенты (n=4308)		КН		p
			есть (n=2157)	нет (n=1388)	
Скрининг «Возраст не помеха», баллы	3 [1; 4]		3 [2; 4]	2 [1; 3]	<0,001
Краткая батарея тестов физического функционирования, баллы	6 [3; 9]		5 [2; 8]	8 [5; 10]	<0,001
Сила сжатия кисти, кг:					
мужчины	22 [16; 30]		20 [13; 28]	25 [19; 31]	<0,001
женщины	16 [11; 21]		13 [10; 19]	18 [14; 23]	<0,001
Снижение силы сжатия кисти, %*	70,8		77,9	62,6	<0,001
Скорость ходьбы, м/с	0,60 [0,46; 0,83]		0,57 [0,44; 0,83]	0,67 [0,50; 0,83]	<0,001
Снижение скорости ходьбы, %*	56,1		58,1	50,7	<0,001
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы	95 [85; 100]		90 [80; 100]	100 [95; 100]	<0,001
Шкала повседневной инструментальной активности Лоутона, баллы	7 [5; 8]		6 [4; 8]	8 [7; 8]	<0,001
MNA (скрининговая часть), баллы	12 [10; 13]		11 [10; 13]	13 [12; 14]	<0,001
GDS-15, баллы	4 [2; 8]		6 [3; 9]	3 [1; 5]	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы	7 [5; 8]		6 [5; 7]	7 [6; 8]	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы	5 [5; 7]		5 [4; 6]	6 [5; 7]	<0,001
Самооценка боли по ВАШ в момент осмотра, баллы	3 [0; 5]		3 [0; 5]	2 [0; 5]	<0,001
Самооценка боли по ВАШ за последнюю неделю, баллы	4 [2; 6]		5 [3; 6]	4 [1; 6]	<0,001

*Примечание.* Данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей] за исключением показателей, отмеченных звездочкой.

с увеличением риска КН на 8%, тогда как все остальные предикторы, в том числе три ранговые переменные, обладали протективным эффектом и ассоциировались со снижением риска КН на 13–38%. Для ранговых переменных (масса тела, уровень образования и материальные возможности) установлено, что увеличение их значения на каждый один ранг соотносится со снижением риска КН на 13; 30 и 38% соответственно.

По результатам КГО у пациентов с КН были ниже скорость ходьбы, сила сжатия кисти, величина индекса Бартел, сумма баллов по шкале инструментальной функциональной

активности Лоутона, шкале MNA и краткой батарее тестов физического функционирования и выше – сумма баллов по GDS-15 и скрининговой шкале «Возраст не помеха». Пациенты с КН ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и выше – интенсивность болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней (табл. 2).

Пациенты с КН в целом чаще использовали вспомогательные средства, а их количество в расчете на одного пациента оказалось значимо больше, чем у лиц без КН (табл. 3). Пациенты с КН значительно чаще пользовались слуховым аппаратом, зубными протезами, абсорбирующим бельем и вспомогательными средствами для облегчения мобильности, но реже – ортопедическими изделиями. Различий по частоте использования очков/линз между пациентами с КН и без них не выявлено.

При проведении корреляционного анализа обнаружены преимущественно умеренные как прямые, так и обратные взаимосвязи между суммой баллов теста Мини-Ког и рядом показателей КГО (табл. 4). Слабая положительная корреляция выявлена между суммой баллов теста Мини-Ког и скоростью ходьбы, а слабые отрицательные – между суммой баллов теста Мини-Ког и самооценкой интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующую неделю и количеством используемых вспомогательных средств.

Таблица 3. Частота использования вспомогательных средств в зависимости от наличия или отсутствия КН у лиц в возрасте ≥65 лет (n=3545)

Table 3. Frequency of use of assistive devices depending on the presence or absence of CI in individuals aged ≥65 years (n=3545)

Показатель	КН		p
	есть (n=2157)	нет (n=1388)	
Использование вспомогательных средств, %	94,9	91,9	<0,001
Количество вспомогательных средств:			<0,001
Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,5; 3]	2 [1; 3]	
M±SD	2,5±1,4	2,1±1,3	
Очки/линзы, %	79,6	81,3	0,193
Слуховой аппарат, %	9,6	4,0	<0,001
Зубные протезы, %	63,3	56,3	<0,001
Трость, %	42,5	22,4	<0,001
Костыли, %	3,1	1,4	0,001
Ходунки, %	5,8	1,2	<0,001
Инвалидное кресло, %	2,5	0,6	<0,001
Ортопедическая обувь, %	4,5	6,6	0,009
Ортопедические стельки, %	8,6	14,2	<0,001
Ортопедический корсет, %	4,3	6,0	0,021
Урологические прокладки, %	16,2	11,7	<0,001
Памперсы / впитывающие пеленки, %	8,1	3,2	<0,001
Вспомогательные средства для облегчения мобильности (трость, костыли, ходунки, инвалидное кресло), %	47,4	23,8	<0,001
Абсорбирующее белье при недержании мочи/кала (урологические прокладки, памперсы, впитывающие пеленки), %	21,0	12,9	<0,001

Таблица 4. Корреляции между суммой баллов теста Мини-Ког и показателями КГО у лиц в возрасте ≥65 лет (n=3545)

Table 4. Correlations between mini-Cog scores and Comprehensive Geriatric Assessment scores in individuals aged ≥65 years (n=3545)

Показатель	r	p
Скорость ходьбы	0,14	<0,001
Сила сжатия кисти	0,34	<0,001
Сумма баллов краткой батарее тестов физического функционирования	0,40	<0,001
Сумма баллов по опроснику «Возраст не помеха»	-0,39	<0,001
Сумма баллов по шкале GDS-15	-0,36	<0,001
Индекс Бартел	0,41	<0,001
Сумма баллов по шкале Лоутона	0,44	<0,001
Сумма баллов по шкале MNA	0,44	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ	0,29	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ	0,30	<0,001
Самооценка боли по ВАШ в момент осмотра	-0,14	<0,001
Самооценка боли по ВАШ за предшествующие 7 дней	-0,13	<0,001
Количество используемых вспомогательных средств	-0,16	<0,001

У пациентов с КН оказалась выше частота всех ГС (табл. 5), за исключением ортостатической гипотензии. Наиболее распространенными ГС оказались хронический болевой синдром (90%), базовая зависимость в повседневной жизни (72%), синдром старческой астении (72%), инструментальная зависимость в повседневной жизни (66%), вероятная депрессия (58%) и недержание мочи (53%).

Взаимосвязи между КН и другими ГС изучали при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали КН (табл. 6). Однофакторный анализ показал, что наличие данных ГС ассоциируется с увеличением риска КН в 1,3–5,8 раза.

В последующий многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст и пол) включили 13 ГС с уровнем значимости  $p < 0,05$  по результатам однофакторного регрессионного анализа. Многофакторный анализ показал, что, наряду с возрастом, шесть из них независимо ассоциированы с КН (табл. 7). Так, при повышении возраста на каждый 1 год риск КН увеличивается на 6%, а наличие ГС ассоциируется с увеличением их риска в 1,4–2,0 раза. Очередность включения переменных в модель была следующей: возраст, инструментальная зависимость в повседневной жизни, вероятная депрессия, синдром старческой астении, сенсорный дефицит, базовая зависимость в повседнев-

ной жизни, мальнотриция. Чувствительность модели составила 56%, а специфичность – 79,4%.

**Обсуждение.** По результатам нашего исследования КН были выявлены у значительного числа пожилых людей – 60,8%. Предположительно, это количество еще выше, так как почти 20% участников тестирование когнитивных функций не проводилось ввиду невозможности выполнить задание, скорее всего, по причине наличия выраженных КН. Согласно данным, полученным в нашем исследовании, КН были выявлены у 60,8% обследуемых, а выраженные нарушения – у 19,9% (балл по Мини-Ког 0 или 1). Частота КН среди пациентов пожилого возраста оказалась в действительности выше по сравнению с данными других исследований. С увеличением возраста распространенность КН значительно возрастает, что подтверждается и результатами настоящего исследования (пациенты с КН были на 6 лет старше пациентов без КН, риск КН повышался на 10% с увеличением возраста на каждый 1 год, увеличение возраста на каждые 5 лет сопровождалось повышением риска КН на 59%), что соотносится с данными других исследований [1–4]. Нужно отметить, что когнитивный статус пациентов оценивался только с помощью скрининговой шкалы Мини-Ког, которая является оптимальным выбором в общеврачебной амбулаторной практике. Большинство мировых экспертов сходятся во мнении, что Мини-Ког – идеальный инструмент для первичного выявления деменции. Важнейшее достоинства теста – его краткость. Его проведение тре-

Таблица 5. Частота ГС в зависимости от наличия или отсутствия КН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n=3545$ ), %

Table 5. Frequency of geriatric syndromes depending on the presence or absence of CI in persons aged  $\geq 65$  years ( $n=3545$ ), %

Показатель	КН		p
	есть ( $n=2157$ )	нет ( $n=1388$ )	
Синдром старческой астении	72,1	45,5	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	72,3	45,8	<0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	65,9	34,2	<0,001
Вероятная депрессия	58,4	33,0	<0,001
Недержание мочи	53,2	35,4	<0,001
Недержание кала	5,8	2,8	<0,001
Падения за предшествующий год	33,9	26,3	<0,001
Ортостатическая гипотензия	8,2	7,9	0,777
Дефицит слуха	15,9	5,8	<0,001
Дефицит зрения	7,5	1,4	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	21,2	6,8	<0,001
Мальнотриция	7,8	1,9	<0,001
Хронический болевой синдром	89,8	86,9	0,009
Пролежни	3,0	1,3	0,001

Таблица 6. Ассоциации между КН и другими ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n=3545$ ; однофакторный регрессионный анализ)

Table 6. Associations between CI and other geriatric syndromes in individuals aged  $\geq 65$  years ( $n=3545$ ; univariate regression analysis)

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Хронический болевой синдром	1,32 (1,07–1,63)	0,009
Падения за предшествующий год	1,44 (1,24–1,67)	<0,001
Недержание мочи	2,08 (1,81–2,39)	<0,001
Недержание кала	2,13 (1,48–3,07)	<0,001
Пролежни	2,37 (1,40–4,00)	0,001
Вероятная депрессия	2,85 (2,47–3,28)	<0,001
Синдром старческой астении	3,09 (2,68–3,56)	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	3,09 (2,68–3,56)	<0,001
Дефицит слуха	3,10 (2,41–4,00)	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	3,70 (2,93–4,67)	<0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	3,71 (3,22–4,28)	<0,001
Мальнотриция	4,29 (2,84–6,47)	<0,001
Дефицит зрения	5,81 (3,60–9,40)	<0,001

**Примечание.** Здесь и в табл. 7: зависимая переменная – КН.

бует не более 3 мин, при этом показатели его чувствительности и специфичности очень высоки [13, 14]. В нашей стране использование теста Мини-Ког рекомендовано Минздравом России для скрининга КН в первичном поликлиническом звене и в центрах профилактики [15].

Было выявлено, что пациенты с КН имели более низкие рост, массу тела и ИМТ (низкая масса тела, низкий и средний уровень образования и низкие материальные возможности ассоциируются с увеличением риска КН в 1,3–2,5 раза), соответственно, среди них было больше лиц с дефицитом массы тела и меньше – с избыточной массой тела и ожирением. Более низкий рост и дефицит массы тела могут свидетельствовать о неблагоприятии в организме, связанном с заболеванием, либо эти показатели обусловлены нарушением питания вследствие социально-экономических причин (низкий уровень дохода – пенсии). Одной из причин потери массы тела у пожилых людей является недостаточное пережевывание пищи. Данная проблема может возникнуть при потере зубов, ношении некачественных зубных протезов, что в свою очередь также может быть объяснено социально-экономическим фактором (недоступность качественной стоматологической помощи). Причиной потери массы тела может также стать использование определенных медикаментов (прием мочегонных для устранения отеков и, как следствие, снижение массы тела за счет уменьшения количества жидкости в организме). Взаимосвязь КН с низким ростом, дефицитом массы тела, социально-экономическими причинами может лежать в основе формирования у данной группы пациентов синдрома старческой астении, которая сопровождается снижением физической и функциональной активности, адаптационного и восстановительного резерва организма, повышает риск развития неблагоприятных исходов [16]. В нашем исследовании было выявлено, что пациенты с КН имели более низкий социально-экономический статус: так, среди них было боль-

ше вдов и одиноких (не имеющих партнера), меньше женатых/замужних и разведенных, они чаще проживали одиноко или в интернате / доме престарелых и реже – в семье, у них был ниже уровень образования, хуже материальные возможности, они чаще имели инвалидность и реже продолжали работать, чем лица без КН. Стоит отметить, что КН и старческая астения имеют общие факторы риска, такие как возраст, низкий уровень физической активности, плохое питание, депрессия, полипрагмазия, социальные факторы (низкий уровень дохода, одинокое проживание, низкий уровень образования). Следовательно, результаты настоящего исследования вполне закономерны.

Исследование показало, что КН коррелировали с нарушением походки у участников (снижалась скорость ходьбы, пациенты чаще использовали вспомогательные средства для облегчения мобильности). Возможно, это связано с развитием апраксии ходьбы, которая часто сопровождает КН [17]. При этом раньше всего развиваются двигательные расстройства, затрагивающие сферу поддержания равновесия и ходьбу. Нарушения походки и постуральной устойчивости отмечаются более чем у 70% пациентов с сосудистым поражением головного мозга [18, 19]. Наличие нарушений походки и постуральной устойчивости упоминается в качестве одного из специфических диагностических признаков болезни Бинсвангера [20]. Под этим термином подразумеваются развернутые стадии сосудистого поражения мозга, вызванного микроангиопатией и сопровождающегося деменцией. Не вызывает сомнений влияние этих нарушений на качество жизни. Данный факт также подтверждается в нашем исследовании: пациенты с КН ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья. Частым следствием нарушений равновесия и походки являются падения, травмы, перелом шейки бедра, внутричерепные кровоизлияния и другие тяжелые осложнения, что также ведет к ограничению функциональной активности пожилых людей. Аналогичная зависимость была выявлена и при анализе связи КН и тазовых расстройств (недержания мочи). В литературе также отмечается, что часто развитие КН сопровождается тазовыми расстройствами [21]. Нарушение мочеиспускания – весьма распространенное осложнение хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга, оно отмечается на ранних стадиях заболевания у 9% больных. По мнению R. Sakakibara и соавт. [22], еще до появления нейровизуализационных признаков заболевания частота тазовых расстройств (20%) преобладает над двигательными (16%) и когнитивными (10%) нарушениями.

Пациенты с КН значительно чаще пользовались слуховым аппаратом; это, возможно, свидетельствует о наличии мультисенсорной недостаточности у данной группы испытуемых, что подтверждается многочисленными исследованиями факторов риска развития когнитивного дефицита [8]. Несомненно, что любые искажения поступающей информации, накапливающиеся по мере прохождения сигналов от рецепторного аппарата до центров первичной обработки информации, приводят к нарушениям в последующем анализе и ошибкам в принятии решений, что, собственно, и проявляется КН [23–25]. Результаты исследований позволяют говорить о том, что выявляемые нарушения в работе двух и более анализаторов и рецепторных систем, даже при отсутствии достоверных клинических проявлений, являются отражением системных процессов, протекающих

Таблица 7. Ассоциации между КН и другими ГС у лиц в возрасте ≥65 лет (n=3545; многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол)

Table 7. Associations between CI and other geriatric syndromes in individuals aged ≥65 years (n=3545; multivariate regression analysis adjusted for age and sex)

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст как протяженная переменная	1,06 (1,05–1,07)	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	1,43 (1,21–1,69)	<0,001
Синдром старческой астении	1,51 (1,28–1,78)	<0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	1,58 (1,34–1,88)	<0,001
Вероятная депрессия	1,62 (1,38–1,90)	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	1,79 (1,39–2,31)	<0,001
Мальнутриция	1,99 (1,27–3,10)	0,003

в том числе и в головном мозге, а формирующийся синдром мультисенсорной недостаточности может рассматриваться в качестве предиктора и биомаркера нейродегенеративных заболеваний. Данная мультисенсорная недостаточность в свою очередь может быть причиной нарушения устойчивости и походки у пожилых испытуемых [26]. Согласно данным проекта «Глобальное бремя болезни» [27], основными причинами потерянных по причине инвалидности лет здоровой жизни в когорте лиц старше 60 лет являются: сенсорные расстройства, боль в области позвоночника, хроническая obstructивная болезнь легких, депрессия, падения, сахарный диабет, деменция и остеоартрит [28]. По данным нашего исследования, у пациентов с КН также обнаружена

достоверная связь с более выраженным болевым синдромом. Болевые ощущения могут являться причиной ограничения физической и, соответственно, социальной активности испытуемых и развития сопутствующих эмоциональных нарушений, что в свою очередь может усугубить имеющийся когнитивный дефицит или послужить причиной его развития.

**Заключение.** В исследовании ЭВКАЛИПТ впервые получены отечественные данные о распространенности и особенностях КН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в общей популяции. Частота КН среди пациентов пожилого возраста оказалась выше по сравнению с данными других исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
2. Cenko V, Ozgo E, Rapaport P, Mukadam N. Prevalence of dementia in older adults in Central and Eastern Europe: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Int*. 2021;2:191-210.
3. Schwarzinger M, Dufouil C. Forecasting the prevalence of dementia. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e94-e95. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00277-2. Epub 2022 Jan 6.
4. Васенина ЕЕ, Левин ОС, Сонин АГ. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(6-2):87-95. doi: 10.17116/jnevro20171176287-95 [Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):87-95. doi: 10.17116/jnevro20171176287-95 (In Russ.)].
5. Ткачева ОН, редактор. Программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации. Москва: Прометей; 2019. 72 с. [Tkacheva ON, editor. *Programma profilaktiki, rannego vyavleniya, diagnostiki i lecheniya kognitivnykh rasstroystv u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta: Metodicheskiye rekomendatsii* [Program for the prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in the elderly and senile age: Guidelines.]. Moscow: Prometei; 2019. 72 p. (In Russ.)].
6. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Группа Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive disorders.]. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
7. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):436-42. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.436
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30.
9. Верткин АЛ. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-9. doi: 10.15829/1728-8800-2015-2-74-79 [Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74-9. doi: 10.15829/1728-8800-2015-2-74-79 (In Russ.)].
10. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 (In Russ.)].
11. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(2):115-30. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(2):115-30. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 (In Russ.)].
12. Воробьева НМ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ и др. от имени исследователей ЭВКАЛИПТ. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):35-43. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al, on behalf of EVKALIPIT study. Russian epidemiological study EVKALIPIT: protocol and basic characteristics of participants. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5):35-43. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-35-43 (In Russ.)].
13. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Oct;51(10):1451-4. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x
14. Захаров ВВ. Нейropsychологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011;13(2):98-106. [Zakharov VV. Neuropsychological tests. Necessity and applicability. *Consilium Medicum*. 2011;13(2):98-106 (In Russ.)].
15. Боголепова АН, Васенина ЕЕ, Гомзякова НА и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137. doi: 10.17116/jnevro20211211036 [Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6-137. doi: 10.17116/jnevro20211211036 (In Russ.)].
16. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwee D, et al; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Dec 1;17(12):1163.e1-1163.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.010

17. Вахнина НВ, Захаров ВВ. Нарушения походки и постральной устойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):78-84. [Vakhnina NV, Zakharov VV. Disturbances of gait and postural stability in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1):78-84. doi: 10.17116/jnevro20171171178-84 (In Russ.)].
18. Брыжакина ВГ, Дамулин ИВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*. 2004;9(2):11-6. [Bryzhakhina VG, Damulin IV, Yakhno NN. Gait and balance disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy. Part 1. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2004;9(2):11-6 (In Russ.)].
19. Дамулин ИВ, Брыжакина ВГ, Шашкова ЕВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал*. 2004;9(4):13-8. [Damulin IV, Bryzhakhina VG, Shashkova EV, Yakhno NN. Gait and balance disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy. Part 2. Clinical-neuropsychological and MRI correlations. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2004;9(4):13-8 (In Russ.)].
20. Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Nov;53(11):961-5. doi: 10.1136/jnnp.53.11.961
21. Парфенов ВА. Неврологические аспекты недержания мочи у пожилых людей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(1):34-8. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2395
- [Parfenov VA. Neurological aspects of urinary incontinence in the elderly. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):34-8. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2395 (In Russ.)].
22. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, et al. Vascular incontinence: incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. *Neurol Int*. 2012;4(2):e13. doi: 10.4081/ni.2012.e13
23. Наумов КМ, Литвиненко ИВ. Синдром мультисенсорной недостаточности – предиктор и биомаркер нейродегенеративных заболеваний. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020;71(Прил. 3):66-7. doi: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-66-67. Доступно по ссылке: <https://medum.org/upload/files/prog/2020/1311/Вестник%20РВМА%202020%20Приложение%203%20Материалы%20конференции.pdf> [Naumov KM, Litvinenko IV. Multisensory deficiency syndrome is a predictor and biomarker of neurodegenerative diseases. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2020;71(Suppl. 3):66-7. doi: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-66-67. Available from: <https://medum.org/upload/files/prog/2020/1311/Вестник%20РВМА%202020%20Приложение%203%20Материалы%20конференции.pdf> (In Russ.)].
24. Simarev AN. Mechanisms of visual agnosia in patients with Alzheimers disease. In: Simarev AN, Naumov KM, Markin KV, et al. *Neural Networks and Neurotechnologies*. St. Petersburg; 2019. P. 275-83.
25. Литвиненко ИВ, Бойко ЭВ, Дынин ПС и др. Морфологические изменения зрительного анализатора и нарушение зрительно-пространственного восприятия при болезни Паркинсона. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2017;11(3):35-48. [Litvinenko IV, Boyko EV, Dynin PS, et al. Morphological changes of the visual analyzer and disturbance of visual-spatial perception in Parkinson's disease. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2017;11(3):35-48 (In Russ.)].
26. Замерград МВ. Нарушения равновесия у пожилых. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2012-371 [Zamergrad MV. Imbalances in the elderly. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2012-371 (In Russ.)].
27. Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ, 2016. Доступно по ссылке: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049\\_rus.pdf;jsessionid=69BBD2B3087BD5BE331FEFC60BB58D60?sequence=10](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf;jsessionid=69BBD2B3087BD5BE331FEFC60BB58D60?sequence=10) [Vsemirnyy доклад o starenii i zdorov'ye. VOZ, 2016. Доступно по ссылке: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049\\_rus.pdf;jsessionid=69BBD2B3087BD5BE331FEFC60BB58D60?sequence=10](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf;jsessionid=69BBD2B3087BD5BE331FEFC60BB58D60?sequence=10) (In Russ.)].
28. Колоколов ОВ, Салина ЕА, Колоколова АМ. Боль, падения, ограничение двигательной активности и недостаточность питания как взаимосвязанные факторы риска инвалидизации лиц пожилого возраста: возможности коррекции. *РМЖ*. 2020;(8):30-6. [Kolokolov OV, Salina EA, Kolokolova AM. Pain, fallings, motor activity limitation and malnutrition as interrelated risk factors for disability in the elderly: ways for correction. *RMJ*. 2020;(8):30-6 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.04.2022/19.05.2022/23.05.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «РОШ». 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 Roche. 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.

Мхитарян Э.А. <http://orcid.org/0000-0003-2597-981X>  
 Воробьева Н.М. <http://orcid.org/0000-0002-6021-7864>  
 Ткачева О.Н. <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>  
 Котовская Ю.В. <http://orcid.org/0000-0002-1628-5093>  
 Коберская Н.Н. <http://orcid.org/0000-0002-3110-4764>  
 Селезнева Е.В. <http://orcid.org/0000-0001-6623-6815>  
 Овчарова Л.Н. <http://orcid.org/0000-0002-7266-707X>

# Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера

Коберская Н.Н.

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

*Поведенческие и нейропсихические симптомы встречаются у 80% пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и представляют собой одну из наиболее частых причин ранней госпитализации и увеличения затрат на лечение. Считается, что развитие психических расстройств (ПР) является маркером ряда дополнительных неблагоприятных исходов у пациентов с БА. Заболевание сопровождается развитием других поведенческих нарушений, наиболее неприятными из которых являются ажитация (возбуждение) и агрессия. В статье рассматриваются причины и факторы, которые могут спровоцировать развитие ПР при БА. Традиционно применяемые фармакотерапевтические методы лечения ПР при БА в этой возрастной группе имеют ограниченную эффективность и характеризуются высокой токсичностью. Прием антипсихотиков часто ассоциируется с серьезными побочными эффектами и повышенной смертностью у пациентов с деменцией. Рассмотрен клинический случай БА с развитием нейропсихических нарушений. Обсуждается вопрос нефармакологических стратегий, которые показали себя более эффективными по сравнению с фармакологическим лечением и имеют меньше побочных эффектов, чем фармакотерапия нейролептиками. На примере приведенного клинического случая показаны современные подходы к коррекции таких осложнений и ведению данной группы пациентов. Представляется целесообразным применение мемантина (акатинола мемантина) у пациентов с нейропсихическими симптомами БА. В клинических исследованиях мемантин продемонстрировал положительный эффект в виде снижения скорости ухудшения общих, когнитивных, функциональных и поведенческих показателей по сравнению с лечением нейролептиками. Препарат характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и ограниченным спектром противопоказаний.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; нейропсихические нарушения; мемантин.

**Контакты:** Надежда Николаевна Коберская; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**Для ссылки:** Коберская НН. Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-54-61

## *Neuropsychiatric disorders correction in Alzheimer's disease*

*Koberskaya N.N.*

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

*Behavioral and neuropsychiatric symptoms occur in 80% of patients with Alzheimer's disease (AD) and represent one of the most common reasons for early hospitalization and increased treatment costs. It is believed that the development of mental disorders (MD) is a marker of a number of additional adverse outcomes in patients with AD. The disease is accompanied by the development of other behavioral disorders, the most unpleasant of which are agitation (excitation) and aggression. The article discusses the causes and factors that can provoke the development of MD in AD. Traditionally used pharmacotherapeutic methods for the treatment of MD in AD in this age group have limited efficacy and are characterized by high toxicity. Antipsychotics are often associated with serious side effects and increased mortality in patients with dementia. A clinical case of AD with the development of neuropsychiatric disorders is presented. We discuss the issue of non-pharmacological strategies that have been shown to be more effective than pharmacological treatment and have fewer side effects than antipsychotic pharmacotherapy. On the example of the given clinical case, modern approaches to the correction of such complications and the management of this group of patients are shown. It seems appropriate to use memantine (akatinol memantine) in patients with neuropsychiatric symptoms of AD. In clinical studies, memantine has shown a positive effect in terms of reducing the rate of deterioration of general, cognitive, functional and behavioral parameters compared with treatment with antipsychotics. The drug is characterized by a minimum number of side effects and a limited range of contraindications.*

**Keywords:** Alzheimer's disease; cognitive impairment; neuropsychiatric disorders; memantine.

**Contact:** Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**For reference:** Koberskaya NN. Neuropsychiatric disorders correction in Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-54-61

В эпидемиологических исследованиях психические расстройства (ПР) при болезни Альцгеймера (БА) выявляются в 25% случаев [1]. Частота развития ПР зависит от стадии БА: она относительно низкая на продромальной и ранней стадиях БА и высокая на средней и поздней стадиях [2, 3]. Считается, что развитие ПР является маркером ряда дополнительных неблагоприятных исходов у таких пациентов. БА сопровождается развитием и других поведенческих нарушений. Развитие ПР при БА связано с большим стрессом для семьи и лиц, осуществляющих уход за пациентами [4], более выраженными функциональными нарушениями [5], большей частотой госпитализаций [6], ухудшением общего состояния здоровья пациента и повышенной смертностью [7]. В нескольких исследованиях с использованием компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) была обнаружена ассоциация ПР при БА с атрофией правой лобной доли [8]. Исследования с помощью однофотонной эмиссионной КТ показали снижение церебральной перфузии преимущественно в лобных областях коры у пациентов с БА и ПР по сравнению с БА без ПР [9]. Известно, что лобные доли имеют отношение к извлечению личных эпизодических воспоминаний, а развитие конфабуляций и бредовых идей коррелирует с неспособностью такого извлечения [8]. Y. Stern и соавт. [10] выявили, что ПР были связаны с более быстрым снижением когнитивных функций (КФ) у пациентов с БА. В случаях деменции, когда КФ нарушены, пациенты теряют способность полноценно общаться и выражать свои мысли. В таких случаях нарушения поведения являются способом привлечь к себе внимание [11]. Психотические симптомы часто предшествуют или сопутствуют другим нервно-психическим симптомам, таким как возбуждение, агрессия и депрессия [12]. К числу симптомов, наиболее неприятных для лиц, ухаживающих за больными, относятся agitation и агрессия, которые также являются одними из наиболее распространенных ПР. Было показано, что от 45 до 80% пациентов с деменцией страдают от хронической боли [13]. Нарушение КФ ограничивает возможность сообщить о боли и тем самым увеличивает риск нарастания последней из-за того, что ее не диагностируют и не лечат [13]. Боль и скука являются важными детерминантами возбуждения и агрессии [14].

В таблице приведены факторы, провоцирующие развитие ПР у пациентов с БА как со стороны самого пациента, так и со стороны ухаживающего лица или окружающей среды.

Традиционно применяемые фармакотерапевтические методы лечения ПР при БА в этой возрастной группе пациентов имеют ограниченную эффективность и высокую токсичность. Галоперидол является наиболее изученным из традиционных нейролептиков и имеет эффективность от легкой до умеренной по сравнению с плацебо у пациентов с психозом и/или возбуждением при БА [15]. Однако он вызывает серьезные побочные эффекты, а именно: синдром паркинсонизма, позднюю дискинезию и акатизию. В более поздних исследованиях изучались атипичные нейролептики, такие как рисперидон, оланзапин и кветиапин. Эти препараты обладают эффективностью, сходной с эффективностью обычных нейролептиков при БА, но с меньшей частотой двигательных побочных эффектов [16]. Тем не менее их применение было сопряжено с учащением цереброваску-

лярных нежелательных явлений и увеличением смертности после краткосрочного лечения [16], что характерно и для традиционных нейролептиков [17]. В отличие от антипсихотиков, доказательная база эффективности других препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, намного меньше [17]. Атипичные нейролептики являются наиболее широко используемыми при развитии ПР у пациентов с БА фармакологическими препаратами. Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом атипичных антипсихотиков при психозах в рамках БА, хорошо известны и включают в себя повышенный риск паркинсонизма, отеков, падений, тромбоза глубоких вен, пневмонии, инсульта и почти двукратного увеличения риска смерти [18, 19]. Эти результаты привели к тому, что Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выдало предупреждение об опасности использования нейролептиков у пациентов с деменцией.

Клинические исследования показали, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин могут оказывать существенное влияние на нервно-психические симптомы. Имеются данные о том, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы эффективны в лечении зрительных галлюцинаций у пациентов с болезнью диффузных телец Леви [20].

Представляем клинический случай БА с развитием поведенческих и психических нарушений, которые были купированы приемом акатинола мемантина.

*Пациентка Т., 70 лет, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета в сопровождении дочери с жалобами на забывчивость в течение последних двух лет и нарушение ориентировки в новой местности. Со слов дочери, пациентка поехала в гости к сестре, вышла из ее квартиры в магазин и, вернувшись, не смогла найти квартиру сестры. Дезориентировалась в ситуации, стала возбужденной. Пыталась уехать домой, в ответ на попытку ее задержать возбуждение усиливалось, пациентка станови-*

### *Факторы, провоцирующие развитие ПР при БА*

### *Factors provoking the development of mental disorders in Alzheimer's disease*

Со стороны пациента	Со стороны ухаживающего лица	Факторы окружающей среды
1. Острое заболевание	1. Эмоциональное состояние (дистресс, депрессия, усталость)	1. Чрезмерная стимуляция
2. Болевые ощущения	2. Синдром выгорания	2. Вопросы безопасности
3. Сенсорные нарушения	3. Проблемы с коммуникацией	3. Отсутствие упорядоченности
4. Преморбидные психические состояния	4. Неоправданные ожидания	4. Недостаток света
5. Неудовлетворенные чувства (усталость, нарушение сна, голод, жара, скука)	5. Стиль общения	5. Район проживания
	6. Ограниченные ресурсы (человеческие, финансовые)	

лась агрессивной. Дочь была вынуждена приехать и забрать ее домой. Дома пациентка успокоилась, но после этого случая стали отмечаться резкие перепады настроения, она становилась раздражительной, начинала звонить дочери, высказывая различные необоснованные претензии (по типу бреда ущерба), периодически отмечались плаксивость, раздражительность, что послужило поводом для обращения к врачу. На момент осмотра пациентка, по специальности педагог, около двух лет не работает по причине выхода на пенсию. Проживает с мужем, полностью обслуживает себя и мужа, который перенес инсульт, готовит, стирает. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает, но имеются сложности в повседневной деятельности (не способна оплачивать счета, испытывает затруднения при посещении магазинов). Наследственный анамнез: у бабушки пациентки по материнской линии отмечались выраженные проблемы с памятью, никого не узнавала, не могла выйти из дома без сопровождения. Пациентка страдает артериальной гипертензией с обычными значениями артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст., постоянно принимает антигипертензивную терапию. Имеет взрослую здоровую дочь.

При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, отмечается амнестическая дезориентировка во времени, в месте ориентирована правильно. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает. Соматический статус: астенического телосложения; кожные покровы чистые, сухие и теплые на ощупь; слизистые оболочки чистые; периферические лимфатические узлы без особенностей. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет; частота дыхания 16 в 1 мин; АД 140/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 62 уд/мин, пульс ритмичный. Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. Перкуторные границы печени не изменены, живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул регулярный, дизурии нет.

В неврологическом статусе: черепно-мозговая иннервация интактна, положительные рефлексы орального автоматизма, парезов нет, сухожильные рефлексы живые, патологических знаков нет, чувствительность интактна, координационные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива, тазовые функции контролирует.

Нейropsychологическое исследование: отношение к обследованию положительное, разговорчива, охотно рассказывает о своих проблемах, адекватна, старается выполнить все предложенные задания, при неудаче расстраивается. Речь пациентки правильная, аграмматизмов не отмечается, понимание речи не нарушено, видимых трудностей с подбором слов нет. Беглость речи снижена: тест на название литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — восемь слов (норма — 12 слов и более в течение 1 мин), название категориальных ассоциаций (животные) — пять слов (норма — 12 слов и более в течение 1 мин). Понимание логико-грамматических, сравнительных конструкций и пространственных предлогов не нарушено. Чтение сохранено. Письмо не нарушено. Выявляются модально-неспецифические нарушения памяти в тесте «12 слов»: непосредственное воспроизведение — восемь слов (самостоятельно названо пять слов, три слова названо с подсказкой), отсроченное воспроизведение — пять слов (самостоятельно названо два слова, три слова названо с подсказкой), при выполнении теста отмечается шесть посторонних влечений. Кинестетический праксис, динамический праксис сохранены. Оральный, беспредметный, регуляторный праксис не нарушен.

Выявляются нарушения конструктивного праксиса. Простой предметный, лицевой гнозис сохранены. Выявляются выраженные зрительно-пространственные нарушения в тесте рисования часов — 5 из 10 баллов (нарушена структура циферблата). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 21 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 16 из 18 баллов. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Счет, функция обобщения сохранены.

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими являются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций, зрительно-пространственные нарушения и нарушения конструктивного праксиса, что характерно для первичных атрофических процессов преимущественно в теменно-височных отделах коры головного мозга. Когнитивные нарушения достигают деменции легкой степени выраженности.

Оценка психических и поведенческих расстройств по нейропсихиатрическому опроснику составила 17 баллов, клинически значимыми у пациентки были симптомы возбуждения/агрессии, расторможенности и раздражительности.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, уровни фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub>, гормонов щитовидной железы — в пределах нормы.

Дуплексное сканирование: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головы без гемодинамически значимых стенозов.

Электрокардиография: частота сердечных сокращений — 68 уд/мин, синусовый ритм.

Консультация офтальмолога: ангиопатия сетчатки.

МРТ головного мозга — исследование в стандартных последовательностях FSE и SE (в T1- и T2-взвешенном изображении), FLAIR, DWI, DTI, SWI, ASL, MPRAGE, интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система симметрична. Контуры желудочков ровные. Мамилло-понтинное расстояние не снижено. Арахноидальные пространства конвексальной поверхности мозга диффузно расширены. Атрофия вещества гиппокампов, продольная складчатость их головок выражена слабо, высота головок резко снижена. Дифференцировка вещества выражена недостаточно. Редукция объема тел гиппокампов. Мамиллярные тела малого объема, развернуты горизонтально. Выражены истонченность конвексальной и перисильвиарной кортикальной пластинки, атрофия предклинья. Атрофия червя и гемисфер мозжечка выражена в меньшей степени. Мозолистое тело грубо истончено на всем протяжении при относительной сохранности валика. SWI — отложение гемосидерина в пределах возрастной нормы. Патологические сосудистые структуры не выявлены. Единичные очаговые изменения белого вещества гемисфер большого мозга соответствуют микроангиопатии. Ликвородинамика компенсирована. Гипофиз в турецком седле. Структура железы без очаговых изменений. Краниовертебральный переход сформирован нормально. Интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография: не получен сигнал от потока в обеих соединительных артериях (незамкнутый виллизиев круг), сигнал от артериального потока диффузно ослаблен. МР-картина обеднена.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) / КТ, исследование головного мозга: радиофармпрепарат (РФП) — 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ), введено внутривенно 110 МБк, эффективная доза РФП — 2 мЗв, аллергической ре-

акции нет. На серии ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ головного мозга смещения срединных структур нет. Наружное ликворное пространство диффузно расширено. Боковые желудочки симметричные, расширены, III желудочек — до 13,5 мм. Сильвиева щель расширена с двух сторон. Отмечается асимметрия метаболической активности ФДГ в области коры теменных долей R>L, разница составляет 25%. Метаболическая активность в области коры височных долей с разницей 30% R>L. Метаболическая активность в области коры лобных долей с разницей 27% R>L. Метаболическая активность в области затылочных долей с разницей 26% R>L. В области передних отделов поясной борозды разница в метаболической активности составила 10% R>L, в заднем отделе — 7% R<L. В области гиппокампов разница метаболической активности ФДГ составляет 4,8% R<L. Заключение: по данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ отмечается диффузное снижение метаболической активности ФДГ в области коры с максимальным снижением в правой височной области. ПЭТ/КТ-картина с 18F-ФДГ может соответствовать нейродегенеративному заболеванию (картина характерна для БА).

При генетическом исследовании у пациентки был выявлен вариант E3/E4 гена APOE. Полиморфизм 388>C, Cys130Arg (rs429358), 526C>T, Arg176Cys (rs7412). E2, E3, E4. Для генотипов E2/E4, E3/E4, E4/E4 риск БА повышен в 2,6; 3,2; 14,9 раза соответственно. Таким образом, у пациентки риск БА повышен в 3,2 раза.

Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с определением уровня β-амилоида: выявлено диагностически значимое снижение уровня β-амилоида в ЦСЖ.

Клинический диагноз: БА с поздним дебютом, легкой степени выраженности, амнестическая форма. Фоновые заболевания: цереброваскулярная болезнь, церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия.

Рекомендовано: акатинол мемантин (1-я неделя по 5 мг утром 1 раз в день, 2-я неделя по 10 мг утром 1 раз в день, 3-я неделя по 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й недели по 20 мг 1 раз утром постоянно вне зависимости от приема пищи). Даны рекомендации по когнитивному тренингу и нефармакологическим подходам (арт-терапия, музыкотерапия и др.). С дочерью проведена беседа, разъяснены симптомы болезни, причины развития психических и поведенческих нарушений, рассказано о возможных стратегиях поведения при развитии у пациентки возбуждения или агрессии.

При повторном осмотре через 3 мес на фоне лечения дочь отмечает положительную динамику нервно-психического состояния: исчезли вспышки раздражения, возбуждения и агрессии, при этом не отмечено ухудшения КФ, нейропсихологический статус пациентки стабильный, без отрицательной динамики, но нейропсихиатрическому опроснику пациентка набрала 4 балла без клинически значимых симптомов. Пациентка занялась скандинавской ходьбой и пошла на курсы живописи акварелью.

## Обсуждение

Представлена пациентка пожилого возраста с прогрессирующими нарушениями памяти. У пациентки имеется положительный наследственный анамнез по БА (у бабушки пациентки по материнской линии отмечались выраженные проблемы с памятью). При определении этиологии когнитивных нарушений (данные, подтверждающие связь с патофизиологическим процессом БА) мы исключили со-

судистые, травматические, метаболические и другие причины когнитивного снижения; отмечается снижение познавательных функций с течением времени; имеется положительный анамнез в отношении генетической предрасположенности (выявлен APOE4-вариант). На МРТ у пациентки выявлена атрофия головного мозга и гиппокампов. По данным ПЭТ/КТ отмечается диффузное снижение метаболической активности в области коры с максимальным снижением в правой височной области. Было проведено исследование биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса, его наличие подтвердило обнаруженное снижение содержания β-амилоида в ЦСЖ.

Согласно критериям 2011 г., у нашей пациентки средняя вероятность альцгеймеровской этиологии процесса [21]. У пациентки развились поведенческие и психические нарушения в виде возбуждения, агрессии, раздражительности. Провоцирующим фактором, по всей видимости, послужили смена обстановки (поездка к сестре) и эпизод дезориентации в непривычной обстановке.

К факторам, которые могут усугубить или вызвать ПР при БА, относятся острые патологические состояния (например, боль, инфекция, обезвоживание), побочные эффекты медикаментозного лечения или взаимодействия лекарств, неудовлетворенные потребности (страх, недостаток сна, скука и др.) и ранее существовавшие психические заболевания (такие как биполярное расстройство, шизофрения) [22]. Существует достаточно доказательств того, что ПР могут развиваться, когда лицо, осуществляющее уход за пациентом, находится в состоянии стресса или депрессии. Другие факторы ухода за больными, которые могут вызвать или усугубить ПР, включают негативные стили общения лиц, осуществляющих уход (например, гнев, крик, негативный аффект) [23]. Развившиеся у нашей пациентки ПР послужили поводом для обращения к врачу.

Возбуждение является довольно распространенной проблемой у пациентов с БА. Хотя немедикаментозное лечение представляет собой терапию первой линии, эти методы часто эффективны не в полной мере. Этот факт может объяснить, почему различные категории психотропных препаратов используются для лечения возбуждения при БА: типичные (промазин) и атипичные нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные, антигистаминные препараты (гидроксизин) и растительные препараты. Последний Кокрейновский метаанализ [24] показал, что вальпроаты — препараты, которые широко используются для лечения «органического мозгового расстройства», — вполне могут оказаться неэффективными при лечении агитации у пациентов с деменцией. Лечение имеет высокий процент нежелательных явлений, и, следовательно, вальпроаты не могут быть рекомендованы для лечения агитации при БА. Было опубликовано несколько работ об эффективности антидепрессантов при агитации и психозах у больных с деменцией [25]. Нейролептики непропорционально часто используются у пожилых людей с различными целями, а не только при развитии психозов [26]. Во многих случаях нейролептики действуют в основном за счет неспецифического седативного эффекта и служат формой химического сдерживания: многие исследования показывают, что все атипичные нейролептики демонстрируют незначительную эффективность при нейропсихиатрической симптоматике у пациентов с БА [27]. Прием ан-

типсихотиков часто ассоциируется с серьезными побочными эффектами и повышенной смертностью у пациентов с деменцией [28]. Причины повышенной смертности при приеме антипсихотиков до сих пор неясны. Антипсихотическая терапия может привести к цереброваскулярным катастрофам (например, инсульту), сердечно-сосудистым осложнениям (например, ортостатической гипотензии, сердечной аритмии и удлинению интервала  $Q-T$ ), метаболическим нарушениям, экстрапирамидным симптомам и постуральным расстройствам с падениями, а также к развитию застойной пневмонии [29]. В соответствии с критериями Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS), необходимо избегать назначения нейролептиков [30]. Применение антипсихотических препаратов у ослабленных пожилых пациентов неприемлемо. Согласно немецким рекомендациям, нейролептики следует использовать только при тяжелой форме ПР из-за неблагоприятных побочных эффектов. Их использование не может рассматриваться на регулярной основе [31]. Отмена этих препаратов имеет последствия, особенно при длительном применении, включая очевидный риск повторного обострения ПР. Метаанализ, опубликованный T. Declercq и соавт. [32], свидетельствует, что пациенты с БА могут быть выведены из хронического приема антипсихотических препаратов без вредного воздействия на их поведение.

Пациентке был назначен препарат акатинол мемантин, который входит в арсенал базисной терапии БА. Мемантин является умеренно аффинным неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-типа). Предполагается, что он уменьшает глутамат-индуцированную эксайтотоксичность нейронов, сохраняя при этом физиологическое влияние глутамата на обучение и объем памяти. Рецепторы NMDA-типа в большом количестве находятся в клетках гиппокампа и коры. Механизм, участвующий в обучении и памяти, вызывает долговременную активацию, опосредованную нейротрансмисмиттером глутамата через NMDA-рецептор. Однако повышенный уровень глутамата связан с эксайтотоксичностью нейронов. В клинических исследованиях мемантин оказывает значительное положительное влияние на КФ, поведение пациентов по сравнению с плацебо. У больных реже наблюдаются ухудшение настроения, возбуждение, раздражительность или бред [33, 34]. В приведенном клиническом случае прием акатинола мемантина также нивелировал возбуждение, агрессию и бредовые расстройства у нашей пациентки. В исследовании I.D. Maidment и соавт. [35] изучались поведенческие и психологические симптомы, связанные с деменцией, и анализировались данные о применении мемантина при лечении ПР. Результаты исследования указывают на то, что терапия мемантином снижает баллы нейропсихиатрической оценки (Нейропсихиатрический опросник; Neuropsychiatric inventory, NPI) и может быть эффективна в лечении ПР. Использование мемантина дает статистически значимые преимущества по сравнению с плацебо как по общему баллу, так и по отдельным пунктам NPI: бред, галлюцинации, возбуждение/агрессия и раздражительность/лабильность. Данные исследования свидетельствуют о том, что мемантин эффективен при лечении и профилактике поведенческих симптомов умеренной и тяжелой БА. Особенно стойкий положительный эффект наблюдался в отношении симптомов бреда и ажитации/аг-

рессии, которые, как известно, связаны с быстрым прогрессированием заболевания, увеличением нагрузки на ухаживающий персонал и увеличением затрат на лечение [36]. В клинических исследованиях мемантин показал положительный эффект в виде снижения скорости ухудшения когнитивных, функциональных и поведенческих показателей по сравнению с лечением нейролептиками. Примечательно, что улучшение по сравнению с плацебо наблюдалось в оценке индивидуальной повседневной жизни и поведения, особенно при развитии возбуждения. Эффективность мемантина была продемонстрирована у пациентов с недавно диагностированной БА, у пациентов, получавших ранее или в настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы, а также у пациентов с БА, находящихся как в стационарных, так и в социальных учреждениях. Профиль переносимости мемантина аналогичен таковому плацебо. Прием мемантина снижает зависимость, уменьшает время, необходимое для ухода, а также средние ежемесячные затраты на уход и социальные расходы пациентов [36]. Недавние исследования взаимосвязи между прогрессированием БА, нагрузкой на ухаживающих лиц и расходами на здравоохранение подчеркивают необходимость таких методов лечения, как прием мемантина, которые могут замедлить скорость развития БА [37]. В проспективном продольном рандомизированном открытом 12-месячном клиническом исследовании E. Cumbo и соавт. [38] оценивалось влияние четырех препаратов (мемантина, донепезила, ривастигмина, галантамина) на ПР у пациентов с БА. Лечение мемантином и ривастигмином привело к улучшению показателей NPI у большего числа пациентов соответственно (как и в представленном клиническом случае), особенно по пункту NPI «возбуждение/агрессия» (значимо по сравнению с исходным уровнем в группах мемантина и ривастигмина). Это исследование показало, что специфические препараты для лечения БА, особенно мемантин и ривастигмин, могут быть эффективны при применении для улучшения состояния пациентов с БА легкой и средней степени тяжести без серьезных побочных эффектов.

При ведении пожилых пациентов с БА и ПР эффективны немедикаментозные методы [39, 40]. Их можно разделить на прямые, которые нацелены на пациентов, и косвенные, нацеленные на окружающую среду [41]. Прямое вмешательство направлено на удовлетворение потребностей пациента и может включать модификацию образа жизни (например, диету, физическую активность) или психологическую терапию (арт-терапия, юмор, взаимодействие с домашними животными); косвенные вмешательства включают изменение физических параметров окружающей среды, таких как температура в помещении, уровень освещенности и шума, знакомство или обучение лиц, осуществляющих уход, и снижение стресса и возложенной на них нагрузки [42]. За последние 20 лет были достигнуты успехи в применении различных немедикаментозных методов лечения ПР у пациентов с БА. Это когнитивно-поведенческая терапия и инновационные подходы сочетания психологической терапии с использованием технологий (например, виртуальной реальности) [43]. Различные когортные исследования показали взаимосвязь между зрительными галлюцинациями при БА и нарушением остроты зрения или наличием глазных патологий, таких как катаракта [44]. S. Holroyd и соавт. [44] сообщили о разрешении зрительных

галлюцинаций в небольшой группе пациентов с БА после операции по удалению катаракты. Немедикаментозные подходы включают различные виды вмешательства: сенсорная стимуляция (акупрессура, ароматерапия, массаж, сенсорная терапия, светотерапия, занятия садоводством, музыка и танцевальная терапия, мультисенсорная стимуляция), когнитивный и эмоционально-ориентированный подходы (когнитивная стимуляция, терапия воспоминаний, имитационная терапия присутствия), методы управления поведением и другие виды терапии (обучение лиц, осуществляющих уход, физические упражнения и анималотерапия с участием реальных или роботизированных животных) [40]. В одном исследовании жителей дома престарелых два раза в неделю в течение 12 нед посещали пара клоунов-старейшин, визиты длились примерно по 10 мин. Клоуны общались с пациентами, используя импровизацию, юмор, песни, игру на музыкальных инструментах и танцы, проявляя эмпатию. По окончании исследования было обнаружено, что общие баллы по NPI значительно снизились, особенно в подшкалах возбуждения и агрессии [45]. В другом исследовании в группе пациентов, с которой проводили когнитивно-поведенческую терапию в течение 8 нед, отмечалось значительное снижение возбуждения и агрессии по сравнению с контрольной группой [46]. Роботы-питомцы, используемые с 2003 г., доказали свою эффективность в снижении стресса, депрессии и тревоги у пациентов с деменцией. Было показано, что общение с роботизированным питомцем три раза в неделю по 20 мин снижает потребность в обезболивающих и психоактивных препаратах [47].

Нефармакологические стратегии показали себя более эффективными по сравнению с фармакологическим лечением и имеют меньше побочных эффектов, чем фармакотерапия нейролептиками [48, 49]. Метаанализ испанских исследователей [50] показал, что такие вмешательства оказали

терапевтически и экономически эффективными в улучшении качества жизни у людей с деменцией и их опекунов. Однако на практике широкое применение немедикаментозных стратегий сталкивается со многими трудностями, главными из которых являются отсутствие обученного персонала, ограниченные знания об эффективности немедикаментозных вмешательств, мнение персонала и ожидание быстрого разрешения симптомов [51]. В типичных ситуациях нефармакологические методы следует использовать в качестве терапии первой линии, и многие клинические руководства рекомендуют начинать терапию ПР с нефармакологических методов [49].

## Заключение

Растущий объем данных о повышенном риске, связанном с применением нейролептиков у пациентов с деменцией, привел к тому, что FDA и ряд экспертов выпустили предупреждение об опасности применения атипичных препаратов (с 2005 г.) и традиционных нейролептиков (с 2008 г.) [52, 53]. Однако эти рекомендации не везде были приняты как руководство к действию: они мало повлияли на назначение психотропных препаратов в одних странах [54], но привели к положительным сдвигам в других, например в Дании [55]. Несмотря на то что длительное лечение антипсихотиками связано с повышенным риском смертности, их использование может оправдываться определенными медицинскими обстоятельствами. Даже если решение о применении антипсихотиков может быть клинически оправданным, в руководствах рекомендовано проведение регулярных попыток отмены этих препаратов [56] и были предложены практические алгоритмы для прекращения употребления антипсихотиков [57]. Достойной альтернативой нейролептикам может быть назначение мемантина, который является базисным препаратом для лечения деменции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leroi I, Voulgari A, Breitner JC, Lyketsos CG. The epidemiology of psychosis in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jan-Feb;11(1):83-91.
2. Drevets WC, Rubin EH. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1989 Jan;25(1):39-48. doi: 10.1016/0006-3223(89)90145-5
3. Sweet RA, Bennett DA, Graff-Radford NR, Mayeux R; National Institute on Aging Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study Group. Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the National Institute on Aging Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):1155-62. doi: 10.1093/brain/awq001. Epub 2010 Feb 10.
4. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Feb;46(2):210-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x
5. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005 Oct;62(10):1601-8. doi: 10.1001/archneur.62.10.1601
6. Cummings JL, Diaz C, Levy M, et al. Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Disease: Frequency and Significance. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996 Oct;1(4):241-7. doi: 10.1053/SCNP00100241
7. Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, et al. Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 2006;26(2):68-75. doi: 10.1159/000090251. Epub 2005 Dec 13.
8. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2455-63. doi: 10.1093/brain/awn151. Epub 2008 Jul 11.
9. Mega MS, Lee L, Dinov ID, et al. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):167-71. doi: 10.1136/jnnp.69.2.167
10. Stern Y, Albert M, Brandt J, et al. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease Prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2300-7. doi: 10.1212/wnl.44.12.2300
11. Zwijsen SA, van der Ploeg E, Hertogh CM. Understanding the world of dementia. How do people with dementia experience the world? *Int Psychogeriatr*. 2016 Jul;28(7):1067-77. doi: 10.1017/S1041610216000351. Epub 2016 Mar 3.
12. Sweet RA, Nimgaonkar VL, Devlin B, et al. Increased familial risk of the psychotic phenotype of Alzheimer disease. *Neurology*. 2002 Mar 26;58(6):907-11. doi: 10.1212/wnl.58.6.907
13. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain*. 2007 Jan;23(1 Suppl):S1-43. doi: 10.1097/AJP.0b013e31802be869

14. Kolanowski A, Boltz M, Galik E, et al. Determinants of behavioral and psychological symptoms of dementia: A scoping review of the evidence. *Nurs Outlook*. 2017 Sep-Oct;65(5):515-29. doi: 10.1016/j.outlook.2017.06.006. Epub 2017 Jun 16.
15. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990 May;38(5):553-63. doi: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb02407.x
16. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;14(3):191-210. doi: 10.1097/01.JGP.0000200589.01396.6d
17. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2012 Feb 23;344:e977. doi: 10.1136/bmj.e977
18. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1568-76; quiz 1623. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101710
19. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015 May;72(5):438-45. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018
20. Mori E, Ikeda M, Kosaka K; Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012 Jul;72(1):41-52. doi: 10.1002/ana.23557
21. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
22. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015 Mar 2;350:h369. doi: 10.1136/bmj.h369
23. Smith M, Hall GR, Gerdner L, Buckwalter KC. Application of the Progressively Lowered Stress Threshold Model across the continuum of care. *Nurs Clin North Am*. 2006 Mar;41(1):57-81, vi. doi: 10.1016/j.cnur.2005.09.006
24. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD003945. doi: 10.1002/14651858.CD003945.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 05;10:CD003945. doi: 10.1002/14651858.CD003945.pub4
25. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008191. doi: 10.1002/14651858.CD008191.pub2
26. Maust DT, Langa KM, Blow FC, Kales HC. Psychotropic use and associated neuropsychiatric symptoms among patients with dementia in the USA. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Feb;32(2):164-74. doi: 10.1002/gps.4452. Epub 2016 Feb 18.
27. Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2013 Feb;25(2):185-203. doi: 10.1017/S1041610212001627. Epub 2012 Oct 19.
28. Ralph SJ, Espinet AJ. Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care. *J Alzheimers Dis Rep*. 2018;2(1):1-26. doi: 10.3233/ADR-170042
29. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry*. 2012 Sep;169(9):900-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12030342
30. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
31. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2016. Available from: <https://dgn.org/leitlinien/leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016/>
32. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD007726. doi: 10.1002/14651858.CD007726.pub2
33. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20-7. doi: 10.1159/000102568. Epub 2007 May 10.
34. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging*. 2009;4:367-77. doi: 10.2147/cia.s6666. Epub 2009 Oct 12.
35. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):32-8. doi: 10.1345/aph.1K372. Epub 2007 Dec 4.
36. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 May;23(5):537-45. doi: 10.1002/gps.1949
37. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jan-Mar;20(1):23-9. doi: 10.1097/01.wad.0000201847.29836.a5
38. Cumbo E, Ligori LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open-label trial. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(3):477-85. doi: 10.3233/JAD-131190
39. Gitlin LN, Winter L, Vause Earland T, et al. The Tailored Activity Program to reduce behavioral symptoms in individuals with dementia: feasibility, acceptability, and replication potential. *Gerontologist*. 2009 Jun;49(3):428-39. doi: 10.1093/geront/gnp087. Epub 2009 May 6.
40. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open*. 2017 Mar 16;7(3):e012759. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012759. Erratum in: *BMJ Open*. 2017 Jul 17;7(7):e012759corr1.
41. Caspar S, Davis ED, Douziech A, Scott DR. Nonpharmacological Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: What Works, in What Circumstances, and Why? *Innov Aging*. 2018;2(1):igy001. doi: 10.1093/geroni/igy001
42. Soril LJ, Leggett LE, Lorenzetti DL, et al. Effective use of the built environment to manage behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2014 Dec 17;9(12):e115425. doi: 10.1371/journal.pone.0115425
43. Wilson R, Collerton D, Freeston M, et al. Is Seeing Believing? The Process of Change During Cognitive-behavioural Therapy for Distressing Visual Hallucinations. *Clin Psychol Psychother*. 2016 Jul;23(4):285-97. doi: 10.1002/cpp.1962. Epub 2015 Jun 3.
44. Holroyd S, Sheldon-Keller A. A Study of Visual Hallucinations in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1995 Summer;3(3):198-205. doi: 10.1097/00019442-199522330-00003. Epub 2012 Aug 15.
45. Kontos P, Miller KL, Colobong R, et al. Elder-Clowning in Long-Term Dementia Care: Results of a Pilot Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Feb;64(2):347-53. doi: 10.1111/jgs.13941
46. Husebo BS, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. The response of agitated behavior to pain management in persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jul;22(7):708-17. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.006. Epub 2013 Apr 20.

47. Petersen S, Houston S, Qin H, et al. The Utilization of Robotic Pets in Dementia Care. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(2):569-74. doi: 10.3233/JAD-160703
48. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2012 Sep;169(9):946-53. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2013 Feb 1;170(2):227.
49. Dyer SM, Harrison SL, Laver K, et al. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr.* 2018 Mar;30(3):295-309. doi: 10.1017/S1041610217002344. Epub 2017 Nov 16.
50. Olazaran J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(2):161-78. doi: 10.1159/000316119. Epub 2010 Sep 10.
51. Jennings AA, Foley T, Walsh KA, et al. General practitioners' knowledge, attitudes, and experiences of managing behavioural and psychological symptoms of dementia: A mixed-methods systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Jun 13;33(9):1163-76. doi: 10.1002/gps.4918. Epub ahead of print.
52. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S5. doi: 10.1186/alzrt201. Epub 2013 Jul 8.
53. Ihl R, Bunevicius R, Frölich L, et al; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Dementia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2015 Mar;19(1):2-7. doi: 10.3109/13651501.2014.961931. Epub 2014 Oct 18.
54. Craig C, Tannenbaum C, Ducruet T, Moride Y. Patterns of antipsychotic use among community-dwelling elderly patients with dementia: impact of regulatory warnings. *Med Saf Glo Heal.* 2016;5(129):2. doi: 10.4172/2574-0407.1000129
55. Norgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, et al. Time trends in antipsychotic drug use in patients with dementia: a nationwide study. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(1):211-20. doi: 10.3233/JAD-150481
56. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, et al. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev.* 2012 Jan;11(1):78-86. doi: 10.1016/j.arr.2011.07.002. Epub 2011 Aug 10.
57. Miarons M, Cabib C, Baron FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;73(11):1389-98. doi: 10.1007/s00228-017-2314-3. Epub 2017 Aug 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
07.04.2022/12.05.2022/15.05.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The article is sponsored by Merz. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. The author took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by author.

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

# Гемимастикаторный спазм: возможности лечения инъекциями ботулинического нейротропина типа А (клинический случай)

Валиева Л.У.<sup>1</sup>, Панкратов А.С.<sup>1,2</sup>, Орлова О.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии им. акад. Н.Н. Бажанова Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

<sup>2</sup>кафедра общей и хирургической стоматологии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>кафедра нервных болезней Института постдипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 119048, Москва, ул. Доватора, 15, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 129090, Москва, 2-й Троицкий пер., ба, стр. 13;

<sup>3</sup>Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Цель исследования — изучить возможности и эффективность лечения пациентов с гемимастикаторным спазмом (ГМС) инъекциями ботулинического нейротропина типа А (БНПА). Авторами представлен клинический случай ГМС длительного течения: пациент 50 лет, который с двадцатилетнего возраста страдал частыми произвольными мышечными сокращениями, возникающими в височной и собственно жевательной мышцах левой половины лица, длительное время наблюдался у неврологов, при этом назначаемая терапия не приносила удовлетворительного результата. В процессе комплексного обследования пациента, кроме интенсивного произвольного сокращения и выраженной гипертрофии пораженных мышц, выявлены вторичные компенсаторные изменения в других жевательных мышцах, как на стороне поражения, так и на противоположной. Лечение БНПА привело к заметному улучшению состояния пациента.

Для пациентов с длительным течением ГМС и гипертрофией вовлеченных в патологический процесс мышц применение двусторонних инъекций БНПА является методом выбора, поскольку оно не только эффективно снижает число эпизодов, но и возвращает мышечный баланс, а также восстанавливает двигательную функцию всей группы жевательных мышц.

**Ключевые слова:** гемимастикаторный спазм; ботулинический нейротропин; ботулинотерапия; произвольное сокращение.

**Контакты:** Лейли Умидовна Валиева; [leyka3@yandex.ru](mailto:leyka3@yandex.ru)

**Для ссылки:** Валиева ЛУ, Панкратов АС, Орлова ОР. Гемимастикаторный спазм: возможности лечения инъекциями ботулинического нейротропина типа А (клинический случай). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):62–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-62-67

## Hemimasticatory spasm: possibilities of treatment with injections of botulinum neuroprotein type A (case report)

Valieva L. U.<sup>1</sup>, Pankratov A. S.<sup>1,2</sup>, Orlova O. R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Maxillofacial Surgery named after N. N. Bazhanov, Institute of Dentistry named after E. V. Borovskiy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

<sup>2</sup>Department of General and Surgical Dentistry, Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Department of Nervous Disease, Institute of Postgraduate Education, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

<sup>1</sup>8, Trubetskay St., Moscow 119991, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>8, Trubetskay St., Moscow 119991, Russia

Objective: to study the possibilities and effectiveness of treatment of patients with hemimasticatory spasm (HMS) with injections of botulinum neuroprotein type A (BNPA). The authors present a clinical case of long-term HMS: a 50-year-old patient, who suffered from the age of 20 from frequent involuntary muscle contractions that occurred in the temporal and masticatory muscles of the left half of the face. The patient was observed by neurologists for a long time, while the prescribed therapy did not have a satisfactory result. In the process of a comprehensive examination of the patient, in addition to intense involuntary contraction and pronounced hypertrophy of the affected muscles, secondary compensatory changes in other masticatory muscles were revealed, both on the side of the lesion and on the opposite side. BNPA treatment led to a robust improvement in the patient's condition.

For patients with a long course of HMS and hypertrophy of the muscles involved in the pathological process, the use of bilateral injections of BNPA is the method of choice, since it not only effectively reduces the number of episodes, but also restores muscle balance, and also restores the motor function of the entire masticatory muscle group.

**Keywords:** hemimasticatory spasm; botulinum neuroprotein; botulinum therapy; involuntary contraction.

**Contact:** Leili Umidovna Valieva; [leyka3@yandex.ru](mailto:leyka3@yandex.ru)

**For reference:** Valieva LU, Pankratov AS, Orlova OR. Hemimasticatory spasm: possibilities of treatment with injections of botulinum neuroprotein type A (case report). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):62–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-62-67

Гемимастикаторный спазм (ГМС) является редким двигательным расстройством, которое характеризуется произвольными односторонними пароксизмальными эпизодами сокращения мышц, получающих иннервацию от двигательных ветвей тройничного нерва (жевательных, височных, реже – медиальных крыловидных) [1]. Первоначально ГМС был описан Говерсом в 1897 г. как «жевательный спазм Ромберга» [2].

Причины возникновения ГМС изучались длительное время; он считался следствием возникновения повреждений в двигательной ветви тройничного нерва. Было высказано немало предположений относительно основного механизма, который приводит к этому нарушению. Предполагаемый патогенез заключался в очаговой демиелинизации нервного волокна, приводящей к эпизодам спазма иннервируемых мышц [3–5]. Некоторые авторы сообщали о случаях ГМС, связанных с инфарктом ствола головного мозга; они считают, что инсульт может привести к структурным изменениям, которые со временем вызывают гиперактивность нейронов [6]. Другие предполагают, что спазм вызывается эктопической активностью, вторичной по отношению к демиелинизации волокон тройничного двигательного нерва, и, в свою очередь, приводит к пароксизмальному непроизвольному сокращению челюстных мышц с насильственным закрытием рта [7]. На сегодняшний день принято считать причиной возникновения ГМС нейроваскулярный конфликт (НВК) в результате сдавления двигательного корешка тройничного нерва окружающими его кровеносными сосудами [8].

Триггером для спазма может служить любое движение в жевательных мышцах: жевание, разговор, смех – или их произвольное напряжение (сжатие челюстей). Сильные спазмы могут привести к прикусыванию языка, слизистой оболочки щек, повреждению зубов и развитию острых (вывих) и хронических (дисфункция) нарушений в височно-нижнечелюстном суставе [4–6].

Единой схемы лечения этого заболевания, обоснованной с позиций доказательной медицины, на сегодняшний день не разработано. Существует традиционная консервативная терапия лекарственными средствами различных групп (карбамазепин, фенитоин, клоназепам, дантролен, диазепам, вальпроат, баклофен, тригексифенидрин, циклобензаприн, амитриптилин, галоперидол) [4, 9, 10]. При неэффективности фармакологической терапии ГМС предложены оперативные вмешательства, направленные либо на резекцию мышц, либо на микрососудистую декомпрессию [8, 11, 12].

В то же время появляются публикации об использовании в комплексном лечении пациентов с ГМС ботулинического нейротропина типа А (БНПА). Данное направление представляется нам перспективным, в связи с чем целью настоящей работы явилось изучение его эффективности.

Приводим клиническое наблюдение.

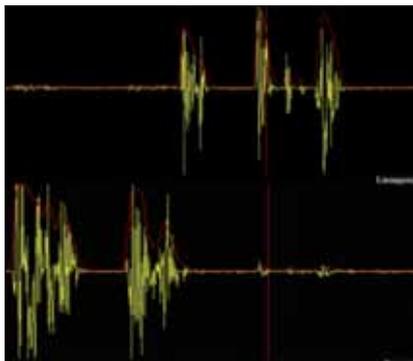
**Пациент В., 50 лет, с двадцатилетнего возраста страдает безболезненными эпизодическими сокращениями собственно жевательной и височной мышц левой половины лица, которые длятся в основном 10–20 с, реже могут продолжаться до 2 мин. Со слов пациента, частота и тяжесть спазмов со временем увеличились. Чаще всего спазмы возникают во время разговора или спонтанно, без каких-либо триггеров, при этом рот насильственно закрывается и пациент не может открыть его и разговаривать до начала периода расслабления вышеуказанных мышц. Пациент неоднократно наблюдался у неврологов, проводилась консервативная терапия с применением миорелаксирующих препаратов центрального действия (толперизон) и противосудорожных препаратов (карбамазепин). Однако лечение не принесло удовлетворительного результата ввиду отсутствия эффективности, а также возникновения системного побочного действия (общая слабость, сонливость, головокружение).**

**При общем осмотре каких-либо особенностей в состоянии анатомических структур челюстно-лицевой области, за исключением выраженной гипертрофии левой височной и жевательной мышц, не обнаружено. Неврологическое обследование также не выявило никаких изменений, кроме интенсивного непроизвольного сокращения и изменения формы пораженных мышц. В период спазма сокращения мимической мускулатуры не наблюдались. Это позволило нам исключить наличие сочетанной синдромальной патологии у данного пациента. На рис. 1 хорошо видна конфигурация гипертрофированной левой височной мышцы. При пальпации пораженных мышц отмечался выраженный гипертонус с участками уплотнения, пациент ощущал дискомфорт; кроме того, умеренный тонус и болезненность наблюдались при пальпации медиальных и латеральных крыловидных мышц двух сторон, а также височной и жевательной мышц контралатеральной стороны. Предварительное обследование пациента, включившее в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) в стандартных режимах и компьютерную томографию, не выявило патологических изменений вещества головного мозга, которые могли бы обусловить вторичный характер наблюдающейся симптоматики. Основные лабораторные показатели крови были в пределах нормы. Локальная и поверхностная электромиография левой жевательной и височной мышц выявила нерегулярные всплески потенциалов двигательных единиц с максимальной амплитудой до 2240 мкВ, редкие потенциалы фибрилляции и положительные острые волны, признаки залповой неритмичной активности в период непроизвольного спазма (рис. 2). Исследование правой височной и жевательной мышц также показало наличие потенциала двигательных единиц с максимальной амплитудой до 200 мкВ в момент возникновения спазма в пораженных мышцах (рис. 3). Локальная электромиография медиальных и латеральных крыловидных мышц показала наличие в покое спонтанной активности в виде залпов максимальной высотой 56 мкВ.**



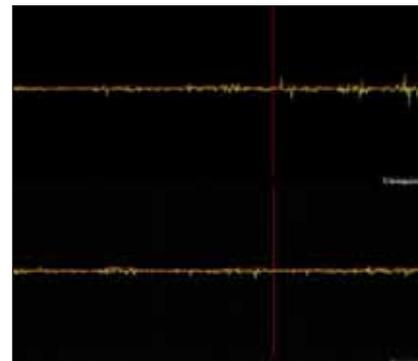
**Рис. 1.** Гипертрофированная левая височная мышца, между ней и лобной костью — ложная «височная борозда» (указана стрелкой)<sup>1</sup>

**Fig. 1.** Hypertrophied left temporal muscle. A false “temporal furrow” formed between it and the frontal bone (indicated by arrow)



**Рис. 2.** Электромиограмма левой височной и левой жевательной мышц пациента в состоянии покоя. Зафиксированы нерегулярные всплески потенциалов двигательных единиц с максимальной амплитудой до 2240 мкВ в течение периода непроизвольного сокращения мышцы

**Fig. 2.** Electromyogram of the left temporal and left masticatory muscles at rest. Irregular bursts of motor unit potentials with a maximum amplitude of up to 2240 µV were recorded during the period of involuntary muscle contraction



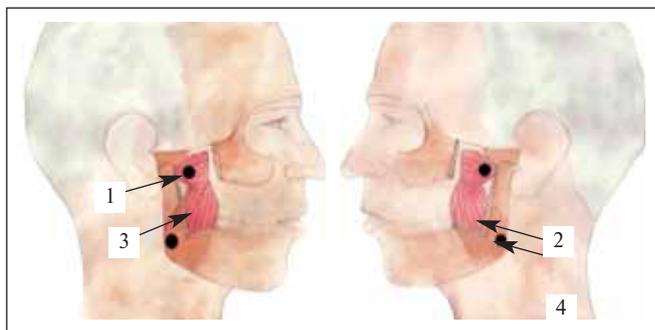
**Рис. 3.** Электромиограмма правой височной и правой жевательной мышц пациента в состоянии покоя. Зафиксированы нерегулярные всплески потенциалов двигательных единиц с максимальной амплитудой до 200 мкВ в момент возникновения спазма в пораженных мышцах

**Fig. 3.** Electromyogram of the right temporal and right masticatory muscles at rest. Irregular bursts of motor unit potentials with a maximum amplitude of up to 200 µV were recorded at the time of spasm in the affected muscles

Открытие рта вне спазма составило 4,6 см с девиацией челюсти в правую сторону. Открытие рта во время спазма оказалось невозможным.

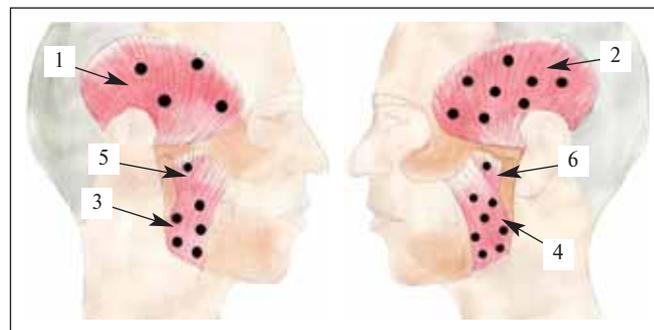
Больному под электромиографическим контролем было инъецировано 170 ЕД БНПА (препарат Миотокс®) в 8 мышц для купирования мышечных спазмов и восстановления мышечного баланса правой и левой сторон. В медиальные и латеральные крыловидные мышцы обеих сторон было инъецировано по 10 ЕД, которые вводились в каждую мышцу в одну точку. Схемы инъецирования представлены на рис. 4. 20 ЕД было введено в правую височную, 30 ЕД — в правую жевательную и по 40 ЕД — в пораженные мышцы (рис. 5). В каждую точку было введено по 5 ЕД.

Отечественный препарат Миотокс® является первой жидкой стабильной формой БНПА. За счет этого удастся избежать наличия нерастворимых комплексов, которые могут присутствовать при восстановлении лиофилизированной формы БНПА. Такое преимущество как способствует снижению иммуногенности препарата, так и обеспечивает безболезненность при введении, что очень важно для пациентов. Кроме того, жидкая форма удобна в применении и позволяет избежать ошибок, связанных с разведением и дозированием препарата. При наборе истинного раствора в шприцы отсутствует потеря активных единиц действующего вещества.



**Рис. 4.** Схема инъецирования БНПА в правые и левые латеральные (1, 2) и медиальные (3, 4) крыловидные мышцы (по 10 ЕД в каждую точку соответствующей мышцы)

**Fig. 4.** The scheme of injection of botulinum neuroprotein type A into the right and left lateral (1, 2) and medial (3, 4) pterygoid muscles (10 units in each point of the corresponding muscle)



**Рис. 5.** Схема инъецирования БНПА в правые и левые височные (1, 2) и жевательные (3, 4 — поверхностная часть; 5, 6 — глубокая часть) мышцы (по 5 ЕД в каждую точку соответствующей мышцы)

**Fig. 5.** The scheme of injection of botulinum neuroprotein type A into the right and left temporal (1, 2) and masticatory (3, 4 — surface part, 5, 6 — deep part) muscles (5 units in each point of the corresponding muscle)

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [npr.ima-press.net](http://npr.ima-press.net)



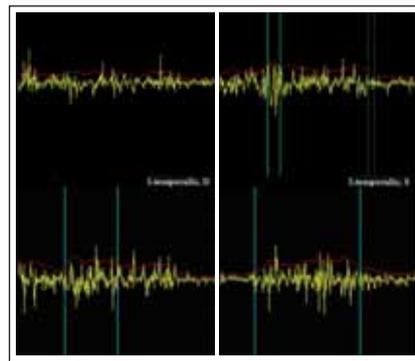
**Рис. 6.** Электромиограмма левой височной и левой жевательной мышц пациента через 1 мес после инъекций БНПА. Отсутствие нерегулярных всплесков мышечной активности

**Fig. 6.** Electromyogram of the left temporal and left masticatory muscles 1 month after injections of botulinum neuroprotein type A. Absence of irregular bursts of muscle activity



**Рис. 7.** Электромиограмма правой височной и правой жевательной мышц пациента через 1 мес после инъекций БНПА. Отсутствие патологической активности в мышцах

**Fig. 7.** Electromyogram of the right temporal and right masticatory muscles 1 month after injections of botulinum neuroprotein type A. Absence of pathological activity in the muscles



**Рис. 8.** Электромиограмма височных и жевательных мышц пациента с правой и левой стороны через 1 мес после инъекции БНПА в состоянии напряжения. Сохранена адекватная мышечная сила

**Fig. 8.** Electromyogram of the temporal and masticatory muscles of the right and left sides under tension 1 month after injection of botulinum neuroprotein type A. Adequate muscle strength is preserved

Продолжительность эффекта составила 5 мес, при этом пациента не беспокоили произвольные сокращения, гипертрофия мышц существенно уменьшилась, открывание рта происходило без каких-либо нарушений, и данные электромиографии в состоянии покоя и напряжения соответствовали норме (рис. 6–8). Стоит отметить, что пациент не предъявлял жалоб по поводу каких-либо побочных явлений.

В дальнейшем пациенту планируется проведение поддерживающих курсов ботулинотерапии с постепенным уменьшением доз и количества мышц-мишеней. Кроме того, рекомендовано проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением с применением программ T2 FSE, 3DTOF, MRA, 3DSPRG для установления точной локализации НВК.

### Обсуждение

ГМС является достаточно редким заболеванием. На сегодняшний день в литературе можно найти крайне мало случаев этого расстройства, чаще сочетающихся с локальной склеродермией [3], хотя были описаны случаи его развития при гемифациальной гипертрофии [4]. Изолированное поражение встречается крайне редко. В отечественной литературе имеются лишь единичные сообщения о ГМС в сочетании с синдромальной патологией. Так, Т.В. Матвеевой и соавт. [13] представлено клиническое наблюдение ГМС в сочетании с гемиатрофией лица (синдром Парри–Ромберга), сопровождающегося труднопереносимой болью в околоушно-жевательной области слева и иногда в подбородочной области одноименной стороны.

Современная медицина предлагает несколько вариантов терапии этой патологии. Консервативное лечение требует ежедневного приема лекарственных средств и сопровождается частыми побочными реакциями, поскольку не обладает селективным действием и может приводить к ухудшению общего состояния пациента. Более того, уже после нескольких месяцев приема таких препаратов, как карбамазепин, может развиваться толерантность к ним, что требует постепенного увеличения дозы [4, 9, 10]. Идея лечения

больных ГМС инъекциями БНПА пришла из практики использования этого препарата при оромандибулярной дистонии. На ее эффективность в лечении двигательных расстройств указывают D.M. Radhakrishnan и соавт. [14], S. Pandey [15], Н. Teive и соавт. [16], J. Kim и соавт. [17]. К.Н. Chon и соавт. [18] сообщают об использовании ботулинотерапии в лечении пациентов с ГМС, однако, по их мнению, данный метод не обладает достаточной клинической эффективностью, в связи с чем они предлагают проведение оперативного вмешательства, направленного на декомпрессию тройничного нерва. Без сомнения, исходя из актуальных взглядов на этиологию ГМС, проведение декомпрессии сосудисто-нервного пучка с целью устранения НВК имеет свои обоснования, особенно у пациентов, у которых данная патология протекает с выраженным болевым синдромом. И хотя на данный момент имеются единичные сообщения об эффективности этого метода хирургического лечения [8, 12], недостаточное количество и длительность наблюдений, а также отсутствие четких показаний к декомпрессии с учетом объема нейрохирургического вмешательства, необходимость высококвалифицированного медицинского персонала, инвазивность методики, операционные риски и послеоперационная реабилитация не позволяют пока рекомендовать его для использования в широкой клинической практике. Приведенный нами клинический пример, напротив, показывает, что ботулинотерапия позволяет достичь длительной стойкой ремиссии с минимальными побочными эффектами. На сегодняшний день ботулинотерапия, как «золотая середина» между консервативным и хирургическим подходами, может считаться основным направлением лечения пациентов с ГМС, особенно, как в нашем случае, при отсутствии выраженного болевого синдрома.

Особенностью нашего клинического наблюдения является длительное течение процесса, с вторичным вовлечением других жевательных мышц и изменением двигательной функции нижней челюсти (ее девиация в правую сторону). Стоит отметить, что, хотя и считается, что при этой

патологии страдают мышцы из группы, поднимающей нижнюю челюсть, G. Ebersbach и соавт. [19] описали вторичную гипертрофию латеральной крыловидной мышцы на пораженной стороне. N. Kumag и соавт. [20] был описан случай нарушения боковых движений нижней челюсти у женщины с ГМС. При этом гипертрофия данной мышцы на стороне поражения не сопровождалась характерными для ГМС патологическими всплесками потенциалов двигательных единиц, что также говорит о вторичном характере этих нарушений.

Поскольку все жевательные мышцы являются парными и имеют взаимосвязь не только генетическую (происходят из первой жаберной дуги) и морфологическую (прикрепляются к нижней челюсти), но и функциональную [21], при этом совмещая синергетическую и антагонистическую работу (поднятие и опускание, боковые движения, выдвижение и возврат нижней челюсти в исходное положение), длительно текущие патологические изменения одной из парных мышц приводят к компенсаторному усилению функции других непораженных жевательных мышц. При повреждении двигательного звена жевательного аппарата на одной стороне усиливается функция этого аппарата на другой [22]. Поэтому, чтобы восстановить работу стоматогнатического аппарата в целом, по нашему мнению, лечение должно быть направлено не только на прекращение произвольных спазмов, но и на коррекцию и профилактику возникших за этот период патологических изменений в других парных жевательных мышцах и нормализацию мышечного баланса челюстно-лицевой области. Вследствие этого в описанном случае инъекции БНПА проводились не только в мышцы, непосредственно подверженные спастическим изменениям, но и в объеме всего комплекса жевательной мускулатуры. При проведении поддерживающих инъекций два-три раза в год количество мышц-мишеней и дозу препарата можно будет уменьшить, ограничиваясь купированием спазма в пораженных мышцах и инъекцией небольших компенсирующих доз в одноименные мышцы контрлатеральной стороны для поддержания мышечного баланса с целью профилактики перестройки жевательного аппарата.

ГМС необходимо дифференцировать с рядом заболеваний. Оромандибулярная дистония, так же как и ГМС во время приступа, может сопровождаться произвольным закрыванием рта, сжиманием челюстей, но при этом в процесс часто вовлекаются мимические мышцы (круговая мышца рта, подбородочная мышца, подкожная мышца шеи – платизма), мышцы языка, может наблюдаться блефароспазм (синдром Мейджа). Дистонические спазмы проявляются в виде различных гримас, поджимания или сосания губ, дискинезии языка, западения углов рта и сокращения участков платизмы. Применение корригирующей рукой к определенной области лица и т. д.) может помочь пациенту на время уменьшить проявления заболевания [23, 24].

Гемифациальный спазм – еще один тип двигательного расстройства, который характеризуется произвольными, безболезненными тоническими и клоническими сокращениями мимической мускулатуры. В большинстве случаев это одностороннее поражение. Обычно гемифациальный спазм начинается с сокращения круговой мышцы глаза с последующим закрытием век и/или поднятием бровей, но он может распространяться также на лобное брюшко лобно-затылочной мышцы, платизму и круговую мышцу рта [25, 26]. КТ и МРТ являются обязательными методами дополнительного исследования для исключения таких патологических состояний, как аневризма, артериовенозная мальформация, опухоли и кисты головного мозга, которые способны вторично вызывать данные синдромы [27].

### Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует эффективность лечения инъекциями БНПА пациентов с длительным течением ГМС и гипертрофией вовлеченных в патологический процесс мышц. Такая терапия позволяет не только эффективно снизить число эпизодов, но и вернуть мышечный баланс, а также восстановить двигательную функцию всей группы жевательных мышц.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Christie C, Rodriguez-Quiroga SA, Arakaki T, et al. Hemimasticatory spasm: Report of a case and review of the literature. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Apr 4;4:210. doi: 10.7916/D8QF8QWD
- Gowers WR. A manual of diseases of the central nervous system. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Blakiston; 1897. Vol 2. P. 221-4.
- Radhakrishnan DM, Shukla G, Goyal V. Hemi masticatory spasm with facial hemiatrophy and localized scleroderma: Report of a case with bilateral involvement. *Neurology Asia*. 2018;23(3):263-6.
- Kim HJ, Jeon BS, Lee KW. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. *Arch Neurol*. 2000 Apr;57(4):576-80. doi: 10.1001/archneur.57.4.576
- Crucci G, Inghilleri M, Berardelli A, et al. Pathophysiology of hemimasticatory spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jan;57(1):43-50. doi: 10.1136/jnnp.57.1.43
- Gunduz A, Karaali-Savrun F, Uluduz D. Hemimasticatory spasm following pontine infarction. *Mov Disord*. 2007 Aug 15;22(11):1674-5. doi: 10.1002/mds.21406
- Thompson PD, Carroll WM. Hemimasticatory spasm – a peripheral paroxysmal cranial neuropathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Mar;46(3):274-6. doi: 10.1136/jnnp.46.3.274
- Chen L, Wu G, Wang H, et al. Hemimasticatory Spasm: Does Microvascular Decompression of Trigeminal Motor Root Work? *Neurol India*. 2021 May-Jun;69(3):757-8. doi: 10.4103/0028-3886.319198
- Auger RG, Litchy WJ, Cascino TL, Ahlskog JE. Hemimasticatory spasm: clinical and electrophysiologic observations. *Neurology*. 1992 Dec;42(12):2263-6. doi: 10.1212/wnl.42.12.2263
- Mir P, Gilio F, Edwards M, et al. Alternation of central motor excitability in a patient with hemimasticatory spasm after treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord*. 2006 Jan;21(1):73-8. doi: 10.1002/mds.20653
- Sinha R, Chattopadhyay PK. Hemimasticatory spasm: A case report with a new management strategy. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011 Jun;10(2):170-2. doi: 10.1007/s12663-010-0162-0. Epub 2011 Mar 22.
- Wang YN, Dou NN, Zhou QM, et al. Treatment of hemimasticatory spasm with microvascular decompression. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):1753-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e318295025a

13. Матвеева ТВ, Казанцев АЮ, Алескерова АБ, Гайфутдинов РТ. Нейроваскулярный конфликт с компрессионной двигательной порции тройничного нерва: гемимастикаторный спазм и синдром Парри-Ромберга. Клиническое наблюдение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):668-73. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-668-673 [Matveeva TV, Kazantsev AY, Alexerova AB, Gayfutdinov RT. Neurovascular conflict with compression of the motor portion of the trigeminal nerve: hemimasticatory spasm and Parry-Romberg syndrome. Clinical observation. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical review*. 2021;5(10):668-73. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-668-673 (In Russ.)].
14. Radhakrishnan DM, Goyal V, Shukla G, et al. Hemi Masticatory Spasm: Series of 7 Cases and Review of Literature. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Apr 4;6(4):316-9. doi: 10.1002/mdc3.12760
15. Pandey S. Hemimasticatory Spasm Successfully Treated with Injection Botulinum Toxin. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Mar 28;2(2):197-8. doi: 10.1002/mdc3.12149
16. Teive HA, Piovesan EJ, Germiniani FMB, et al. Hemimasticatory spasm treated with botulinum toxin: Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Jun;60(2-A):288-9. doi: 10.1590/s0004-282x2002000200020
17. Kim JH, Han SW, Kim YJ, et al. A case of painful hemimasticatory spasm with masseter muscle hypertrophy responsive to botulinum toxin. *J Mov Disord*. 2009 Oct;2(2):95-7. doi: 10.14802/jmd.09026. Epub 2009 Oct 30.
18. Chon KH, Lee JM, Koh EJ, Choi HY. Hemimasticatory spasm treated with microvascular decompression of the trigeminal nerve. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Sep;154(9):1635-9. doi: 10.1007/s00701-012-1360-y. Epub 2012 May 12.
19. Ebersbach G, Kabus C, Schelosky L, Poewe W. Hemimasticatory spasm in hemifacial atrophy: diagnostic and therapeutic aspects in two patients. *Mov Disord*. 1995 Jul;10(4):504-7. doi: 10.1002/mds.870100417
20. Kumar N, Krueger BR, Ahlskog JE. Hemimasticatory spasm with lateral jaw deviations. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2265-6. doi: 10.1002/mds.22304
21. Соихер МИ, Орлова ОР, Мингазова ЛР и др. Гипертонус жевательных мышц и его коррекция БТА при эстетических проблемах нижней половины лица. *Вестник эстетической медицины*. 2011;1(10):58-64. [Soikher MI, Orlova OR, Mingazova LR, et al. Hypertonus of the masticatory muscles and its correction of BTA in case of aesthetic problems of the lower half of the face. *Vestnik esteticheskoy meditsiny = Bulletin of Aesthetic Medicine*. 2011;1(10):58-64 (In Russ.)].
22. Будылина СМ, Дегтярёва ВП. Физиология челюстно-лицевой области. Москва: Медицина; 2001. С. 87-156. [Budylyna SM, Degtyarova VP. *Fiziologiya chelyustno-litsevoy oblasti* [Physiology of the maxillofacial region]. Moscow: Medicine; 2001. P. 87-156 (In Russ.)].
23. Орлова ОР. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. *Нервные болезни*. 2016;(4):3-12. [Orlova OR. Focal dystonia: modern approaches to diagnosis and possibilities of botulinum therapy. *Nervnyye bolezni = Nervous Diseases*. 2016;(4):3-12 (In Russ.)].
24. Britton D, Alty J, Mannion C. Oromandibular dystonia: a diagnosis not to miss. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(5):520-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.02.018. Epub 2020 Mar 3.
25. Lu AY, Yeung JT, Gerrard JL, et al. Hemifacial spasm and neurovascular compression. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:349319. doi: 10.1155/2014/349319. Epub 2014 Oct 28.
26. Felicio AC, Godeiro-Junior C de O, Borges V, et al. Bilateral hemifacial spasm: A series of 10 patients with literature review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(2):154-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.06.001. Epub 2007 Aug 16.
27. Peeraully T, Tan SF, Fook-Chong SM, et al. Headache in hemifacial spasm patients. *Acta Neurol Scand*. 2013 May;127(5):e24-7. doi: 10.1111/ane.12074. Epub 2013 Jan 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
03.03.2022/13.04.2022/15.04.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Иннофарм». 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 Innopharm. 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.

Валиева Л.У. <https://orcid.org/0000-0002-3990-3843>  
Панкратов А.С. <https://orcid.org/0000-0001-9620-3547>  
Орлова О.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2225-3642>

# Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли

Петелин Д.С., Истомина Н.С., Цапко Д.С., Магомедов А.А.,  
Безруков В.Е., Кочергина М.С., Гамирова А.Н., Волель Б.А.  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

*Ведение пациентов с хронической скелетно-мышечной болью является важной биомедицинской проблемой в связи с широкой распространенностью данной патологии и ее резистентностью к терапевтическим вмешательствам. Психосоциальные факторы играют заметную роль в формировании и поддержании хронической боли. В связи с этим психотерапевтическая помощь очень важна в ведении пациентов с хронической болью в рамках мультидисциплинарного лечения. В настоящем обзоре обсуждаются основные психотерапевтические подходы, получившие применение при хронической скелетно-мышечной боли: когнитивно-поведенческая терапия, терапия осознанности, психоанализ, гипноз. Представлена общая информация о сущности обсуждаемых методик и доказательной базе их применения при хронической боли. Продемонстрирована достоверная эффективность когнитивно-поведенческой терапии и методик, основанных на терапии осознанности.*

**Ключевые слова:** хроническая боль; биопсихосоциальная модель; психотерапия; когнитивно-поведенческая терапия; психоанализ; гипноз; осознанность.

**Контакты:** Дмитрий Сергеевич Петелин; [petelinhome1@yandex.ru](mailto:petelinhome1@yandex.ru)

**Для ссылки:** Петелин ДС, Истомина НС, Цапко ДС и др. Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):68–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-68-73

## *Approaches to psychotherapy for chronic musculoskeletal pain*

*Petelin D.S., Istomina N.S., Tsapko D.S., Magomedov A.A., Bezrukov V.E., Kochergina M.S., Gamirova A.N., Volel B.A.  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
2-4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia*

*The management of patients with chronic musculoskeletal pain is an important biomedical problem due to the prevalence of this pathology and its resistance to therapeutic interventions. Psychosocial factors play a significant role in the formation and maintenance of chronic pain. In this regard, psychotherapeutic assistance is very important in the management of patients with chronic pain within the framework of multidisciplinary treatment. This review discusses the main psychotherapeutic approaches that have been used for chronic musculoskeletal pain: cognitive behavioral therapy, mindfulness therapy, psychoanalysis, hypnosis. General information about the essence of the discussed methods and the evidence base for their use in chronic pain are presented. A significant effectiveness of cognitive-behavioral therapy and techniques based on mindfulness therapy has been demonstrated.*

**Keywords:** chronic pain; biopsychosocial model; psychotherapy; cognitive behavioral therapy; psychoanalysis; hypnosis; awareness.

**Contact:** Dmitry Sergeevich Petelin; [petelinhome1@yandex.ru](mailto:petelinhome1@yandex.ru)

**For reference:** Petelin DS, Istomina NS, Tsapko DS, et al. Approaches to psychotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Nevrologiya, neuro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):68–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-68-73

Боль является одним из наиболее распространенных симптомов, способных подтолкнуть пациентов к поиску медицинской помощи. Несмотря на то что боль традиционно рассматривается как симптом какого-либо заболевания, современные данные свидетельствуют в пользу того, что при хронификации (определяется как существование в течение по меньшей мере 6 мес) боль становится самостоятельным расстройством, заслуживающим отдельного внимания специалистов в области здравоохранения [1]. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) хроническая боль выделена в качестве отдельной диагностической категории, разделенной на вторичную (связанную с какой-либо причиной, например онкозаболеванием) и первичную, к кото-

рой относится в том числе и хроническая скелетно-мышечная боль (ХСМБ) [2].

Современные эпидемиологические данные демонстрируют широкую распространенность хронической боли в популяции — одновременно данное расстройство отмечается приблизительно у 20% жителей развитых стран, а у 8% болевая симптоматика достигает такой выраженности, что существенно снижает уровень функционирования и качество жизни [3].

Самой частой формой хронической боли является неспецифическая скелетно-мышечная боль, удельный вес которой в структуре длительно существующей боли достигает 90% [4]. Распространенность ХСМБ среди пациентов составляет, по разным оценкам, от 13 до 47% [5].

Боль в клинической практике зачастую бывает субъективным феноменом, что затрудняет ее объективизированную диагностику. Дополнительные сложности возникают в связи с тем, что на характер боли влияет предыдущий специфический опыт пациента. Боль невозможно объективно напрямую наблюдать, количественно или качественно измерить или оценить, основные методики оценки боли (визуальная аналоговая шкала или другие тесты) основаны на самоотчете пациента. В связи с этим многие специалисты недооценивают значимость длительно персистирующей боли, а пациенты недополучают специализированной помощи. Однако современные исследования убедительно свидетельствуют в пользу того, что хроническая боль приводит к объективному изменению функционирования головного мозга [6, 7]. В связи с этим врачи должны рассматривать хроническую боль в качестве отдельной мишени для терапевтических воздействий, заслуживающей мультимодальной и мультидисциплинарной помощи [8, 9].

Особенно важной мультидисциплинарная работа становится с учетом того, что хроническая боль по существу является биопсихосоциальным феноменом, в формировании которого существенную роль играют психологические факторы [10, 11]. В случае скелетно-мышечной боли (СМБ) психологические особенности пациентов и социальный стресс являются одними из главных предикторов хронификации [12].

Психотерапевтическая работа рекомендована пациентам с хронической болью с целью повышения копинг-стратегий, или, иными словами, для обучения методам преодоления боли, а также для снижения эмоционального стресса. Основная цель всех психотерапевтических подходов заключается в том, чтобы повысить активность повседневной жизни пациента, а также сместить фокус внимания с симптомов на восстановление возможности вернуться к социально активной жизни. Также психотерапия позволяет пациентам воспринимать свои состояния более осознанно, находить взаимосвязь между подавленными внутрипсихическими конфликтами, переживаниями и изменениями в своем теле.

Именно комбинированное использование различных подходов в лечении ХСМБ с более высокой вероятностью приносит положительный результат в работе с подобными пациентами. Выбор психотерапевтического подхода индивидуален и должен происходить с учетом особенностей пациента, его потребностей, жизненных взглядов, социокультурного статуса и других факторов [11].

В связи с этим существует большая потребность в том, чтобы уточнить роль и доказательную базу разных форм психотерапевтических вмешательств при СМБ. Настоящий обзор посвящен системной оценке различных подходов к психотерапевтической помощи пациентам с ХСМБ: когнитивно-поведенческих, психоаналитических, основанных на осознанности и гипнозе.

### Когнитивно-поведенческая терапия

Вклад когнитивных механизмов в формирование и персистирование ХСМБ был убедительно показан в ряде исследований [13]. Согласно современным представлениям, восприятие боли, сформированное к ней отношение и реализующееся в ответ на боль поведение играют определяющую роль в трансформации острой боли (играющей адаптивную роль) в дезадаптивную хроническую боль.

Вклад в формирование хронической боли был продемонстрирован для целого ряда когнитивных механизмов — катастрофизации, нетерпимости к неопределенности, руминативного мышления и т. д. [14, 15].

В рамках когнитивно-поведенческой парадигмы под катастрофизацией понимается тенденция к иррациональному «предсказанию» негативного развития событий даже при наличии убедительных свидетельств обратного. Первоначально катастрофизация была описана на выборках пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами, однако в дальнейшем она также была выявлена у пациентов с хронической болью, в том числе без коморбидных психических расстройств. При наличии выраженной склонности к катастрофизации пациент даже незначительные по интенсивности болевые стимулы рассматривает как свидетельство собственного нездоровья, а также приходит к выводу, что приступ боли никогда не пройдет (даже в том случае, если боль носит заведомо приступообразный характер и из прошлого опыта хорошо известно, что со временем станет легче). Следствием этого являются избирательное внимание и фиксация на болевых стимулах, а также отказ от реабилитационных мероприятий и поведенческой активации и, как следствие, устойчивость боли к существующим терапевтическим подходам [16].

Еще одной когнитивной особенностью пациентов, страдающих от хронической боли, является непереносимость неопределенности. Аналогично катастрофизации, непереносимость неопределенности первоначально была описана на выборках пациентов с тревожными и, в меньшей степени, депрессивными расстройствами, однако в настоящее время была установлена связь в том числе и с хронической болью [17]. У пациентов с хронической болью нетерпимость к неопределенности выражается в постоянном стремлении получить как можно большее количество информации о боли, что выражается как в повторных и избыточных обследованиях, так и в самостоятельном обследовании участка тела, который болит (ощупывание, оценка реакции на различные стимулы и т. д.) [15].

Руминативное мышление выражается в стойкой фиксации на определенных негативных переживаниях и мыслях со стойкой тенденцией к многократному повторному их обдумыванию. В современных исследованиях было показано, что руминативное мышление зачастую активируется при наличии различных соматических симптомов, в числе которых на первый план выходит боль. Повторяющиеся мысли о боли, ее проявлениях и прогнозе приводят к фиксации пациента на имеющейся симптоматике и способствовуют ее хронификации [18].

Описанные выше когнитивные механизмы способствуют формированию у пациента с болью «порочного круга»: особенности восприятия и переработки информации повышают чувствительность к болевым стимулам, усиливают самощажение, снижают способность к поведенческой активации, а хронифицировавшаяся вследствие этого боль выступает в качестве «доказательства» правильности имеющихся тенденций в обработке информации и активирует уже имеющиеся негативные мысли [19, 20]. В общем виде порочный круг может быть представлен в следующем виде: автоматические негативные мысли → отрицательные эмоции → боль → дезадаптивное поведение → автоматические негативные мысли [21].

В связи с этим когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) выступает в качестве основного способа психотерапевтической коррекции у пациентов с хронической болью. Терапевтический процесс при КПТ основан на идентификации описанных выше, а также некоторых других когнитивных искажений и их последовательной корректировке, с последующим изменением поведения (активное участие в реабилитационных программах, занятия лечебной физкультурой и т. д.). КПТ при хронической скелетно-мышечной боли проводится как индивидуально, так и в составе групп [22].

Эффективность КПТ была убедительно продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях, обобщенных в метаанализе Кокрейновского сообщества. Было показано наличие значимого клинического эффекта КПТ в отношении как самой интенсивности ХСМБ, так и таких сопутствующих факторов, как качество жизни, уровень тревоги и депрессии [23].

Кроме того, в последние десятилетия развивается несколько направлений психотерапии, которые фактически являются модификацией классической КПТ. Речь идет о терапии принятия и ответственности, а также о диалектической поведенческой терапии.

Терапия принятия и ответственности представляет собой модификацию КПТ. Ключевое отличие данного подхода состоит в том, что в процессе терапии пациент обучается принятию имеющихся симптомов, а также эмоций, связанных с симптомами, в противовес их коррекции при классической КПТ. Признание наличия боли, ее принятие и перенос фокуса внимания с симптомов на уровень функционирования позволяют снизить восприятие боли, декатастрофизировать ее и существенно усилить поведенческую активность.

Существующие данные подтверждают высокую эффективность терапии принятия и ответственности при различных формах хронической боли. В частности, в метаанализе L. Hughes было показано, что терапия принятия и ответственности оказывает существенное положительное влияние на общий уровень функционирования и благополучия пациентов с ХСМБ [24].

В недавно выполненном исследовании было показано, что при хронической боли на терапию принятия и ответственности лучше отвечают лица пожилого возраста, в то время как у молодых людей выше эффективность классической КПТ [25].

Диалектическая поведенческая терапия также является результатом модификации классической КПТ и первоначально была разработана для коррекции симптомов пограничного расстройства личности. Тем не менее в течение последнего десятилетия методики, лежащие в основе диалектической терапии, стали с успехом применяться у пациентов с хронической болью. Основные постулаты диалектической терапии основаны на формировании «компромисса» между классической КПТ, предполагающей активную коррекцию убеждений и эмоций, и терапией принятия и ответственности [26].

Данные об эффективности диалектической терапии при хронической боли ограничены некоторыми предварительными результатами, которые представляются обнадеживающими [27].

Обобщая данные о КПТ при хронической боли, следует подчеркнуть, что КПТ в различных модификациях яв-

ляется наиболее изученным видом психотерапии в данной области. Убедительная доказательная база позволяет рекомендовать использование КПТ у большинства пациентов с хронической болью. Применение КПТ в комплексной программе реабилитации пациентов с ХСМБ рекомендовано в целом ряде авторитетных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций [4, 28].

Тем не менее в отечественной практике здравоохранения использование КПТ в неврологической практике при неспецифической СМБ ограничено, что связано с рядом факторов, таких как слабая информированность неврологов и других специалистов, работающих с хронической болью, а также отсутствие оплаты КПТ из фонда обязательного медицинского страхования [11].

### Терапия осознанности

Психотерапевтические практики, основанные на принципе осознанности, представляют собой набор методик, позволяющих переключить внимание на настоящее время и окружающую реальность без эмоциональной оценки. По своей сути практики осознанности являются переложением на современные психотерапевтические принципы восточных медитативных практик. Современные исследования свидетельствуют, что терапия осознанности позволяет уменьшать проявления тревожно-депрессивных расстройств, снижать уровень стресса и редуцировать тягостные телесные симптомы (в том числе и боль) за счет активации пассивной сети работы мозга (default mode network<sup>1</sup>) [29]. Терапия осознанности при ХСМБ может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с методиками КПТ.

В настоящее время существуют убедительные свидетельства в пользу эффективности практик осознанности при СМБ. Доступные исследования недавно были обобщены в метаанализ, показавший наличие достоверной противобольевой эффективности у терапии осознанности [30]. Убедительная доказательная база ставит терапию осознанности в один ряд с КПТ по применимости у пациентов со СМБ. Данная позиция также отражена в ряде клинических рекомендаций [4, 31].

### Психоаналитические подходы

В общем виде психоаналитические подходы к психотерапии подразумевают, что на поведение и симптомы болезни пациента оказывают влияние различные факторы (травматические воспоминания, неприемлемые эмоции и желания), не в полной мере воспринимаемые сознанием. В работах классиков психоанализа болевые расстройства, в том числе хронические, обсуждались крайне ограниченно. Кроме того, значительная часть авторов, работающих в психоаналитической парадигме, поддерживают концепцию деления хронической боли на психогенную и связанную с органическими причинами, что противоречит современному пониманию биопсихосоциальной природы ХСМБ [32].

Однако со второй половины XX в. стали накапливаться работы, позволяющие рассматривать по меньшей мере часть случаев хронической боли, в том числе СМБ, в качестве отсроченной реакции на травматические события

<sup>1</sup>Комплекс структур головного мозга, активирующихся в том случае, если человек не занят какой-то целенаправленной активностью.

в прошлом. Значительный прогресс в психодинамическом понимании хронической боли был достигнут G. Engel [33] и его последователями. В обсуждаемых работах хроническая боль и ее роль для психики рассматривались с нескольких сторон. Во-первых, хроническая боль позволяет пациенту реализовать подсознательное стремление к страданию (связанное с чувством вины, неприятием себя или другими причинами). Во-вторых, длительно персистирующая алгическая симптоматика может выступать в качестве компенсаторного ответа на реальную или воображаемую утрату близкого человека. Наконец, к хроническим болевым расстройствам более склонны пациенты, перенесшие в раннем детстве травматические переживания (тяжело болеющие или пьющие родители, физическое или эмоциональное насилие) [33]. По обобщенным данным, у 40–60% женщин и приблизительно у 20% мужчин с хронической болью отмечается наличие по меньшей мере одного тяжелого эпизода психологического или физического насилия в детстве или в подростковом возрасте [34]. Заслуживает также упоминания метаанализ, в котором была показана двусторонняя связь между хронической болью и травматическими событиями — в популяции пациентов с хронической болью ретроспективно выявляется большее число пациентов с эмоциональными травмами в анамнезе, а среди пациентов, перенесших травматический эпизод в прошлом, число лиц с хронической болью достоверно выше [35]. Тем не менее сохраняется потребность в проспективных исследованиях с корректным дизайном, которые позволили бы установить истинную предиктивную значимость травматических событий в отношении развития хронической боли.

Исходя из представленных данных, психоаналитические подходы к терапии ХСМБ должны быть направлены на установление символической роли персистирующей боли у пациента и переработку травматических переживаний, символом которых является алгическая симптоматика. Основными организационными недостатками психодинамических подходов являются большая длительность курса терапии (в большинстве ситуаций требуется терапия на протяжении по меньшей мере года), а также необходимость длительного обучения специалистов, фактически исключающая возможность использования элементов психодинамических подходов врачами, задействованными в медицине боли, — неврологами, ортопедами, ревматологами и т. д. В связи с этим в последние десятилетия предпринимаются попытки разработать модифицированные подходы к терапии хронической боли, являющиеся более краткосрочными, однако готовых валидированных протоколов на данный момент опубликовано не было.

Доказательства эффективности психоаналитических подходов при терапии хронической боли пока ограничены. В доступной литературе существует достаточно большое количество описаний клинических случаев или серий клинических случаев, в том числе представляющих впечатляющее улучшение симптоматики у пациентов, резистентных ко всем другим способам терапии. Существует только два контролируемых исследования психоаналитической терапии ХСМБ. В обоих исследованиях было показано превосходство психоанализа над базисной медикаментозной терапией или нахождением в листе ожидания на психотерапию, однако сравнения его эффективности с другими методами терапии отсутствуют [36].

Резюмируя имеющиеся данные о психоаналитических подходах, можно заключить, что они будут эффективны по меньшей мере у части пациентов, особенно с тяжелыми травматическими эпизодами в анамнезе. Тем не менее большая длительность, высокая стоимость и низкий уровень доказательности в целом не позволяют рассматривать психоанализ в качестве терапии первой линии у пациентов с хронической болью. По этим причинам психоанализ не рекомендован в качестве психологической терапии первой линии при ХСМБ и не включен в существующие клинические рекомендации.

### Гипноз

В основе методики гипнотического внушения лежит сочетание расслабления и произвольного переключения внимания как в отношении окружающей действительности, так и в том, что касается различных ощущений в теле. Использование гипноза для снижения интенсивности боли имеет длительную историю и было подтверждено в нескольких фундаментальных исследованиях. В частности, исследователи при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что гипнотическое внушение способно изменять активность ключевых зон коры больших полушарий, задействованных в восприятии боли (префронтальная кора, поясная кора, островок и т. д.) [37].

Эффективность гипнотерапии в отношении ХСМБ была показана в целом ряде исследований, обобщенных в метаанализе T. Thompson и соавт. [38]. Коллектив авторов подтвердил наличие у гипноза достоверного анальгетического действия (в том числе при ХСМБ), которое, тем не менее, очень сильно зависело от внушаемости пациента и его чувствительности к гипнозу (так называемая гипнабельность). Пациенты с малой гипнабельностью практически не отмечали достоверного эффекта от проведенной гипнотерапии для уменьшения выраженности боли.

В последние десятилетия также повышается интерес исследователей и клиницистов к различным методикам повышения эффективности гипнотического внушения. Двумя наиболее перспективными направлениями являются сочетание гипноза с очками виртуальной реальности или системой биологической обратной связи (БОС).

По мнению некоторых исследователей, очки виртуальной реальности способствуют индукции гипнотического состояния за счет помещения пациента в иммерсивное пространство, не похожее на привычную реальность. Эффективность сочетания виртуальной реальности и гипноза при хронической боли в настоящее время интенсивно изучается, однако имеющихся клинических данных пока недостаточно, чтобы делать однозначный вывод об эффективности этой комбинации [39].

БОС является способом визуализации определенных физиологических параметров (давление, пульс, мышечное напряжение, электроэнцефалографические сигналы) и их сознательной коррекции самим пациентом<sup>2</sup>. В настоящее время ряд исследователей предпринимают попытки сочетания тренинга БОС с фиксацией результатов электроэнцефалографии под гипнозом с обнадеживающим результатом [40].

<sup>2</sup>Собственно БОС-терапия к психотерапии не относится, и поэтому ее эффективность при терапии хронической боли в настоящем обзоре не рассматривается.

В целом имеющиеся данные, касающиеся гипнотерапии, позволяют рассматривать ее в качестве перспективного метода коррекции хронической боли, однако следует учитывать, что максимального эффекта можно ожидать только от лиц с высокой гипнабельностью. Тем не менее в связи с недостаточно высоким уровнем доказательности гипнотерапия также не входит в существующие клинические рекомендации по лечению СМБ.

### Заключение

Психологические и социальные факторы играют большую роль в манифестации ХСМБ, ее персистенции и во многих случаях определяют субоптимальный ответ на терапию. Различные психотерапевтические подходы представляются перспективным методом коррекции ХСМБ, существенно повышающим эффективность базисной тера-

пии. Доступные в настоящее время формы психотерапевтического вмешательства (КПТ и ее модификации, психоаналитические подходы, гипнотерапия, телесно-ориентированная терапия, медитативные практики и др.) позволяют обеспечить резистентных пациентов индивидуализированной помощью, в наибольшей степени соответствующей их нуждам.

Осведомленность врачей, специализирующихся на лечении ХСМБ, о существующих в настоящее время психотерапевтических методиках позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи и улучшить прогноз у значительного числа пациентов. В свою очередь, включение психотерапевтов различных направлений в мультидисциплинарную команду специалистов позволяет в полной мере корректировать психосоциальные факторы, играющие важную роль в хронификации СМБ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67:54. doi: 10.15690/vramn.v67i9.407 [Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: medico-biologic and sotsio-economic aspects. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67:54. doi: 10.15690/vramn.v67i9.407 (In Russ.)].
2. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390
3. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(36):1001-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2
4. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic non-specific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
5. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Apr;25(2):173-83. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.012
6. Яхно НН. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. ISBN 978-5-907504-41-7 [Yakhno NN. *Bol'. Prakticheskoye rukovodstvo* [Pain. Practical guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p. ISBN 978-5-907504-41-7 (In Russ.)].
7. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2016 Dec 15;18(12):20-30. doi: 10.1038/nrn.2016.162. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2017 Feb;18(2):158. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jan 20;18(2):113.
8. Miller TW, Kraus RF. An overview of chronic pain. *Hosp Community Psychiatry*. 1990 Apr;41(4):433-40. doi: 10.1176/ps.41.4.433
9. Жуслен Ш. Человек боли. Введение в клинический подход. Москва; 2020. 136 с. ISBN 978-5-86375-256-3 [Zhuslen Sh. *Chelovek boli. Vvedeniye v klinicheskiy podkhod* [Man of pain. Introduction to the clinical approach]. Moscow; 2020. 136 p. ISBN 978-5-86375-256-3 (In Russ.)].
10. Осипова ВВ. Психологические аспекты боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(1):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2010-62 [Osipova VV. Pain: psychological aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(1):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2010-62 (In Russ.)].
11. Парфенов ВА, Головачева ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с. ISBN 978-5-9704-4536-5 [Parfenov VA, Golovacheva VA. *Khronicheskaya bol' i ee lecheniye v nevrologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. ISBN 978-5-9704-4536-5 (In Russ.)].
12. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Backpain]. Moscow; 2010. 368 p. (In Russ.)].
13. Khera T, Rangasamy V. Cognition and Pain: A Review. *Front Psychol*. 2021 May 21;12:673962. doi: 10.3389/fpsyg.2021.673962
14. Pearce S. A review of cognitive-behavioural methods for the treatment of chronic pain. *J Psychosom Res*. 1983;27(5):431-40. doi: 10.1016/0022-3999(83)90082-x
15. Мелкумова КА. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(1):9-13. doi: 10.14412/2074-2711-2010-63 [Melkumova KA. Cognitive behavioral psychotherapy in the treatment of chronic pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(1):9-13. doi: 10.14412/2074-2711-2010-63 (In Russ.)].
16. Leung L. Pain Catastrophizing: An Updated Review. *Indian J Psychol Med*. 2012 Jul;34(3):204-17. doi: 10.4103/0253-7176.106012
17. Lopez-Martinez A, Ramirez-Maestre C, Serrano-Ibanez ER, et al. Intolerance of uncertainty moderates the relationship between catastrophizing, anxiety, and perceived pain in people with chronic nononcological pain. *Pain Med*. 2022 Feb 16;pnac030. doi: 10.1093/pm/pnac030. Epub ahead of print.
18. Edwards M, Tang N, Wright A, et al. Thinking about thinking about pain: A qualitative investigation of rumination in chronic pain. *Pain Manag*. 2011 Jul;1(4):311-23. doi: 10.2217/pmt.11.29
19. Knoerl R, Smith E, Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res*. 2016 May;38(5):596-628. doi: 10.1177/0193945915615869. Epub 2015 Nov 24.
20. Phelps CE, Navratilova E, Porreca F. Cognition in the Chronic Pain Experience: Preclinical Insights. *Trends Cogn Sci*. 2021 May;25(5):365-76. doi: 10.1016/j.tics.2021.01.001. Epub 2021 Jan 25.

21. Головачева ВА, Головачева АА, Фатева ТГ. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32 (In Russ.)].
22. Fordyce WE. Behavioural interventions in chronic pain. *J Psychosomat Res*. 1983;27(5):429-30. doi: 10.1016/0022-3999(83)90081-8
23. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD007407. doi: 10.1002/14651858.CD007407.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 12;8:CD007407.
24. Hughes L, Clark J, Colclough J, et al. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Clin J Pain*. 2017 Jun;33(6):552-68. doi: 10.1097/AJP.0000000000000425
25. Wetherell J, Petkus A, Alonso M, et al. Age moderates response to acceptance and commitment therapy vs. cognitive behavioral therapy for chronic pain. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Mar;31(3):302-8. doi: 10.1002/gps.4330. Epub 2015 Jul 28.
26. Barrett D, Brintz CE, Zaski AM, Edlund MJ. Dialectical Pain Management: Feasibility of a Hybrid Third-Wave Cognitive Behavioral Therapy Approach for Adults Receiving Opioids for Chronic Pain. *Pain Med*. 2021;22(5):1080-94. doi: 10.1093/pm/pnaa361
27. Norman-Nott N, Wilks CR, Hesam-Shariati N, et al. The No Worries Trial: Efficacy of Online Dialectical Behaviour Therapy Skills Training for Chronic Pain (iDBT-Pain) Using a Single Case Experimental Design. *J Pain*. 2022 Apr;23(4):558-76. doi: 10.1016/j.jpain.2021.10.003. Epub 2021 Oct 20.
28. National Guideline Centre (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); November 2016.
29. Tang YY, Holzel B, Posner M. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):213-25. doi: 10.1038/nrn3916. Epub 2015 Mar 18.
30. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017 Apr;51(2):199-213. doi: 10.1007/s12160-016-9844-2
31. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):493-505. doi: 10.7326/M16-2459. Epub 2017 Feb 14.
32. Taylor GJ. The challenge of chronic pain: a psychoanalytic approach. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry*. 2008;36(1):49-68. doi: 10.1521/jaap.2008.36.1.49
33. Engel GL. Psychogenic pain and pain-prone patient. *Am J Med*. 1959 Jun;26(6):899-918. doi: 10.1016/0002-9343(59)90212-8
34. Rubin JJ. Psychosomatic pain: New insights and management strategies. *South Med J*. 2005 Nov;98(11):1099-110; quiz 1111-2, 1138. doi: 10.1097/01.smj.0000191268.48828.3a
35. Davis DA, Luecken LJ, Zautra AJ. Are reports of childhood abuse related to the experience of chronic pain in adulthood? A meta-analytic review of the literature. *Clin J Pain*. 2005 Sep-Oct;21(5):398-405. doi: 10.1097/01.ajp.0000149795.08746.31
36. Söllner W, Schüssler G. Psychodynamische Therapieverfahren bei chronischen Schmerzkrankungen: Eine systematische Literaturübersicht / Psychodynamic therapy in chronic pain patients: A systematic review [Psychodynamic therapy in chronic pain patients: a systematic review]. *Z Psychosom Med Psychother*. 2001;47(2):115-39. doi: 10.13109/zptm.2001.47.2.115 (In Germ.).
37. Del Casale A, Ferracuti S, Rapinesi C, et al. Hypnosis and pain perception: An Activation Likelihood Estimation (ALE) meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Physiol Paris*. 2015 Dec;109(4-6):165-72. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.01.001. Epub 2016 Jan 8.
38. Thompson T, Terhune DB, Oram C, et al. The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Apr;99:298-310. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.013. Epub 2019 Feb 18.
39. Rousseaux F, Bicego A, Ledoux D, et al. Hypnosis Associated with 3D Immersive Virtual Reality Technology in the Management of Pain: A Review of the Literature. *J Pain Res*. 2020 May 21;13:1129-38. doi: 10.2147/JPR.S231737
40. Fukui T, Williams W, Tan G, Jensen MP. Combining hypnosis and biofeedback to enhance chronic pain management. *Australian J Clin Hypnother Hypnosis*. 2020;41(1):3-15. Available from: <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.619658110789151>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.02.2022/04.04.2022/07.04.2022

#### 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.

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

Истомина Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-6339-747X>

Цапко Д.С. <http://orcid.org/0000-0001-5399-7041>

Магомедов А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5786-5078>

Безруков В.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7367-1081>

Кочергина М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5011-539X>

Гамирова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>

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

# Комбинированная терапия болезни Альцгеймера

Захаров В.В., Локшина А.Б., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

*Болезнь Альцгеймера (БА) является самой частой причиной когнитивных нарушений и деменции. Представлен несистематический обзор литературы, в котором обсуждаются клинические признаки и современные критерии диагностики этого заболевания. Приведены классификации когнитивных нарушений, в том числе по выраженности, а также диагностические критерии различных стадий деменции. Освещены основные подходы к ведению пациентов с деменцией при БА по мере прогрессирования заболевания. Рассмотрены современные публикации, посвященные проблеме комбинированной терапии деменции при БА донепезилом и мемантином. Показано, что фиксированная комбинация данных препаратов в одной таблетке, принимаемой один раз в день, обеспечивает значительные преимущества по сравнению с монотерапией ингибитором ацетилхолинэстеразы, особенно у пациентов с дисфагией, плохой приверженностью лечению в анамнезе и ограниченным взаимодействием с лицами, осуществляющими уход.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; деменция; комбинированная терапия; мемантин; донепезил.

**Контакты:** Владимир Владимирович Захаров; [zakharovenator@gmail.com](mailto:zakharovenator@gmail.com)

**Для ссылки:** Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):74–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80

## Combined therapy for Alzheimer's disease

Zakharov V.V., Lokshina A.V., Vakhnina N.V.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

*Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of cognitive impairment and dementia. A non-systematic review of literature is presented, which discusses the clinical features and current criteria for diagnosis of this disease. The review presents classifications of cognitive impairments, including severity, as well as diagnostic criteria for various stages of dementia. The main approaches to the management of patients with dementia in AD as the disease progresses are highlighted. Modern publications dedicated to the problem of combined therapy of dementia in AD with donepezil and memantine are considered. The fixed combination of these drugs in a single tablet once daily regimen has been shown to provide significant benefits over acetylcholinesterase inhibitor monotherapy, especially in patients with dysphagia, poor adherence to treatment and limited interaction with caregivers.*

**Keywords:** Alzheimer's disease; cognitive impairment; dementia; combination therapy; memantine; donepezil.

**Contact:** Vladimir Vladimirovich Zakharov; [zakharovenator@gmail.com](mailto:zakharovenator@gmail.com)

**For reference:** Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80

Начиная со второй половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли людей пожилого и старческого возраста. Параллельно с этим увеличивается и число пациентов с когнитивными нарушениями (КН), так как пожилой возраст является самым сильным и независимым фактором риска нарушений высших мозговых (когнитивных) функций (КФ).

Современные достижения в области патофизиологии и нейрохимии нарушений КФ, а также новые данные нейрорфармакологии позволяют рассматривать КН как частично излечимое состояние. Если еще недавно лечение деменций было практически невозможным, то в последние десятилетия сделан огромный шаг вперед в разработке методов диагностики, изучении патогенеза и создании новых лекар-

ственных средств для лечения КН. Можно сказать, что терапия КН, как и других нервно-психических расстройств, вошла в повседневную клиническую реальность [1–10].

Важно отметить, что деменция, за редким исключением, является результатом достаточно долго протекавшего патологического процесса. Острое и подострое развитие деменции возможно при черепно-мозговой травме, энцефалитах, инсультах, острых интоксикациях. В остальных случаях, в том числе при болезни Альцгеймера (БА), деменции предшествуют менее тяжелые КН: субъективные, легкие и умеренные, – которые не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [1, 2, 6, 8].

Согласно последним международным рекомендациям (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания – Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Diseases, Fifth Edition, DSM-V), вместо привычного термина «деменция» используется термин «большое (англ. major) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения КФ выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от «умеренного (англ. mild) нейрокогнитивного расстройства», при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Эти термины применимы к большинству заболеваний головного мозга с клиническими проявлениями КН, в том числе при сосудистых КН и БА.

Американской психиатрической ассоциацией предлагаются следующие диагностические критерии большого нейрокогнитивного расстройства [9, 10]:

1. Значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких КФ (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:
  - жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;
  - нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки.
2. КН лишают пациента независимости в повседневной деятельности (как минимум в сложных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств).
3. КН не обусловлены делирием.
4. КН не связаны с другими психическими расстройствами, например с депрессией или шизофренией.

Однако термин «деменция» по-прежнему правомочен и активно используется в клинической практике и в исследовательских целях. Существует около ста различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией. Однако безусловными лидерами в этом списке являются: БА, цереброваскулярные заболевания, так называемая «смешанная» деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными расстройствами), а также деменция с тельцами Леви [1–4, 11]. Около 13% людей старше 65 лет в развитых странах страдают БА. Она является пятой по частоте встречаемости причиной смерти у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласно мировым тенденциям, в ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа пациентов с БА в 3–4 раза, в 2050 г. их численность составит 114 млн человек. Стоит отметить гиподиагностику БА в нашей стране, что приводит к несвоевременному и неадекватному лечению пациентов [1–4].

Клиническая картина БА характеризуется прогрессирующим снижением памяти и других КФ, которые со временем приводят к трудностям в повседневной жизни и постепенной утрате независимости и самостоятельности. Кроме КН, при БА отмечаются и некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) — эмоциональные, поведенческие нарушения, а также психотические симптомы. ННПР негативно влияют на качество жизни не только пациентов, но и их родственников и ухаживающих лиц и часто воспринимаются как более обременительные, чем когнитивные проявления болезни [5–7, 11, 12]. ННПР выявляют-

ся на всех стадиях БА, однако наиболее выражены они на стадии умеренной деменции. При тяжелой деменции их распространенность и выраженность снижаются вследствие грубой редукции психической активности в целом [13–16].

В настоящее время международные эксперты активно призывают к максимально ранней диагностике БА, в том числе на додементных стадиях этого заболевания. Как уже указывалось выше, в классификации DSM-V присутствует как выраженное (большое), так и легкое (умеренное) КН, связанное с БА [9, 10]. В 2010 г. группой европейских ученых были предложены альтернативные диагностические критерии (IWG-Dubois New Lexicon Criteria), согласно которым отдельно выделяется «продромальная БА», также называемая «преддементной стадией БА». Специфическим признаком данного заболевания являются специфические нарушения эпизодической памяти по гиппокампальному типу в сочетании с выявлением биомаркеров в цереброспинальной жидкости и/или характерных нейровизуализационных изменений. Нарушения памяти характеризуются дефицитом отсроченного воспроизведения и неэффективностью семантических подсказок при воспроизведении [10, 17].

Критерием, разделяющим умеренные КН и деменцию, является развитие у пациента зависимости от ухаживающих лиц в повседневной деятельности. Степень этой зависимости может быть различной.

При *легкой деменции* нарушены наиболее сложные виды деятельности, такие как работа, социальная активность, увлечения и хобби. В пределах своего собственного дома пациент остается вполне адаптированным, самообслуживание не страдает. Такие пациенты редко нуждаются в помощи и могут быть предоставлены сами себе большую часть дня. Необходимость в помощи возникает лишь при долгосрочном планировании, осуществлении покупок и финансовых операций, на работе и при социальной активности.

*Умеренная деменция* характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома. Нарушается пользование бытовой техникой: кухонной плитой, телевизором, телефоном, дверным замком и др. Самообслуживание обычно не нарушается, однако больные часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, например при выборе одежды или личной гигиене. Поэтому пациенты могут быть предоставлены сами себе лишь на непродолжительное время.

О *тяжелой деменции* говорит формирование постоянной зависимости от посторонней помощи. Пациенты не могут обслужить себя, самостоятельно одеваться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [1, 2, 10, 17].

Разделение КН на легкие и выраженные, а деменции — на легкую, умеренную и тяжелую имеет конкретный практический смысл, так как тактика ведения пациента в значительной степени зависит от стадии заболевания.

#### Принципы лечения болезни Альцгеймера

Терапия умеренных КН и деменции преследует две основные цели: профилактику прогрессирования нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся расстройств с целью повышения качества жизни пациентов. Лечение пациентов с КН должно быть по возможности направлено на этиопатогенетические механизмы заболеваний, лежащих в их основе.

В последние годы идет активная разработка и проводятся многочисленные клинические исследования препаратов, действие которых направлено на профилактику развития и прогрессирования БА (так называемая терапия, модифицирующая болезнь). Однако в отношении большинства препаратов этой группы клинические исследования еще не завершены. Изучаются различные подходы к лечению и молекулы, которые могут воздействовать на течение БА, включая  $\beta$ -амилоид и  $\tau$ -протеин. В настоящее время Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрен адуканумаб – моноклональное антитело, действие которого направлено на предотвращение агрегации  $\beta$ -амилоида, играющей существенную роль в патогенезе БА. Однако данное лечение пока, к сожалению, является чрезвычайно дорогостоящим и, согласно последним публикациям, применяется исключительно на доклинической и ранней стадиях БА (субъективные КН, умеренные КН и легкая деменция); оно не показано пациентам с умеренной или выраженной деменцией или пациентам, у которых диагноз БА не подтвержден повышением содержания в головном мозге  $\beta$ -амилоида. Кроме того, по последним данным, адуканумаб замедляет прогрессирование, но не излечивает БА. Так как процедура регистрации препарата была ускоренной, дополнительные исследования препарата продолжаются и будут проходить еще не менее 4 лет. В конце 2021 г. FDA присвоило статус «Прорыв в терапии» препарату гантенерумаб – антиамилоидному антителу для подкожного введения, способному связываться с агрегированными формами  $\beta$ -амилоида. Имеющиеся данные указывают, что его применение способствует значительному уменьшению содержания в головном мозге амилоидных бляшек у пациентов со спорадической формой БА в открытых расширенных исследованиях SCarletRoAD и Marguerite RoAD и у пациентов с наследуемой по доминантному типу формой БА в исследовании DIAN-TU-001. В настоящее время продолжаются два текущих параллельных международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследования препарата гантенерумаб III фазы (GRADUATE 1 и 2) среди более чем 2000 участников на протяжении свыше двух лет. Ожидается, что эти исследования будут завершены во второй половине 2022 г. Также в 2022 г. заканчивается исследование III фазы препарата кренезумаб [18, 19].

Терапия КН и ННПР при БА включает в себя как немедикаментозные, так и лекарственные методы. При этом, к сожалению, пациенты с БА крайне редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, в то время как данный метод воздействия представляется чрезвычайно важным и во многих международных рекомендациях рассматривается в качестве лечения первой линии [3, 12, 20]. Изменение поведения пациента, его настроения, возбуждение и агрессия зачастую бывают спровоцированы внешними факторами: некорректным общением с больным, проявлением интеркуррентных заболеваний либо другими потенциально устранимыми причинами, на которые важно и нужно воздействовать. Так, шумное помещение, громкая музыка, яркие краски в окружающей обстановке могут спровоцировать возбуждение и агрессию пациента. Большое значение имеют социальная поддержка и обучение родственников и лиц, ухаживающих за пациентом с БА, что позволяет наладить оптимальные взаимоотношения между

ними; также рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи, способствовать общению с окружающими. Ведущими направлениями в ведении пациентов с КН и ННПР при БА являются когнитивный тренинг, когнитивная стимуляция и когнитивная реабилитация. При этом могут применяться методы влияния на утраченные или сниженные КФ посредством воздействия на более сохраненные функции (например, запоминание слов при помощи зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с мелкой моторикой рук для улучшения памяти и речи). Расширенное нейропсихологическое исследование позволит выявить относительно сохраненные КФ и в дальнейшем опираться на них при работе с пациентом [3, 12].

Серьезной ошибкой в ведении пациентов с БА и ННПР является чрезмерное назначение им антипсихотиков и седативных средств, нередко, к сожалению, до или даже вместо базисной симптоматической терапии деменции, что сопровождается большим риском нежелательных явлений. Длительное наблюдение за пациентами с БА, принимающими антипсихотические препараты, выявляет у них повышенный риск развития смертельного исхода, экстрапирамидных нарушений (включая злокачественный нейролептический синдром), кардиоваскулярных нарушений (инфарктов и инсультов), удлинение интервала  $Q-T$  на ЭКГ, усугубление постуральных нарушений с частыми падениями, а также выраженный седативный эффект, что нарушает мобильность пациента, затрудняет уход за ним и приводит к еще большему снижению повседневной активности и быстрому прогрессированию КН. Важно отметить, что, несмотря на исходно заявленный более благоприятный профиль безопасности атипичных нейролептиков, риск сердечно-сосудистых осложнений у них оказался даже выше, чем при применении типичных антипсихотиков. Поэтому данные препараты должны назначаться короткими курсами, в минимально эффективных дозах и исключительно в дополнение к базисной противодементной терапии, но ни в коем случае не в качестве монотерапии КН и ННПР при деменции [3, 12].

В патогенезе КН как нейродегенеративной, так и сосудистой природы важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора – глутамата. Избыточная активация глутаматных рецепторов неизбежно приводит к истощению энергетических ресурсов нейрона, результатом чего становится нестабильность мембранного потенциала и гибель клетки. Уменьшения активности глутаматергической системы можно добиться путем повышения порога возбудимости постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Однако блокада глутаматных NMDA-рецепторов должна быть обратимой, поскольку нормальная передача возбуждения через глутаматергический синапс играет важную роль в обеспечении процессов памяти и внимания.

Мемантин представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Благодаря своему механизму действия мемантин оказывает как нейропротективный, так и положительный симптоматический эффект. Нейропротективные свойства, т. е. способность данного препарата предупреждать гибель нейронов, была продемонстрирована на многочисленных экспери-

ментальных моделях БА. Было показано, что он способен защищать ацетилхолинергические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием  $\beta$ -амилоида. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного  $\tau$ -протеина в цереброспинальной жидкости, что может свидетельствовать о замедлении темпов прогрессирования нейродегенеративного процесса. Многочисленные международные двойные слепые рандомизированные исследования свидетельствуют, что терапия мемантином приводит к достоверному улучшению КФ у пациентов с БА различной степени выраженности, повышает степень самостоятельности в повседневной жизни, уменьшает нагрузку на ухаживающих лиц, снижает выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств [2, 11, 12, 21–23]. Показанием к применению мемантина на сегодняшний день в первую очередь является умеренная и тяжелая деменция, связанная с БА, хотя в литературе есть указания на эффективность данного препарата на стадии легкой деменции и даже преддементных КН [1–4, 11, 12, 21–23]. При монотерапии препарат назначается по схеме с постепенным повышением дозы в течение 4 нед с 5 до 20 мг/сут.

Другим фармакологическим классом лекарственных препаратов с доказанной эффективностью при БА являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Применение ацетилхолинергических препаратов в лечении деменций обусловлено ведущей ролью ацетилхолинергической медиации в познавательной деятельности, и прежде всего – в процессах фокусировки произвольного внимания и запоминания новой информации. При наиболее распространенных заболеваниях с клинической картиной КН важная роль отводится гибели ацетилхолинергических нейронов и снижению содержания ацетилхолина в гиппокампе и новой коре. Относительно ранним событием патогенеза БА является поражение ядра Мейнерта и безмянного вещества. Данные образования являются началом восходящих ацетилхолинергических путей в различные отделы головного мозга. Снижение содержания ацетилхолина и уменьшение плотности рецепторов к ацетилхолину выявляются при БА в гиппокампе, височной, теменной, лобной и орбитофронтальной коре. При этом имеется прямое соответствие между тяжестью деменции и выраженностью ацетилхолинергического дефицита [1–4, 6, 7, 10–12].

Имеются достаточно веские основания считать, что основные симптомы деменции (когнитивные и некогнитивные) обусловлены именно ацетилхолинергической недостаточностью. К таким симптомам относятся [1–4, 6, 11, 12, 24, 25]:

- нарушение внимания, недостаточность запоминания новой информации;
- бред (персекуторные идеи, патологическая ревность, бредовые нарушения идентификации);
- иллюзии и истинные галлюцинации, прежде всего зрительные;
- сонливость днем и психомоторное возбуждение ночью (синдром «заходящего солнца»);
- острая спутанность сознания (делирий);
- неадекватное двигательное поведение (хождение из угла в угол, перекаладывание вещей с места на место, бродяжничество).

Ингибиторы АХЭ центрального действия, блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, способствуют усилению ацетилхолинергической нейротрансмиссии в головном мозге. При применении препаратов данной группы после достижения терапевтической дозы положительный эффект отмечается приблизительно у 50–70% пациентов. Усиление ацетилхолинергической нейротрансмиссии на фоне применения ингибиторов АХЭ способствует регрессу выраженности КН, приводит к заметному улучшению памяти, внимания и других КФ, нормализации поведения, регрессу психотических расстройств, уменьшению расстройств цикла «сон–бодрствование». Кроме того, отмечается повышение способности пациентов к самообслуживанию и к другой повседневной деятельности, снижение нагрузки на ухаживающих лиц [1–4, 6, 11, 12, 25].

В настоящее время для лечения пациентов с КН успешно применяются три ингибитора АХЭ [1–4, 6, 10–12, 24–28]:

- *Донепезил* – селективный ингибитор АХЭ. Пр продемонстрирован положительный эффект данного препарата при БА, сосудистой и смешанной деменции, в том числе на стадии тяжелой деменции. Донепезил реже по сравнению с другими препаратами вызывает диспепсические побочные эффекты, поэтому часто клиницисты начинают терапию БА именно с назначения донепезила. Препарат используется в дозе 5–10 мг/сут один раз в день.
- *Ривастигмин* – ингибитор АХЭ и бутирилхолинэстеразы. Показана эффективность данного препарата при БА, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона с деменцией. Препарат применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приема или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5–13,3 мг/сут).
- *Галантамин* – ингибитор АХЭ и агонист постсинаптических никотиновых рецепторов. Эффективность препарата доказана при БА, сосудистой и смешанной деменции. Препарат используется в дозе 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приема (обычная лекарственная форма).

Как правило, улучшение, достигнутое в начале терапии, сохраняется в среднем в течение 12–24 мес. Затем возможно нарастание выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств в силу естественного прогрессирования заболевания. Поэтому необходимо динамическое наблюдение за пациентом на фоне терапии и проведение нейропсихологического исследования с целью контроля эффективности лечения каждые 3–6 мес. Если наблюдается улучшение или стабилизация состояния, изменения схемы лечения не требуется. При появлении, несмотря на проводимую терапию, признаков прогрессирования заболевания следует провести коррекцию лечения: повысить дозу лекарства, заменить один ингибитор АХЭ на другой либо перейти на комбинированную терапию ингибитором АХЭ в сочетании с мемантином.

Особый практический интерес вызывает использование комбинации ингибитора АХЭ и мемантина. Как уже говорилось выше, указанные лекарственные препараты воздействуют на различные аспекты патогенеза КН, поэтому они гармонично дополняют друг друга, не образуя лекарст-

венного взаимодействия. Преимущество комбинированной терапии над монотерапией было убедительно продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях и в повседневной клинической практике. Так, в метаанализе J. Guo и соавт. [27] были обобщены результаты 54 плацебоконтролируемых исследований комбинации донепезила и мемантина. Было показано, что комбинированная терапия имеет несомненные преимущества по сравнению с монотерапией донепезилом в отношении как КФ, так и эмоционально-поведенческих симптомов БА, а также показателей функциональной самостоятельности пациентов. Данное преимущество особенно наглядно было продемонстрировано на стадиях умеренной и тяжелой деменции, в то время как при легкой деменции монотерапия и комбинированная терапия оказывали сопоставимый эффект. Авторы цитируемого метаанализа делают вывод о том, что комбинированная терапия является более эффективной и экономичной на продвинутых стадиях БА и способствует замедлению прогрессирования этого заболевания. Поэтому в клинической практике при переходе на стадию умеренной деменции целесообразно продолжать ранее начатую ацетилхолинэргическую терапию и дополнительно присоединять мемантин.

Целесообразность комбинации донепезила и мемантина при лечении умеренной и тяжелой деменции, связанной с БА, поставила перед клиницистами и фармакологами вопрос о создании фиксированной комбинации этих двух лекарственных препаратов. Известно, что использование фиксированных комбинаций всегда повышает приверженность пациентов терапии, что исключительно важно, когда терапия проводится в течение многих месяцев и лет. В декабре 2014 г. FDA одобрило использование фиксированной комбинации мемантина и донепезила для пациентов с БА и деменцией умеренной и тяжелой степени. Считается, что переход на фиксированную комбинацию оправдан у пациентов, ранее принимавших донепезила гидрохлорид в дозе 10 мг, которые, несмотря на терапию, перешли на стадию умеренной деменции. Применение одного комбинированного препарата вместо как минимум двух таблеток значительно повышает приверженность пациентов и ухаживающих за ними лиц лечению и повышает эффективность базисной терапии деменции. В обзоре W.J. Deardorff и G.T. Grossberg [24] приведены результаты основных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований фиксированной комбинации донепезила и мемантина у пациентов с БА, находящихся на стадии умеренной и тяжелой деменции. Показано значимое превосходство данной терапии над монотерапией донепезилом.

Ранее в статье R. Voipally и соавт. [26] продемонстрированы результаты двух рандомизированных открытых перекрестных исследований I фазы комбинированного препарата на здоровых людях в возрасте от 18 до 45 лет. Они продемонстрировали, что капсула с фиксированной комбинацией была биоэквивалентна совместно вводимым мемантину и донепезилу. Существенного влияния приема пищи на биодоступность компонентов не наблюдалось. Клинически значимых различий во времени достижения максимальной концентрации в плазме или профилях безопасности также не было.

В обзоре A. Calhoun и соавт. [28] показано, что применение комбинированной терапии мемантином и донепези-

лом улучшает соблюдение режима лечения и снижает нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что применение фиксированной комбинации мемантина и донепезила в одной капсуле обеспечивает значительные преимущества в нескольких областях по сравнению с монотерапией ингибитором АХЭ.

С недавнего времени в аптеках России стала доступна первая фиксированная комбинация донепезила и мемантина — Миореол. Препарат будет представлен в нескольких дозах — 10/5 мг, 10/10 мг, 10/15 мг и 10/20 мг для донепезила и мемантина соответственно. Такое распределение доз позволит провести титрацию Миореола по мемантину при переводе пациента с предшествующей терапии донепезилом в полной дозе 10 мг.

Для препарата Миореол было проведено сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности в сравнении с совместным применением монопрепаратов, содержащих донепезил и мемантин [29]. Это было открытое рандомизированное перекрестное сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности фиксированной комбинации Миореол и совместного применения препаратов Яснал и Акатинол мемантин. Целями исследования являлись: 1) сравнение скорости и степени абсорбции ( $AUC_{0-72}$ ,  $C_{max}$ ) действующих веществ фиксированной комбинации Миореол и совместного применения препаратов Яснал и Акатинол мемантин и оценка их биоэквивалентности; 2) оценка безопасности фиксированной комбинации Миореол. В группу Миореола было включено 33 добровольца, в группу сравнения — 36 добровольцев. Результаты исследования показали, что изучаемые препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальных концентраций как донепезила, так и мемантина. Препарат Миореол продемонстрировал биоэквивалентность комбинации препаратов Яснал и Акатинол мемантин.

Большинство побочных эффектов, вероятно, были связаны с фармакологическим эффектом донепезила (слюноотделение, рвота, тошнота, диарея, боль в верхней части живота, парестезия) и/или с комбинированным действием мемантина на центральную нервную систему (головная боль, головокружение, аффективная лабильность, беспокойство).

Эти реакции, вероятно, были связаны с тем, что в исследовании использовались терапевтические дозы (для донепезила — 10 мг, для мемантина — 20 мг), без периода титрования, используемого в реальной клинической практике.

Количество и качество побочных эффектов сопоставимы между исследуемыми группами. Все нежелательные явления были легкими.

Таким образом, появление новой фиксированной комбинации донепезила и мемантина — препарата Миореол для лечения пациентов с умеренной и тяжелой степенью БА может позволить уже в ближайшее время повысить эффективность терапии пациентов с БА в России не только за счет более удобной и комплаентной лекарственной формы, что может повлиять на приверженность пациента и ухаживающего за ним, но и благодаря уже ранее описанным преимуществам фиксированной комбинации в отношении ее эффективности в сравнении с монотерапией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с.  
[Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf) (дата обращения 24.02.2021).  
[Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demencii. Rukovodstvo dlya vrachej* [Dementia. Guidance for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf) (accessed 30.05.2020) (In Russ.)].
3. 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. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
4. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr;12(4):459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001
5. Germain S, Adam S, Olivier C, et al. Does cognitive impairment influence burden in caregivers of patients with Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):105-14. doi: 10.3233/JAD-2009-1016
6. Eikelboom WS, van den Berg E, Singleton EH, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum: Cross-sectional and Longitudinal Associations. *Neurology*. 2021 Sep 28;97(13):e1276-e1287. doi: 10.1212/WNL.0000000000012598. Epub 2021 Aug 19.
7. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:264-71. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.069. Epub 2015 Oct 24.
8. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41  
[Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition (DSM-V). London; 2013. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
10. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-83, 432-48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
11. 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. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35 (In Russ.)].
12. 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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;5:263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
14. 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.
15. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
16. 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.
17. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118-27. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4. Epub 2010 Oct 9.
18. Chiong W, Tolchin BD, Bonnie RJ, et al; on behalf of the Ethics, Law, and Humanities Committee (a joint committee of the AAN, ANA, and CNS). Decisions With Patients and Families Regarding Aducanumab in Alzheimer Disease, With Recommendations for Consent: AAN Position Statement. *Neurology*. 2022;98(4):154-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000013053
19. Decourt B, Boumelhem F, Pope ED 3rd, et al. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 10;21(8):39. doi: 10.1007/s11910-021-01125-y
20. 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;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289
21. 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
22. 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.
23. 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.
24. Deardorff WJ, Grossberg GT. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Oct 3;10:3267-79. doi: 10.2147/DDDT.S86463. eCollection 2016.
25. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and -specific lesion patterns. *Mol Neurodegener*. 2021 Jun 7;16(1):38. doi: 10.1186/s13024-021-00456-1
26. Boinpally R, Chen L, Zukin SR, et al. A novel once-daily fixed-dose combination of memantine extended release and donepezil for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: two phase I studies in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2015 Jul;35(7):427-35. doi: 10.1007/s40261-015-0296-4

27. Guo J, Wang Z, Liu R, et al. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav.* 2020 Nov;10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831. Epub 2020 Sep 10.

28. Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg GT. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert*

*Opin Pharmacother.* 2018 Oct;19(15):1711-7. doi: 10.1080/14656566.2018.1519022. Epub 2018 Sep 23.

29. Смолярчук ЕА, Лейкин ЗН. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности комбинированного лекарственного препарата Миореол® и совместного применения монопрепаратов, содержащих

донепезил и мемантин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(4) (в печати).

[Smolyarchuk EA, Leykin ZN. Comparative clinical study of the pharmacokinetics and bioequivalence of the combined drug Mioreol® and the combined use of monopreparations containing donepezil and memantine. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(4) (in press) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
13.04.2022/15.05.2022/17.05.2022

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией «Новамедика» 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 Novamedica. 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.

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>  
Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>  
Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

# Возможности антитромбоцитарной терапии при некардиоэмболическом ишемическом инсульте

Максимова М.Ю., Айрапетова А.С.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Большинство пациентов выживают после первого некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), однако у значительной части из них в течение первого года происходит повторный инсульт. Основными направлениями профилактики повторного ИИ являются проведение гипотензивной и гиполипидемической терапии, контроль уровня глюкозы у больных сахарным диабетом и отказ от курения. В клинических руководствах рекомендуется применение у пациентов с некардиоэмболическим ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) антитромбоцитарной терапии. Назначение тромбоцитарных антиагрегантов пациентам, перенесшим ТИА или инсульт, снижает у них риск развития повторного инсульта на 23% и суммарный риск сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) на 17% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009). Было показано, что для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ эффективны ацетилсалициловая кислота (АСК), комбинированное использование клопидогрела и АСК, сочетание АСК с дипиридамолом замедленного высвобождения. Интенсивная антитромбоцитарная терапия уменьшает риск развития повторного инсульта, однако при этом увеличивается частота кровотечений.

**Ключевые слова:** антитромбоцитарная терапия; некардиоэмболический инсульт; вторичная профилактика ишемического инсульта.

**Контакты:** Марина Юрьевна Максимова; [ncnmaximova@mail.ru](mailto:ncnmaximova@mail.ru)

**Для ссылки:** Максимова МЮ, Айрапетова АС. Возможности антитромбоцитарной терапии при некардиоэмболическом ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):81–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86

## Possibilities of antiplatelet therapy in non-cardioembolic ischemic stroke

Maksimova M. Yu., Airapetova A. S.

Research Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia

Most patients survive their first non-cardioembolic ischemic stroke (IS), but a significant proportion of them experience a second stroke within the first year. The main directions for the prevention of recurrent IS are antihypertensive and lipid-lowering therapy, control of glucose levels in patients with diabetes mellitus, and smoking cessation. Clinical guidelines recommend the use of antiplatelet therapy in patients with noncardioembolic IS or transient ischemic attack (TIA). The administration of antiplatelet agents to patients who have had a TIA or stroke reduces their risk of recurrent stroke by 23% and the overall risk of vascular events (myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular disease) by 17% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009). Acetylsalicylic acid (ASA), the combined use of clopidogrel and ASA, and the combination of ASA with sustained release dipyridamole have been shown to be effective for secondary prevention of non-cardioembolic IS. Intensive antiplatelet therapy reduces the risk of recurrent stroke, but increases the frequency of bleeding.

**Keywords:** antiplatelet therapy; non-cardioembolic stroke; secondary prevention of ischemic stroke.

**Contact:** Marina Yurievna Maksimova; [ncnmaximova@mail.ru](mailto:ncnmaximova@mail.ru)

**For reference:** Maksimova MYu, Airapetova AS. Possibilities of antiplatelet therapy in non-cardioembolic ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):81–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86

Острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) представляют собой актуальную медицинскую проблему, что связано с их высокой распространенностью и тяжелыми осложнениями. Бремя ишемического инсульта (ИИ) обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой первичной инвалидности и смертности, а также значительными затратами системы здравоохранения на реабилитацию пациентов и лечение осложнений. ИИ преобладает по частоте в числе всех случаев острых НМК и признан приоритетной проблемой глобального здравоохранения [1]. Риск развития повтор-

ного инсульта в течение 5 лет после впервые перенесенного НМК достигает 10–15% [2] и в значительной степени повышает вероятность тяжелой инвалидизации и смерти. В связи с этим поиск эффективных терапевтических стратегий вторичной профилактики ИИ является одной из приоритетных задач современной ангионеврологии.

Антиагрегантная терапия представляет собой одно из важнейших направлений вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ наряду с антигипертензивной, гиполипидемической и гипогликемической терапи-

ей при наличии соответствующих факторов риска [3, 4]. Применение антиагрегантов связано с универсальностью механизма активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза при всех патогенетических подтипах ишемических НМК. Тромбоциты в настоящее время рассматриваются как клетки, активно синтезирующие различные гуморальные факторы, воспалительные медиаторы, причем сам процесс воспаления может способствовать локальному тромбозу, который, в свою очередь, усугубляет воспаление [5, 6].

Проведение антиагрегантной терапии у пациентов, перенесших ИИ или ТИА некардиоэмболической этиологии, должно быть длительным. Наиболее изученными для профилактики некардиоэмболического ИИ являются препараты пяти групп: ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамол (ДП), тиклопидин, клопидогрел, тикагрелор [3, 4].

**Ацетилсалициловая кислота** синтезирована Ч.Ф. Герхардтом в 1853 г. В 1897 г. в лабораториях Вауер в Вуппертале впервые получены образцы АСК для медицинского применения. Первые сообщения о применении АСК для профилактики и лечения ишемической болезни сердца появились в 1953 г. Период полувыведения АСК составляет 15–20 мин, максимальная концентрация в плазме крови создается через 15–25 мин. АСК блокирует фермент циклооксигеназу-1 тромбоцитов, что снижает в них синтез проагрегантного фактора – тромбоксана  $A_2$ . Блокада циклооксигеназы является необратимой и сохраняется на все время циркуляции в крови тромбоцитов, подвергшихся воздействию АСК (7–10 дней). Малые дозы АСК ( $\leq 100$  мг/сут) почти не уменьшают продукцию простаглицина, существенно подавляя при этом образование тромбоксана  $A_2$ . АСК также увеличивает фибринолиз, снижает синтез некоторых факторов свертывания крови [7]. Препарат начинает действовать уже в первые 10–15 мин после приема. При всасывании АСК частично метаболизируется с образованием салициловой кислоты, являющейся более слабым антиагрегантом с периодом полувыведения 2–3 ч.

Эффективность и безопасность назначения АСК в первые 48 ч ИИ показана в исследованиях IST (International Stroke Trial, 1997) [8] и CAST (Chinese Acute Stroke Trial, 1997) [9].

В метаанализе Antithrombotic Trialists' Collaboration (2009) было установлено, что назначение АСК пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 19%, ИИ – на 22%, смертность от сердечно-сосудистых причин – на 9% [10].

Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК у больных с цереброваскулярной патологией получен в НИИ неврологии АМН СССР (ныне – ФГБНУ «Научный центр неврологии»). Было показано быстрое и стойкое устранение высокой агрегации тромбоцитов вследствие существенного (в 3 раза) снижения изначальной концентрации тромбоксана  $A_2$  [7].

Для предотвращения повторных острых НМК у больных с ТИА и некардиоэмболическим инсультом АСК принимается 1 раз в день утром до еды (прием пищи замедляет всасывание препарата) в дозе от 75 до 325 мг постоянно. Возможны побочные действия – обострение язвенной бо-

лезни желудка и двенадцатиперстной кишки, диспептические явления. Их частота значительно уменьшается при применении малых доз АСК.

Лечение АСК может рассматриваться в качестве стандарта антитромботической терапии при ИИ. В то же время назначение этого препарата, блокирующего лишь один из путей активации тромбоцитов, не может решить все проблемы, связанные с профилактической антиагрегантной терапией, что потребовало разработки препаратов с другим механизмом действия [5].

**Тиклопидин.** Период полувыведения составляет при разовом приеме 12 ч, а при регулярном применении он может достигать 4–5 дней. Максимальная концентрация в плазме создается на 2–3-й неделе после начала лечения. Относится к блокаторам аденозиндифосфатных рецепторов – селективно и необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокирует их активацию, а тем самым и агрегацию. Возможно снижение активности тромбоцитов через обратимое блокирование фосфолипазы С. Препарат не влияет на синтез простаглицина сосудистой стенкой. Снижает вязкость крови, удлиняет время кровотечения, способствует уменьшению уровня фибриногена. Назначается по 0,25 г 2 раза в день.

В исследованиях CATS (The Canadian American Ticlopidine Study) и TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) показано преимущество тиклопидина перед АСК во вторичной профилактике ИИ. Однако отмечены возможные побочные действия – нейтропения, тромбоцитопения, кровотечения в связи с пептической язвой, диарея, ограничивающие применение тиклопидина в клинической практике [11].

**Клопидогрел** по механизму действия близок к тиклопидину, но имеет меньше побочных явлений. Относится к пролекарствам – его метаболит обладает активностью только после биотрансформации в печени. Антиагрегационное действие начинается уже через 2 ч после приема препарата, становится стабильным через 3–7 дней и сохраняется в течение 1 нед после прекращения лечения. Препарат применяется по 0,075 г 1 раз в день независимо от приема пищи. Возможны побочные действия – диспептические явления, обострение язвенной болезни, кожные высыпания.

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in patients at Risk of Ischaemic Events) [12] клопидогрел сравнивали с АСК у больных с инсультом, ИМ в анамнезе или атеросклерозом периферических артерий. На фоне терапии клопидогрелом риск развития ИИ, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин уменьшался на 8,7%.

Комбинация АСК с клопидогрелом изучалась в исследованиях MATCH (The Management of AtheroThrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) [13], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) [14] и CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) [15]. Результаты исследования MATCH, опубликованные в 2004 г., показали, что сочетание АСК (75 мг/сут) с клопидогрелом (75 мг/сут) не уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний, но сопровождается повышением риска кровотечений [13]. В исследовании CHARISMA не обнаружено

преимуществ применения комбинации клопидогрела (75 мг/сут) для профилактики инсульта, ИМ и летальности по сравнению с монотерапией АСК (325 мг/сут) [14]. В исследовании CHANCE показано, что сочетание АСК с клопидогрелом является допустимым вариантом антиагрегантной терапии, назначенной в первые 24 ч и продолжающейся в течение 21 сут, у больных с малым некардиоэмболическим инсультом ( $\leq 3$  баллов по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США; National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) или ТИА. Риск развития повторного инсульта через 3 мес снижается на 32%, однако длительная комбинированная антиагрегантная терапия ( $>90$  сут) связана с высокой частотой кровотечений [15].

**Тикагрелор** – прямой ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. Результаты исследования SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) [16] показали, что тикагрелол (90 мг 2 раза в день), назначенный в первые 24 ч с момента неинвалидирующего ИИ/ТИА ( $\leq 5$  баллов по NIHSS), оказался сопоставим с АСК (100 мг в день) по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 90 дней), а также по частоте кровотечений.

В исследовании THALES (The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death trial) изучались эффективность и безопасность антиагрегантной терапии тикагрелором (90 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК (75–100 мг/сут) по сравнению с монотерапией АСК (75–100 мг/сут). Сочетание тикагрелора с АСК снижает риск развития повторного инсульта на 21% по сравнению с АСК, но значительно увеличивает частоту тяжелых кровотечений [17].

**Дипиридамол.** Возможность применения ДП с целью повышения эффективности вторичной профилактики ИИ изучалась в течение десятилетий и остается актуальным вопросом в настоящее время.

ДП имеет несколько механизмов действия, за счет которых он обладает не только антиагрегантной, но также вазодилатирующей, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью.

ДП увеличивает внеклеточное содержание аденозина [18, 19] вследствие подавления его захвата эритроцитами [20, 21]. Повышение концентрации аденозина в плазме крови приводит к активации аденилатциклазы тромбоцитов и повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что ингибирует активацию тромбоцитов. Другим механизмом антиагрегантного действия ДП, связанным с повышением внутриклеточной концентрации цАМФ и обратимым подавлением агрегации тромбоцитов, является ингибирование активности фосфодиэстеразы тромбоцитов – фермента, преобразующего цАМФ в его нециклическую форму. Аналогично, за счет ингибирующего влияния ДП на фосфодиэстеразу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) происходит увеличение концентрации цГМФ в тромбоцитах [22]. Накопление цАМФ и цГМФ в тромбоцитах снижает внутриклеточное содержание свободных ионов кальция, что тормозит полимеризацию сократительных белков, необходимых для транспорта рецепторосом к мемб-

ране и формирования на поверхности тромбоцитов рецепторов активации IIb/IIIa [23]. В работе J.A. Kim и соавт. [24] было показано, что ДП усиливает высвобождение тканевого активатора плазминогена в капиллярах головного мозга, тем самым оказывая профибринолитическое действие.

Вазодилатирующий эффект ДП обусловлен его опосредованным воздействием на гладкую мускулатуру сосудистой стенки. За счет повышения внутриклеточного уровня цАМФ ДП стимулирует продукцию простаглицина [25], являющегося не только мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, но и вазодилататором. Повышение концентрации цАМФ по механизму обратной связи приводит к подавлению активности Ca<sup>2+</sup>-кальмодулинзависимой фосфодиэстеразы и потенцирует образование Ca-кальмодулинового комплекса, который в эндотелиоцитах сосудистой стенки способствует активации эндотелиальной NO-синтазы и повышению продукции оксида азота [26]. Проникновение оксида азота в гладкомышечные клетки сосудистой стенки обеспечивает активацию гуанилатциклазы, повышение концентрации цГМФ и расслабление миоцитов [27]. Другим механизмом сосудорасширяющего действия ДП, как было описано ранее, является прямое увеличение концентрации цГМФ за счет ингибирующего влияния ДП на цГМФ-фосфодиэстеразу [22].

ДП обладает антиоксидантными свойствами за счет своей молекулярной структуры, позволяющей ему связывать как гидрофильные, так и гидрофобные свободные радикалы кислорода в тромбоцитах и эндотелиоцитах [28, 29]. Снижение количества свободных радикалов увеличивает период полувыведения и повышает биодоступность эндотелиального оксида азота, оказывающего не только вазодилатирующее, но и протекционное влияние на сосудистую стенку [28].

Основными исследованиями, в которых проводилась оценка эффективности ДП во вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ, являются исследования ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT и PRoFESS.

Задачей исследования ESPS-1 (European Stroke Prevention Study 1) [30] стала оценка эффективности и безопасности приема комбинированного препарата АСК (330 мг) с ДП (75 мг) 3 раза в сутки по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших ТИА или некардиоэмболический ИИ. Было показано, что комбинированная терапия приводила к снижению частоты развития инсульта на 38,1%. Частота смертельных исходов, связанных с ИИ, ИМ и внезапной сердечной смертью, снижалась на 34,8%, при этом частота геморрагических осложнений и желудочно-кишечных расстройств составила 13,1% в основной группе и 6,7% – в группе плацебо ( $p < 0,001$ ).

В исследовании ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) [31] пациенты, перенесшие ТИА или ИИ, в соответствии с назначенной профилактической терапией были разделены на следующие группы: 1) АСК 25 мг 2 раза в сутки; 2) ДП замедленного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки; 3) АСК 50 мг/сут + ДП 400 мг/сут; 4) плацебо. По сравнению с группой плацебо риск развития инсульта и комбинированной конечной точки (инсульта или смерти) при монотерапии АСК снижался на 18,1 и 13,2% соответственно, при монотерапии ДП – на 16,3 и 15,4%, при терапии АСК + ДП – на 37 и 24,4%. Комбинированная терапия снижала

риск развития инсульта на 23,1% по сравнению с монотерапией АСК и на 24,7% — по сравнению с монотерапией ДП. Геморрагические осложнения любой локализации гораздо чаще встречались в группах пациентов, принимающих АСК в виде монотерапии или в комбинации с ДП; желудочно-кишечные расстройства и цефалгический синдром чаще возникали у пациентов, находящихся на комбинированной терапии.

Согласно результатам исследования ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) [32], в котором пациентам, перенесшим ТИА или ИИ, назначали АСК в дозе 30–325 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с ДП в дозе 400 мг/сут, комбинация АСК с ДП обладала большей эффективностью в профилактике повторных сосудистых событий, чем монотерапия АСК, не превышая ее по риску развития тяжелых геморрагических осложнений. Однако при комбинированной терапии пациенты чаще прекращали прием препаратов, главным образом, по причине возникновения цефалгического синдрома.

В исследовании PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) [33] у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ, проводилось сравнение эффективности терапии клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки и терапии АСК + ДП замедленного высвобождения в дозах 25 и 200 мг соответственно 2 раза в сутки. Первоначально в указанной группе планировалось сравнить эффективность и безопасность комбинаций АСК + клопидогрел и АСК + ДП, однако дизайн был изменен после публикации результатов исследования MATCH, о котором упоминалось ранее [13]. Частота развития повторного инсульта и комбинированной конечной точки (инсульта, ИМ, смерти от сердечно-сосудистого заболевания) при обоих режимах антиагрегантной терапии была сопоставимой. Однако среди пациентов, получающих комбинированную терапию АСК с ДП, чаще, чем при монотерапии клопидогрелом, регистрировались тяжелые геморрагические осложнения [4,1% против 3,6%, отношение рисков (HR) 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,32], включая интракраниальные кровоизлияния (1,4% против 1,0%, HR 1,42; 95% ДИ 1,11–1,83). Наряду с этим комбинированный риск развития повторного инсульта или тяжелого геморрагического осложнения в обеих группах не различался (HR 1,03; 95% ДИ 0,95–1,11) [34].

**Цилостазол.** Механизм действия цилостазола на кровяные пластинки включает ингибирование фосфодиэстеразы 3-го типа и связанное с этим повышение уровня цАМФ, в свою очередь влияющее на систему мобилизации  $Ca^{2+}$ . Цилостазол также увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию через эндогенную регуляцию биодоступности оксида азота [35]. Проведенные исследования показали эффективность и безопасность применения цилостазола для профилактики повторного ИИ в странах Азии. Однако данные об использовании цилостазола в других этнических группах остаются недостаточными [36]. Метаанализ, включающий 16 рандомизированных клинических исследований, посвященных двойной антиагрегантной терапии (сочетание клопидогрела с АСК, ДП с АСК, цилостазола с АСК и тикагрелора с АСК), назначенной в первые 72 ч некардиоэмболического ИИ или

ТИА, охвативший 28 032 пациента, подтвердил уменьшение риска развития повторного ИИ [относительный риск (ОР) 0,75; 95% ДИ 0,68–0,83;  $p < 0,00001$ ] и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин; ОР 0,73; 95% ДИ 0,65–0,82;  $p < 0,00001$ ) по сравнению с монотерапией АСК. Риск геморрагических осложнений не различался между группами (ОР 1,22; 95% ДИ 0,87–1,70;  $p = 0,25$ ) [37]. Однако вопросы безопасности длительной двойной антиагрегантной терапии инициируют дальнейший поиск оптимальных режимов ее применения [4, 36].

**Двойная антиагрегантная терапия.** Согласно обобщенным рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АСА) 2019 г., всем больным, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА, для профилактики повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий назначают антиагрегантную терапию. Назначение АСК рекомендуется в период до 48 ч с момента ИИ. Следует воздержаться от назначения АСК перед тромболитиком и рекомендовать ее прием через 24 ч после его проведения. Сочетание АСК с клопидогрелом является допустимым вариантом антиагрегантной терапии, назначенной в первые 24 ч и продолжающейся в течение 21 сут, у больных с малым инсультом ( $\leq 3$  баллов по NIHSS) для профилактики повторного ИИ в течение 90 дней. Больным, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА на фоне терапии АСК, рекомендуется не увеличивать дозу АСК, а переходить на альтернативный антиагрегантный препарат или варфарин, а также назначать тройную антиагрегантную терапию (АСК + клопидогрел + ДП) [38, 39].

На основании последних рекомендаций АНА/АСА (2021) со ссылкой на исследование THALES, о котором упоминалось ранее, применение двойной антиагрегантной терапии тикагрелором (в нагрузочной дозе 180 мг, далее 90 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК (в нагрузочной дозе 300–325 мг, далее 75–100 мг 1 раз в сутки), начатой в первые 24 ч и продолженной в течение 30 сут, может быть рассмотрено у пациентов с малым ИИ ( $\leq 5$  баллов по NIHSS) или ТИА. Комбинация тикагрелора с АСК в большей степени, чем монотерапия АСК, снижает риск развития повторного инсульта (инсульт или смерть в течение 30 дней произошли в 5% случаев в группе тикагрелора + АСК против 6,3% случаев в группе плацебо + АСК;  $p = 0,004$ ), однако значительно повышает риск развития тяжелых геморрагических осложнений (0,5% против 0,1%;  $p = 0,001$ ) [40].

### Заключение

Проведение адекватной вторичной профилактики ИИ способно в значительной степени снизить частоту повторных НМК, тяжелой инвалидизации и смерти пациентов. Антиагрегантная терапия является ведущим звеном профилактики некардиоэмболического ИИ. Ввиду необходимости длительного приема поиск не только наиболее эффективных, но и безопасных режимов антиагрегантной терапии является актуальной задачей практической неврологии и требует проведения дальнейших клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):439–58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. Epub 2019 Mar 11.
2. Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, et al. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke.* 2020 Aug;51(8):2435–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028992. Epub 2020 Jul 10.
3. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2015;(5):6–13. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-6-13 [Parfyonov VA, Verbitskaya SV. Antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(5):6–13. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-6-13 (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств. *Атеротромбоз.* 2016;(2):89–97. doi: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97 [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Prevention of recurrent non-cardiac ischaemic stroke on the basis of antiplatelet agents. *Aterotromboz.* 2016;(2):89–97. doi: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97 (In Russ.)].
5. Пирадов МА, Танашян ММ, Максимова МЮ, редакторы. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. [Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, editors. *Insult: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya: rukovodstvo dlya vrachev* [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment: A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360 p. (In Russ.)].
6. Домашенко МА, Максимова МЮ, Танашян ММ. Современный взгляд на назначение антиагрегантных препаратов для вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;24:82–6. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Modern view on the antiplatelet drugs appointment for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2018;24:82–6 (In Russ.)].
7. Сулина ЗА, Высоцкая ВГ. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. *Клиническая медицина.* 1983;6(9):51–9. [Suslina ZA, Vysotskaya VG. Antiplatelet effect and clinical effect of low-dose aspirin in the treatment of patients with cerebrovascular pathology on the background of arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 1983;6(9):51–9 (In Russ.)].
8. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997 May 31;349(9065):1569–81.
9. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet.* 1997 Jun 7;349(9066):1641–9.
10. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1849–60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
11. Goyan JE. The “trials” of a long-term clinical trial: the Ticlopidine Aspirin Stroke Study and the Canadian-American Ticlopidine Study. *Control Clin Trials.* 1989;10(4 Suppl):236S–244S. doi: 10.1016/0197-2456(89)90062-7
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329–39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
13. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9431):331–7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
14. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 15;49(19):1982–8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025. Epub 2007 Apr 11.
15. Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation.* 2015 Jul 7;132(1):40–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791. Epub 2015 May 8.
16. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 Apr;16(4):301–10. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8. Epub 2017 Feb 23.
17. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al; THALES Investigators. The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) trial: Rationale and design. *Int J Stroke.* 2019 Oct;14(7):745–51. doi: 10.1177/1747493019830307. Epub 2019 Feb 12.
18. Best LC, McGuire MB, Jones PB, et al. Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thromb Res.* 1979;16(3-4):367–79. doi: 10.1016/0049-3848(79)90084-7
19. Wang C, Lin W, Playa H, et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol.* 2013 Dec 1;86(11):1531–40. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.063. Epub 2013 Sep 7.
20. Dresse A, Chevolet C, Delapierre D, et al. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):229–34. doi: 10.1007/BF00547559
21. German DC, Kredich NM, Bjornsson TD. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Jan;45(1):80–4. doi: 10.1038/clpt.1989.12
22. Kerndt CC, Nagalli S. Dipyridamole. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. 2021 Nov 25.
23. Карева ЕН. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):80–7. doi: 10.26442/2075-1753\_2016.12.80-87 [Kareva EN. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):80–7. doi: 10.26442/2075-1753\_2016.12.80-87 (In Russ.)].
24. Kim JA, Tran ND, Zhou W, Fisher M. Dipyridamole enhances tissue plasminogen activator release by brain capillary endothelial cells. *Thromb Res.* 2005;115(5):435–8. doi: 10.1016/j.thromres.2004.10.001. Epub 2004 Nov 5.
25. Costantini V, Talpacci A, Bastiano ML, et al. Increased prostacyclin production from human veins by dipyridamole: an *in vitro* and *ex vivo* study. *Biomed Biochim Acta.* 1990;49(4):263–71.

26. Long Y, Xia JY, Chen SW, et al. ATP2B1 gene Silencing Increases Insulin Sensitivity through Facilitating Akt Activation via the Ca<sup>2+</sup>/calmodulin Signaling Pathway and Ca<sup>2+</sup>-associated eNOS Activation in Endothelial Cells. *Int J Biol Sci*. 2017 Sep 5;13(9):1203-12. doi: 10.7150/ijbs.19666. eCollection 2017.
27. Pirahanchi Y, Dimri M. Biochemistry, Guanylate Cyclase. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. 2021 Jul 22.
28. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):s39-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. Epub 2008 Jan 3.
29. Chakrabarti S, Vitseva O, Iyu D, et al. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Nov;315(2):494-500. doi: 10.1124/jpet.105.089987. Epub 2005 Jul 2.
30. European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke*. 1990 Aug;21(8):1122-30. doi: 10.1161/01.str.21.8.1122
31. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996 Nov;143(1-2):1-13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5
32. ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5
33. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):875-84. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4. Epub 2008 Aug 29.
34. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1238-51. doi: 10.1056/NEJMoa0805002. Epub 2008 Aug 27.
35. Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *Can J Cardiol*. 2006 Feb;22 Suppl B(Suppl B):56B-60B. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70987-4
36. Tornyos D, Balint A, Kupo P, et al. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Non-Cardioembolic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021 May 15;11(5):447. doi: 10.3390/life11050447
37. Albay CEQ, Leyson FGD, Cheng FC. Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardio embolic ischemic stroke or transient ischemic attack, an efficacy and safety analysis – updated meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020 Jun 3;20(1):224. doi: 10.1186/s12883-020-01808-y
38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30.
39. Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):947-53. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023978
40. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
11.03.2022/20.05.2022/26.05.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии». 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 been conducted within the framework of the government program for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Scientific Center of Neurology”. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>  
Айрапетова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>

# Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции

Шишкова В.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3;

<sup>2</sup>Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

В статье приведены актуальные данные о распространенности тревожных, депрессивных расстройств и когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обобщены сведения об основных патогенетических механизмах взаимосвязи в развитии эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с ХСН. Приведены рекомендации по скринингу когнитивных и эмоциональных нарушений в данной популяции пациентов. Обсуждаются перспективы коррекции данных нарушений у пациентов с ХСН, в том числе в рамках междисциплинарного сотрудничества.

**Ключевые слова:** психоэмоциональные нарушения; когнитивные нарушения; депрессия; тревога; хроническая сердечная недостаточность.

**Контакты:** Вероника Николаевна Шишкова; [veronika-1306@mail.ru](mailto:veronika-1306@mail.ru)

**Для ссылки:** Шишкова В.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-87-93

## *Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction*

*Shishkova V.N.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990, Russia; <sup>2</sup>20, Delegatskaya Str., Build. 1, Moscow 127473, Russia

The article presents current data on the prevalence of anxiety, depressive disorders and cognitive impairment in patients with chronic heart failure (CHF). Data on the main pathogenetic mechanisms of the relationship in the development of emotional and cognitive impairments in patients with CHF are summarized. Recommendations for screening for cognitive and emotional disorders in this patient are given. The prospects for the correction of these disorders in patients with CHF are discussed, including within the framework of interdisciplinary cooperation.

**Keywords:** psycho-emotional disorders; cognitive impairment; depression; anxiety; chronic heart failure.

**Contact:** Veronika Nikolaevna Shishkova; [veronika-1306@mail.ru](mailto:veronika-1306@mail.ru)

**For reference:** Shishkova VN. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-87-93

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную проблему для систем здравоохранения практически всех стран мира, в том числе и России [1, 2]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в нашей стране распространенность ХСН составляет около 7%, значимо увеличиваясь с возрастом и достигая 70% среди долгожителей [3]. По предварительным оценкам экспертов, учитывая влияние демографических изменений в обществе и улучшения оказания меди-

цинской помощи пациентам с острыми сердечно-сосудистыми событиями, количество лиц с ХСН будет прогрессивно возрастать в ближайшие десятилетия [1]. Прогрессирующее течение ХСН с частыми периодами декомпенсации и высоким риском смерти сопровождается у большинства пациентов негативным психологическим состоянием, снижением качества жизни и социального функционирования [2]. Принимая во внимание особенности прогрессирующего течения данного тяжелого заболевания, необхо-

димось постоянного мониторинга состояния пациентов и поддержания приверженности лечению, возникает потребность в лучшем понимании факторов, влияющих как на улучшение качества жизни, так и на выживаемость пациентов с ХСН. Одним из таких факторов может быть развитие когнитивных (КН) и эмоциональных (ЭН) нарушений у пациентов с ХСН.

Было показано, что депрессия и тревожные расстройства, включая генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и паническое расстройство, являются наиболее распространенными психическими расстройствами у пациентов с ХСН [4]. В целом распространенность ЭН у пациентов с ХСН составляет около 43%, но в зависимости от тяжести течения заболевания она может колебаться от 30 до 55% [5]. Также известно, что у пациентов с ХСН в сочетании с тревожными и/или депрессивными расстройствами чаще отмечается низкая приверженность лечению, что значительно усложняет терапевтическую стратегию и может приводить к увеличению частоты госпитализаций и повышению риска смерти. Клинические проявления тревоги и беспокойства оказывают негативное влияние на качество дыхания, вызывая приступы паники и провоцируя развитие болевых приступов за грудиной, тем самым усугубляя симптомы ХСН. Расстройства психического здоровья бывают краткосрочными или долговременными, могут влиять на настроение, поведение, когнитивные функции (КФ) и способность пациента с ХСН адекватно воспринимать свое состояние и взаимодействовать с окружающими [6]. Однако в реальной клинической практике врачами терапевтами и кардиологами данные взаимосвязи часто упускаются ввиду недостаточной осведомленности о рисках, связанных со сферой когнитивного и психического здоровья пациентов с ХСН [7].

Таким образом, ХСН представляет собой яркую иллюстрацию взаимного негативного влияния течения сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и КН/ЭН.

#### **Депрессия и тревога у пациентов с ХСН**

Согласно данным крупного метаанализа [8], клинические проявления депрессии выявляются более чем у 20% пациентов с ХСН. Необходимо отметить, что распространенность депрессии, по результатам различных исследований, оказалась сопоставима среди госпитализированных и амбулаторных пациентов, но была практически в три раза выше, чем в общей популяции. Существует и обратная связь между данными состояниями; так, в исследованиях было показано, что появление клинических симптомов депрессии и/или назначение специфической терапии ассоциировалось с повышением риска развития ХСН даже после учета влияния основных факторов сердечно-сосудистого риска [9]. Установление диагноза депрессии у пациентов с ХСН связано с ухудшением прогноза, обусловленного увеличением частоты госпитализаций вследствие декомпенсации течения ХСН, развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [8, 10].

Клинические симптомы тревожных расстройств также широко распространены у пациентов с ХСН и выявляются более чем в 30% случаев [11]. Следует принять во внимание в данной ситуации, что схожесть клиниче-

ских симптомов ХСН и тревожных расстройств также может сказаться на определяемом показателе распространенности тревоги у пациентов с ХСН. В отношении исследований, в которых изучалось влияние тревожных расстройств на прогноз у пациентов с ХСН, можно отметить, что их опубликовано гораздо меньше, чем посвященных изучению подобных ассоциаций с депрессией. Так, было показано, что установление диагноза посттравматического стрессового расстройства было связано с увеличением риска развития ХСН почти на 50% [12]. Несмотря на то что в исследованиях не было установлено взаимосвязи между тревожными расстройствами и увеличением смертности пациентов с ХСН [13], следует принять во внимание, что тревожные расстройства достоверно связаны с ухудшением прогноза и повышением смертности в том случае, если у пациента имеет место сочетание ХСН с ишемической болезнью сердца [13]. Также было отмечено, что в случае сочетания тревожного и депрессивного расстройства у пациентов с ХСН увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти [14].

Несмотря на то что пока не установлены точные патофизиологические механизмы влияния ЭН на развитие и прогрессирование ХСН, их потенциальное негативное воздействие также связывают с поведенческими факторами риска ССЗ, такими как курение, низкая физическая активность, нездоровое и высококалорийное питание, увеличение потребления алкоголя; также заметную роль играет влияние ЭН на уровень приверженности терапии [2, 15]. Было показано, что низкая приверженность медикаментозным и немедикаментозным методам лечения у пациентов с ХСН и ЭН связана с повышенным риском госпитализации и смерти в результате развития сердечно-сосудистых осложнений [4].

Таким образом, учитывая современный уровень знаний, необходимо проведение дальнейшего глубокого изучения механизмов влияния развития ЭН на течение и прогноз ХСН.

#### **КН у пациентов с ХСН**

Распространенность КН у пациентов с ХСН, по данным разных авторов, составляет от 30 до 80% в зависимости от вида ХСН (со сниженной или с сохранной фракцией выброса) и длительности заболевания, что также влияет и на диапазон данных нарушений — от легких КН до деменции [16].

В исследованиях отмечается, что факторы, которые связаны с высоким риском повторных госпитализаций и показателями смертности у пациентов с ХСН, включающие низкую приверженность терапии, невозможность выполнять все назначения врача и даже неспособность распознать ранние симптомы ухудшения сердечной недостаточности, — могут быть следствием КН [11]. Также было показано, что наблюдается более быстрое прогрессирование КН у пациентов с ХСН, сопровождающееся снижением фракции выброса левого желудочка ниже 30%, что свидетельствует о важной роли гипоперфузии головного мозга в патогенезе КН [17]. Этот факт также подтверждается быстрым регрессом КН в случаях проведения успешной трансплантации сердца пациентам с ХСН [18]. Таким образом, изменение гемодинамических пока-

зателей может приводить к снижению поступления основных субстратов для жизнедеятельности всех клеток организма, в том числе и нейронов, особенно чувствительных к дефициту глюкозы и кислорода, что имеет решающее значение для нормального функционирования головного мозга. Нарушение поступления глюкозы и кислорода в центральную нервную систему (ЦНС) в свою очередь приводит к каскаду биохимических реакций, следствием которых в конечном итоге становятся метаболические и тканевые повреждения, способствующие развитию нейродегенерации и дальнейшему снижению КФ [16]. Следует отметить, что течение ХСН, независимо от значений фракции выброса, сопровождается изменением реактивности сосудов, развитием нейрогуморальных нарушений и, в ряде случаев, тромбоэмболических осложнений [1]. Также важно отметить, что снижение мозгового кровообращения при ХСН может дополнительно усугубляться неблагоприятными последствиями сопутствующих коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хронические обструктивные болезни легких, анемия, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, апноэ во сне, и, что особенно важно подчеркнуть, ЭН, в первую очередь депрессии [6, 17, 19]. Таким образом, подчеркивается усугубляющая роль всех основных сердечно-сосудистых факторов риска в формировании КН у пациентов с ХСН на фоне развития гипоперфузии. Таким образом, дальнейшие междисциплинарные взаимодействия и проведение исследований в области кардионеврологии являются необходимым условием для улучшения понимания и уточнения взаимосвязей между функционированием сердца и головного мозга при развитии ХСН. Выявление основных нейропатологических изменений у пациентов с ХСН на разных этапах развития заболевания может помочь в разработке методов раннего выявления пациентов из групп риска с последующим применением терапевтических мер, направленных на предотвращение или профилактику дальнейшего снижения когнитивного функционирования.

#### Диагностика КН и ЭН у пациентов с ХСН

Согласно последним международным рекомендациям по профилактике ССЗ, которые подчеркивают тесную связь ЭН как с риском развития ХСН, так и с ухудшением прогноза у пациентов с уже установленной ХСН, скрининг на выявление тревоги и депрессии у пациентов с ССЗ рекомендуется проводить не реже 2–4 раз в год. Для проведения скрининга можно применять Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Опросники здоровья пациента из двух и девяти вопросов (Patient Health Questionnaire 2, 9, PHQ-2 и PHQ-9) или структурированное клиническое интервью [2].

Для выявления КН наиболее часто в исследованиях у пациентов с ХСН использовались скрининговые

шкалы: Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и тест Мини-Ког (Mini-Cog) [2, 20]. Несмотря на то что КН достаточно часто встречаются у пациентов с ХСН и могут оказывать влияние на развитие тяжелых последствий, особенно таких как увеличение повторных госпитализаций и длительности пребывания в стационаре, расходов на лечение, а также смертности, проведение скрининга на предмет их выявления у пациентов с ХСН до сих пор не является рутинной процедурой даже в условиях стационара.

#### Терапия КН и ЭН у пациентов с ХСН

Современные клинические руководства для кардиологов и терапевтов включают рекомендации по эффективной помощи пациентам с ССЗ и сопутствующими ЭН и/или КН, основанные на формировании доверительных отношений и готовности к сотрудничеству между врачами и пациентами. Чуткая и поддерживающая позиция врача имеет особое значение для сосредоточения внимания на проблемах пациента и установления доверительных отношений. Основные коммуникативные приемы для формирования навыков эффективного личностно-ориентированного общения, которые необходимо применять для оказания высококачественной помощи пациентам, представлены в таблице [21]. Проведенный метаанализ продемонстрировал, что личностно-ориентированное общение положительно влияет как на приверженность терапии и удовлетворенность пациентов, так и на результаты лечения ССЗ [22]. Таким образом, овладение простыми коммуникативными навыками личностно-ориентированного общения может стать залогом долговременного эффективного сотрудничества с пациентом и послужить основой для улучшения прогноза заболевания.

Следует принять во внимание, что назначению специфической психофармакологической терапии, например антидепрессантами, должна предшествовать оценка риска развития осложнений у пациента с ССЗ, поскольку применение многих из них связано с повышением риска внезапной сердечно-сосудистой смерти [23]. Для пациентов с ХСН опасность терапии антидепрессантами выше, чем

#### Основные коммуникативные приемы личностно-ориентированного общения *The main communicative techniques of personality-oriented communication*

Прием	Описание
Ожидание	Сделайте перерыв на 1–3 с после собственных вопросов или важных заявлений пациента
Повторение	Повторите значимые предложения или ключевые слова из последнего высказывания пациента
Отражение	Назовите эмоции и настроение (например, тревогу, неуверенность), высказанные пациентом
Подведение итогов	Обобщите важные фрагменты беседы, чтобы обозначить понимание проблем пациента и предотвратить недопонимание и отторжение

для пациентов с другими ССЗ, так как их применение у данной категории пациентов связано с высоким риском не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности [24]. Таким образом, пациентам с ХСН, имеющим ЭН (депрессию и/или тревогу), показана консультация специалиста (психотерапевта или психиатра) с последующим междисциплинарным сотрудничеством в ведении таких пациентов и оценкой безопасности терапии в индивидуальном порядке.

Описано влияние некоторых терапевтических стратегий в лечении ХСН, в том числе и немедикаментозных (регулярные физические нагрузки, лечение блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, сакубитрилом), которые могут предотвратить прогрессирование когнитивной дисфункции, однако на сегодняшний день требуется проведение спланированных контролируемых проспективных исследований, чтобы оценить значимость данного эффекта [16].

В отношении гиполипидемической терапии на сегодняшний день также существуют определенные ограничения, поскольку в инструкции по применению многих статинов внесено предупреждение о возможном негативном влиянии на состояние КФ, особенно у пациентов пожилого возраста, что явилось следствием проведенных ранее исследований, показавших негативное воздействие данных препаратов на риск развития деменции [25, 26]. Несмотря на серьезный вклад дислипидемии в риск развития ССЗ, потенциальные эффекты статинотерапии, связанные со снижением уровня холестерина, необходимого для нормального формирования и функционирования ЦНС, остаются не до конца изученными. Безусловно, сдерживая прогрессирование атеросклероза, статины потенциально могли бы получить определенную репутацию и в снижении риска деменции, чего, однако, так до сих пор и не произошло. С другой стороны, снижение уровня холестерина и нарушение его обмена в ЦНС наблюдаются при многих нейродегенеративных заболеваниях, особенно у пожилых пациентов [27]. Результаты крупномасштабного когортного исследования с участием пациентов старше 60 лет, получавших статины, не показали эффективность данной терапии в отношении снижения риска несосудистой деменции, что было объяснено авторами как эффект влияния статинов на метаболизм холестерина, который связан с патофизиологией деменции [28]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть данные выводы. Выпущенный относительно недавно согласительный документ Национальной ассоциации липидов США (National Lipid Association, NLA), посвященный безопасности применения статинов в отношении КН, включает рекомендации для врачей по временной отмене статинов в случае появления соответствующих жалоб со стороны пациента или развития когнитивного снижения [29]. Помимо поиска других причин появившегося когнитивного дефицита, также рекомендована замена липофильных статинов на гидрофильные, т. е. обладающие меньшей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, хотя и с оговоркой, что данная рекомендация требует проверки в клинических испытаниях.

Следует также принимать во внимание, что у пациентов с ХСН, особенно пожилого возраста, снижению КФ может способствовать избыточная антигипертензивная или сахароснижающая терапия, сопровождающаяся риском развития эпизодов гипогликемии и/или гипотензии. Поэтому необходимо в индивидуальном порядке оценивать безопасность такой терапии и проводить, если это необходимо, отмену лекарственных средств, согласно одобренным в настоящее время протоколам.

Учитывая сложность и многокомпонентность патогенеза КН у пациентов с ХСН, с целью поддержания состояния КФ и профилактики ухудшения можно рассматривать назначение препаратов, обеспечивающих нормализацию энергетического статуса нейронов, защищающих от окислительного стресса, поддерживающих структуру и функцию мембран, влияющих на нейротрансмиссивный дисбаланс и обладающих нейротрофическим действием. Следует отметить, что восстановление баланса холинергических связей в ЦНС является оптимальной целью медикаментозного воздействия, улучшающего такие КФ, как память, внимание и способность к обучению [30]. Препаратом, который активно восстанавливает уровень ацетилхолина и тем самым поддерживает нормальное функционирование холинергических процессов в ЦНС, является препарат холина альфосцерат (Церетон®; «Сотекс», Россия). Длительное применение холина альфосцерата в клинической практике в составе нейрореабилитационной терапии показало ряд преимуществ и возможностей для пациентов, особенно с коморбидными ССЗ [31–34]. Описана способность холина альфосцерата проходить через гематоэнцефалический барьер и активировать синтез ацетилхолина, а также стимулировать его высвобождение из пресинаптических терминалей, содействовать восстановлению межнейрональных связей, в том числе за счет восстановления роста и ветвления дендритов и дендритных шипиков, а также улучшению нейротрансмиссии. Дополнительно было показано, что усиление эффектов холинергических нейронов при применении препарата Церетон® обусловлено его нейротрофическим действием, связанным с увеличением секреции различных нейротрофинов и рецепторов к ним, что улучшает аксональный спарринг и способствует появлению новых синапсов [34]. Важным аспектом холина альфосцерата также является его включение в реакцию синтеза фосфотидилхолина — главного компонента фосфолипидного комплекса мембран нейронов. Дополнительно необходимо отметить благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата Церетон® [31–34]. Терапию препаратом Церетон® рекомендуется инициировать с парентеральной формы, в виде внутривенных или внутримышечных инъекций в суточной дозе 1000 мг в течение 10–14 дней с последующим переходом на капсулы, которые принимаются по следующей схеме: две капсулы утром и одна капсула днем. Рекомендованная длительность непрерывной терапии составляет 6 мес, после проведения которой возможна повторная терапия через 3 мес.

К препаратам, улучшающим состояние фосфолипидного комплекса мембран, также относится цитиколин (Нейпилепт®; «Сотекс», Россия), представляющий собой, с одной стороны, важный метаболит биосинтеза фосфатидилхолина, а с другой — являющийся донором холина, спо-

собствуя тем самым улучшению ацетилхолинергической нейротрансмиссии. Результатом такого комплексного воздействия является улучшение КФ, особенно у пожилых коморбидных пациентов [35].

Учитывая, что окислительный стресс является ключевым звеном в патогенезе нейронального повреждения при ССЗ, в том числе и ХСН, важным компонентом терапии нарушений работы ЦНС является применение антиоксидантов. Наиболее изученным в данном классе препаратов является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс®; «Сотекс», Россия), широкий спектр клинических эффектов которого обусловлен его мультимодальным действием и включает улучшение КФ (памяти и внимания), эмоционального состояния и уменьшение выраженности симптомов астении [36]. Принимая во внимание комплексный характер повреждений при ССЗ, целесообразно применение комбинированной нейропротективной терапии, включающей препараты с антиоксидантной, мембранопротекторной и регуляторной активностью [37]. Наглядные результаты применения данной стратегии были представлены в ряде опубликованных работ, показавших эффективность двойной терапии, вклю-

чавшей одновременное назначение препаратов Нейрокс® и Нейпилепт® пациентам с ССЗ и КН [38–40]. Так, применение комбинации Нейрокс® + Нейпилепт® у пациентов с умеренными КН на фоне ССЗ показало не только значимое улучшение КФ и уменьшение жалоб, но и подтвердило синергизм нейропротективного потенциала данных препаратов. Исследователи пришли к заключению о целесообразности применения комбинированной терапии, рекомендовав следующий трехмесячный курс: Нейпилепт® раствор питьевой 1000 мг однократно утром и Нейрокс® в таблетках 250 мг по две таблетки дважды в день.

### Заключение

Таким образом, расширяя горизонт знаний в области КН и ЭН при ХСН, используя простые скрининговые методы оценки, учитывая действие базовой терапии и применяя безопасные и эффективные терапевтические стратегии, можно достичь положительной динамики в состоянии и помочь в сдерживании дальнейшего ухудшения и развития порочного круга неблагоприятных событий у пациентов с ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Терещенко СН, Галявич АС, Ускач ТМ и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 (In Russ.)].
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. Агеев ФТ, Беленков ЮН, Фомин ИВ и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7(1):112–5. [Ageev FT, Belenkov YuN, Fomin IV, et al. Prevalence of chronic heart failure in European area of Russian Federation – data from EPOCH-HF. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7(1):112–5 (In Russ.)].
4. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, et al. Depression and anxiety in heart failure: a review. *Harv Rev Psychiatry*. Jul/Aug 2018;26(4):175–84. doi: 10.1097/HRP.000000000000162
5. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and Management of Depression in Patients with cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1827–45. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.041
6. Шишкова ВН, Котова МБ, Капустина ЛА, Имамгазова КЭ. Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. *Терапия*. 2021;50(8):158–63. doi: 10.18565/therapy.2021.8.158-163 [Shishkova VN, Kotova MB, Kapustina LA, Imamgayazova KE. Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Terapiya*. 2021;50(8):158–63. doi: 10.18565/therapy.2021.8.158-163 (In Russ.)].
7. Шишкова ВН, Устарбекова ДБ, Шишков ВА и др. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2022;8(1):44–9. doi: 10.18565/therapy.2022.1.44-49 [Shishkova VN, Ustarbekova DB, Shishkov VA, et al. Psycho-emotional disorders in chronic heart failure patients. *Terapiya*. 2022;8(1):44–9. doi: 10.18565/therapy.2022.1.44-49 (In Russ.)].
8. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 17;48(8):1527–37. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.055. Epub 2006 Sep 26.
9. Daskalopoulou M, George J, Walters K, et al. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0153838. doi: 10.1371/journal.pone.0153838. eCollection 2016.
10. Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M, et al. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2009 Jul 14;120(2):134–40, 3p following 140. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851675. Epub 2009 Jun 29.
11. Easton K, Coventry P, Lovell K, et al. Prevalence and measurement of anxiety in samples of patients with heart failure: meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs*. Jul-Aug 2016;31(4):367–79. doi: 10.1097/JCN.0000000000000265
12. Roy SS, Foraker RE, Girtton RA, et al. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health*. 2015 Apr;105(4):757–63. doi: 10.2105/AJPH.2014.302342. Epub 2015 Feb 25.
13. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2015 Dec;170(6):1105–15. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.013. Epub 2015 Sep 21.
14. Alhurani AS, Dekker RL, Abed MA, et al. The association of co-morbid symptoms of depression and anxiety with all-cause mortality and cardiac rehospitalization in patients with heart failure. *Psychosomatics*. Jul-Aug 2015;56(4):371–80. doi: 10.1016/j.psych.2014.05.022. Epub 2014 Jun 2.

15. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020 May 1;41(17):1696. doi: 10.1093/eurheartj/ehz811
16. Mene-Afejuku TO, Pernia M, Ibebuogu UN, et al. Heart failure and cognitive impairment: clinical relevance and therapeutic considerations. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(4):291-303. doi: 10.2174/1573403X15666190313112841
17. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav*. 2021 Jun;11(6):e02176. doi: 10.1002/brb3.2176. Epub 2021 May 14.
18. Gruhn N, Larsen F, Boesgaard S, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2530-3. doi: 10.1161/hs1101.098360
19. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, et al. Cognitive impairment and heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2017 Jun;23(6):464-75. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.007. Epub 2017 Apr 19.
20. Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, et al. Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal Cognitive Assessment versus Mini Mental State Exam. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2013 Jun;12(3):252-60. doi: 10.1177/1474515111435606. Epub 2012 Apr 18.
21. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019 Nov;108(11):1175-96. doi: 10.1007/s00392-019-01488-w. Epub 2019 May 10.
22. Riedl D, Schüssler G. The Influence of doctor-patient communication on health outcomes: a systematic review. *Z Psychosom Med Psychother*. 2017 Jun;63(2):131-50. doi: 10.13109/zptm.2017.63.2.131
23. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med*. 2021 Apr;51(6):964-74. doi: 10.1017/S003329171900388X. Epub 2020 Jan 7.
24. He W, Zhou Y, Ma J, et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020 Nov;25(6):919-6. doi: 10.1007/s10741-019-09850-w
25. Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):800-11. doi: 10.1592/phco.29.7.800
26. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2003 Jul;23(7):871-80. doi: 10.1592/phco.23.7.871.32720
27. He Q, Li Q, Zhao J, et al. Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: A case-control study. *Lipids Health Dis*. 2016 Sep 5;15(1):146. doi: 10.1186/s12944-016-0320-6
28. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15;199:25-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170. Epub 2015 Jul 6.
29. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. May-Jun 2014;8(3 Suppl):S5-16. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.013
30. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entshefalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.)].
31. Шишкова ВН, Малюкова НГ, Токарева РБ. Изучение эффективности препарата церетон в комплексной нейро-реабилитационной терапии. *Лечебное дело*. 2020;(1):55-62. [Shishkova VN, Malyukova NG, Tokareva RB. The study of cereton efficacy in complex neurorehabilitation therapy. *Lechebnoye delo*. 2020;(1):55-62 (In Russ.)].
32. Камчатнов ПР, Абушева БА, Евзельман МА и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3-2):10-4. [Kamchatnov PR, Abusueva BA, Evzel'man MA, et al. Efficacy of cereton in acute ischemic stroke: results of the trial SOLNTSE. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(3-2):10-4 (In Russ.)].
33. Буйволова ТВ, Глотова МЕ, Халак МЕ и др. Опыт применения церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(5-2):57-61. [Buyvolova TV, Glotova ME, Khalak ME, et al. The use of cereton in the rehabilitation of patients with hemorrhagic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(5 Suppl 2):57-61 (In Russ.)].
34. Шахпарова НВ, Кадиков АС. Применение холина альфосцерата у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. *Трудный пациент*. 2011;9(1):27-30. [Shakhparova NV, Kadykov AS. The use of choline alfoscerate in patients with post-stroke cognitive impairment. *Tрудnyy patsiyent*. 2011;9(1):27-30 (In Russ.)].
35. Singh M, Khan MI, Giri R, Kumar L. Role of citicoline in improvement of cognition, memory and post stroke disability in stroke patients. *Int J Advances Med*. 2019;6(2):429. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20191154
36. Боголепова АН. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):133-9. [Bogolepova AN. The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):133-9 (In Russ.)].
37. Шишкова ВН, Адашева ТВ. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность коррекции. *Нервные болезни*. 2021;(2):41-6. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12317 [Shishkova VN, Adasheva TV. Current perspectives in the mechanisms of development of cognitive impairment in patients with cardiovascular diseases and opportunities for their improvement. *Nervnyye bolezni*. 2021;(2):41-6. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12317 (In Russ.)].
38. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Чеканов АВ и др. Исследование мембрано-протективного потенциала комбинации препаратов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и цитиколина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(1):18-22. doi: 10.17116/jnevro2018118118-22 [Solov'eva EYu, Karneev AN, Chekanov AV, et al. The study of the membrane-protective potential of the combination of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine-succinate and citicoline. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(1):18-22. doi: 10.17116/jnevro2018118118-22 (In Russ.)].
39. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Чеканов АВ и др. Изучение мембранопротективного и антиоксидантного потенциалов цитиколина и этилметилгидроксипиридина при комбинированном применении. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(1):74-80. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.74-80 [Solovyeva EYu, Karneev AN, Chekanov AV, et al. The study of membrane-protective and antioxidant potentials of citicoline and ethylmethylhydroxypyridine with combined usage. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2019;(1):74-80. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.74-80 (In Russ.)].
40. Соловьева ЭЮ, Амалина ИП. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет*. 2020;(2):16-24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24 [Soloveva EYu, Amelina IP. Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):16-24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
25.03.2022/04.05.2022/06.05.2022

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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 Sotex PharmFirma. 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.

Шишкова В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

# Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Остроумова О.Д.<sup>1,2</sup>, Остроумова Т.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и

<sup>3</sup>кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины

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

<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; <sup>2</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 2;

<sup>3</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1

Фибрилляция предсердий (ФП) является основной причиной кардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), она имеется у 25–35% пациентов с ИИ, а ее наличие увеличивает риск повторного инсульта по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом. Основным методом профилактики повторного ИИ при ФП является назначение оральные антикоагулянты (ОАК), при неклапанной форме ФП преимущество имеют прямые ОАК (ПОАК). В метаанализе рандомизированных клинических исследований снижение риска инсульта и системных эмболий в группе ПОАК было на 19% больше по сравнению с варфарином ( $p < 0,0001$ ), в том числе за счет уменьшения риска геморрагического инсульта (ГИ) на 51% ( $p < 0,0001$ ). В дополнительном субанализе исследования ARISTOTLE у пациентов с ФП и инсультом / транзиторной ишемической атакой в анамнезе было отмечено статистически значимое снижение риска всех типов инсульта, в частности ГИ. Хотя прямых сравнений препаратов из группы ПОАК между собой не проводилось, однако данные наблюдательных исследований свидетельствуют о потенциальном преимуществе апиксабана в плане уменьшения риска ИИ. В российских клинических рекомендациях по ФП 2020 г. возобновление/инициацию антикоагулянтной терапии (1–3–12-й день после перенесенного ИИ) рекомендуется определять решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки риска повторного ИИ и кровотечения. Согласно рекомендациям Минздрава России 2020 г., возобновление терапии ОАК после внутрисерпного кровоизлияния у пациентов с ФП может быть рекомендовано через 4–8 нед, а решение о возобновлении терапии, так же как и после ИИ, должно проводиться мультидисциплинарной командой.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; внутрисерпное кровоизлияние; вторичная профилактика; фибрилляция предсердий; прямые оральные антикоагулянты; апиксабан.

**Контакты:** Ольга Дмитриевна Остроумова; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Для ссылки:** Остроумова ОД, Остроумова ТМ. Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100

## Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Ostroumova O.D.<sup>1,2</sup>, Ostroumova T.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of therapy and polymorbid pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutics and

<sup>3</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia;

<sup>3</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the main cause of cardioembolic ischemic stroke (IS), it occurs in 25–35% of patients with IS, and its presence increases the risk of recurrent stroke compared with patients with sinus rhythm. The main method of preventing recurrent IS in AF is the administration of oral anticoagulants (OACs); in non-valvular AF, direct OACs (DOACs) have an advantage. Meta-analysis of randomized clinical trials showed a 19% greater reduction of stroke and systemic embolism risk in the DOACs group compared to warfarin ( $p < 0.0001$ ), including a 51% greater hemorrhagic stroke (HS) risk reduction ( $p < 0.0001$ ). In an additional sub-analysis of the ARISTOTLE trial, patients with AF and a history of stroke/transient ischemic attack showed a significant reduction in the risk of all types of strokes and HS. Although no randomized trial explored the direct comparisons of drugs from the DOACs group, data from observational studies indicate the potential advantage of apixaban in terms of reducing the risk of IS. Russian 2020 clinical guidelines for AF treatment suggest that the resumption/initiation (1–3–12 days) of anticoagulant therapy after an IS should be determined by the decision of a multidis-

ciplinary team (neurologist, cardiologist, neuroimaging specialist) based on recurrent IS and bleeding risk assessment. According to the 2020 guidelines of the Ministry of Health, the resumption of OACs therapy after an intracranial hemorrhage in patients with AF may be recommended 4–8 weeks after the event, and the decision to reinstitute therapy, as well as after IS, should be made by a multidisciplinary team.

**Keywords:** ischemic stroke; intracranial hemorrhage; secondary prevention; atrial fibrillation; direct oral anticoagulants; apixaban.

**Contact:** Olga Dmitrievna Ostroumova; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**For reference:** Ostroumova OD, Ostroumova TM. Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100

### Актуальность проблемы профилактики инсульта

Инсульт остается второй по частоте причиной смерти (11,6% в структуре смертности) и третьей ведущей причиной смертности и инвалидности в мире (5,7% от всех лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, – Disability-adjusted life years, DALYs). С 1990 по 2019 г. абсолютное число случаев инсульта увеличилось на 70,0%, его распространенность – на 85%, смертность от инсульта – на 43%, а DALYs вследствие инсульта – на 32% [1]. Чаще всего в общей популяции встречается ишемический инсульт (ИИ) – около 62% от всех типов инсульта [1]. Согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [2, 3] выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии. Кроме того, в последние годы к отдельному подтипу ИИ относят эмболический инсульт из неустановленного источника – концепция ИИ с неустановленным источником эмболии (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) [3, 4].

Фибрилляция предсердий (ФП) является основной причиной кардиоэмболического ИИ и обнаруживается у 25–35% пациентов с ИИ, наличие ФП также увеличивает риск повторного инсульта по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом [5]. Кроме того, ФП выявляется в течение полугода у 10% пациентов, перенесших ИИ неустановленной этиологии и ИИ с неустановленным источником эмболии, а через 3 года – уже у 30% [6, 7]. ФП, наравне с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца, является независимым фактором риска развития повторного ИИ [8]. Среди ИИ кардиоэмболический подтип имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации [9]. Данные наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) демонстрируют, что частота повторных ИИ, связанных с ФП, составляет от 0,5 до 1,3% в день в первые 2 нед [10, 11].

На фоне ФП также может развиваться геморрагический инсульт (ГИ), особенно у пациентов, имеющих сопутствующие факторы риска (например, АГ, церебральная амилоидная ангиопатия) и получающих антикоагулянтную терапию (АКТ) [12, 13].

Согласно всем современным клиническим рекомендациям, основным методом профилактики как первого,

так и повторного ИИ при ФП является назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) [3, 9, 14, 15]. ОАК в рамках профилактики повторного ИИ рекомендованы к назначению пациентам как с пароксизмальной, так и с перманентной формой ФП [14]. При этом как в рекомендациях по ФП [9, 15], так и в рекомендациях по ИИ и вторичной профилактике ИИ [3, 14] подчеркивается, что при неклапанной форме ФП преимущество имеют прямые ОАК (ПОАК). Метаанализ нескольких РКИ [16] (42 411 участников получали ПОАК, а 29 272 – варфарин) показал снижение риска инсульта и системных эмболий (СЭ) на 19% больше в группе ПОАК по сравнению с варфарином [относительный риск (relative risk, RR) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,91;  $p < 0,0001$ ], в том числе за счет уменьшения риска ГИ на 51% (RR 0,49; 95% ДИ 0,38–0,64;  $p < 0,0001$ ). ПОАК также на 10% снижали смертность от всех причин (RR 0,9; 95% ДИ 0,85–0,95;  $p = 0,0003$ ) и риск внутримозгового кровоизлияния (ВЧК; RR 0,48; 95% ДИ 0,39–0,59;  $p < 0,0001$ ), однако на фоне их приема увеличился риск желудочно-кишечных кровотечений (RR 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55;  $p = 0,04$ ). В другом метаанализе [17] сравнивались эффективность и безопасность ПОАК и варфарина у пациентов с инсультом в анамнезе (1 РКИ, 6 субанализов РКИ, 9 ретроспективных и 4 проспективных когортных исследования). Авторы выявили тенденцию ( $RR < 1$ ) к снижению риска ИИ / транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ВЧК на фоне применения ПОАК, однако эти результаты не достигли статистической значимости. В то же время у пациентов с инсультом в анамнезе было выявлено статистически значимое преимущество ПОАК в отношении снижения риска СЭ, смертности от всех причин, больших кровотечений, поэтому для вторичной профилактики инсульта предпочтительной является терапия ПОАК.

ПОАК также предпочтительны у пожилых пациентов для профилактики повторного инсульта. Так, в когортном исследовании PROSPER (Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research) [18] (11 662 пациента с ФП, перенесших ИИ и не получавших ранее АКТ, 4041 получали ПОАК, 7621 – варфарин) пациенты в группе ПОАК, по сравнению с участниками, получавшими варфарин, проводили большее число дней вне больницы в течение первого года после выписки (в среднем  $287,2 \pm 114,7$  и  $263,0 \pm 127,3$  дня соответственно; 99% ДИ 9,0–22,1), а также у них реже развивались сердечно-сосудистые

осложнения [отношение рисков (ОР) 0,89; 99% ДИ 0,83–0,96], были ниже общая смертность (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,95), риск госпитализации (ОР 0,93; 95% ДИ 0,88–0,97), госпитализации, связанной с заболеванием сердечно-сосудистой системы (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,99), ГИ (ОР 0,69; 95% ДИ 0,50–0,95) и госпитализаций по поводу кровотечений (ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,97).

На момент написания данного обзора в нашей стране зарегистрированы три препарата из группы ПОАК: два селективных ингибитора Ха фактора свертывания крови (апиксабан и ривароксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат). Все препараты из группы ПОАК показали свою эффективность в снижении риска ИИ в нескольких РКИ: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy, дабигатрана этексилат) [19], ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ривароксабан) [20], ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, апиксабан) [21].

В рамках профилактики ИИ у пациентов с ФП определенным преимуществом обладает апиксабан, который хорошо изучен у пациентов с различным риском инсульта. Так, в исследовании ARISTOTLE [21] принимали участие пациенты с разным риском инсульта по шкале CHADS2 (6183 участника имели 1 балл, 6516 участников – 2 балла, 5502 человека – 3 балла и более), в то время как в РКИ ROCKET AF [20] в основном входили пациенты со средним баллом по шкале CHADS2  $\geq 3$  (12 402 человека) и 2 (1859 участников). В РКИ ARISTOTLE [21] включались пациенты с ФП и как минимум одним из следующих факторов риска инсульта: возраст  $\geq 75$  лет; инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе; симптоматическая сердечная недостаточность в течение предшествующих 3 мес или фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ; сахарный диабет; АГ, требующая фармакологического лечения. Апиксабан (5 мг 2 раза в сутки) был назначен 9120 пациентам; 9081 участник получали варфарин (средний возраст – 70 лет, 35,3% женщин, средний балл по шкале CHADS2 – 2,1). Средний период наблюдения составил 1,8 года. Первичной конечной точкой были случаи ИИ, ГИ или СЭ. В конце периода наблюдения на фоне применения апиксабана отмечалось статистически значимо большее снижение риска инсульта и СЭ по сравнению с варфарином (ОР в группе апиксабана: 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95;  $p=0,01$ ). Кроме того, у пациентов, получавших апиксабан, отмечалось снижение частоты ГИ: 0,24% в год в группе апиксабана по сравнению с 0,47% в год в группе варфарина (ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,75;  $p<0,001$ ), а также частоты ИИ или неуточненных инсультов – 0,97% в год в группе апиксабана и 1,05% в год в группе варфарина (ОР 0,92; 95% ДИ 0,74–1,13;  $p=0,42$ ). Частота больших кровотечений составляла 2,13% в год в группе апиксабана по сравнению с 3,09% в год в группе варфарина (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80;  $p<0,001$ ), а показатели смертности от любой причины были равны 3,52 и 3,94% соответственно (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99;  $p=0,047$ ).

Кроме того, отдельно была проанализирована эффективность апиксабана в рамках профилактики повторного

ИИ/ТИА. В дополнительном субанализе исследования ARISTOTLE [22] были проанализированы эффективность и безопасность апиксабана у 3436 пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе. В данной подгруппе пациентов было отмечено статистически значимое снижение риска всех типов инсульта (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,98) и ГИ (ОР 0,40; 95% ДИ 0,21–0,78).

Прямых сравнений препаратов из группы ПОАК между собой не проводилось, однако данные наблюдательных исследований свидетельствуют о потенциальном преимуществе апиксабана в рамках уменьшения риска ИИ. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [23] (285 292 пациента с неклапанной ФП) сравнивалась частота инсульта/СЭ и больших кровотечений на фоне применения апиксабана, дабигатрана, ривароксабана и варфарина. Участников разделили на шесть сопоставимых когорт: апиксабан – варфарин ( $n = 57\,929$ ), дабигатран – варфарин ( $n = 26\,838$ ), ривароксабан – варфарин ( $n = 83\,007$ ), апиксабан – дабигатран ( $n = 27\,096$ ), апиксабан – ривароксабан ( $n = 62\,619$ ) и дабигатран – ривароксабан ( $n = 27\,538$ ). По сравнению с варфарином, применение апиксабана, дабигатрана и ривароксабана было ассоциировано с более низкой частотой инсульта/СЭ. При этом риск инсульта/СЭ на фоне апиксабана снижался в наибольшей степени – на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,54–0,69; для сравнения: дабигатран – ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,94; ривароксабан – ОР 0,75; 95% ДИ 0,69–0,82). Риск ИИ снижался на 30% на фоне приема апиксабана (ОР 0,70; 95% ДИ 0,61–0,80) и на 24% при приеме ривароксабана (ОР 0,76; 95% ДИ 0,69–0,85) по сравнению с варфарином. Риск ИИ на фоне применения дабигатрана не отличался от такового при применении варфарина. Апиксабан также превосходил дабигатран по снижению риска ИИ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84).

#### Инициация/возобновление терапии ПОАК после ИИ/ТИА

На настоящий момент точные сроки начала (инициации или возобновления) терапии ОАК после перенесенного ИИ/ТИА у пациента с ФП не определены, поскольку отсутствуют данные РКИ. В исследования RE-LY [19], ROCKET AF [20] и ARISTOTLE [21] не были включены пациенты с недавно перенесенным ИИ (7–14 дней). Потенциально раннее начало терапии ПОАК (на 4-е и 14-е сутки после ИИ/ТИА) у пациентов с неклапанной формой ФП может снизить риск повторного инсульта [18, 24, 25], однако, с другой стороны, раннее начало терапии ОАК после ИИ может привести к развитию геморрагической трансформации ИИ с потенциально серьезными клиническими последствиями [15]. Назначение нефракционированных низкомолекулярных гепаринов, гепариноидов или антагонистов витамина К (АВК) в сроки  $< 48$  ч после ИИ ассоциировано с высоким риском клинически явного ВЧК без значимого снижения риска повторного ИИ [15]. В открытом РКИ AREST (Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation) [26] сравнивалась безопасность назначения апиксабана на 0–3-й день после ТИА,

на 3–5-й день после малого ИИ (<1,5 см) и на 7–9-й день после ИИ среднего размера ( $\geq 1,5$  см, за исключением ИИ, охватывающего весь артериальный бассейн) и варфарина, который назначался через 1 нед после ТИА или через 2 нед после ИИ. Однако исследование было завершено досрочно в связи с изменением клинических рекомендаций по лечению ФП. Авторы выявили, что на фоне приема апиксабана отмечались статистически незначимая, но количественно более низкая частота повторных инсультов/ТИА (14,6 и 19,2%;  $p=0,78$ ), смерти (4,9 и 8,5%;  $p=0,68$ ), фатальных инсультов (2,4 и 8,5%;  $p=0,37$ ), клинически явных кровоизлияний (0 и 2,1%) и комбинированной первичной конечной точки – фатального инсульта, повторного ИИ или ТИА (17,1 и 25,5%;  $p=0,44$ ). Одно внутримозговое кровоизлияние (ВМК) произошло на фоне приема варфарина, в то время как на фоне приема апиксабана не развилось ни одного ВМК. В каждой группе произошло пять бессимптомных геморрагических трансформаций ИИ. Наконец, в настоящее время продолжается набор пациентов в 4 РКИ для определения оптимального времени начала терапии ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и недавно перенесенным ИИ: ELAN (Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-Ischaemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation), OPTIMAS (Optimal Timing of Anticoagulation After Acute Ischaemic Stroke: A Randomised Controlled Trial), TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation) и START (Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation) – во всех них планируется сравнить более раннее и более позднее начало терапии ПОАК, основываясь на тяжести ИИ, в основном без существенных ограничений по среднему баллу по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [27].

С другой стороны, риск повторного ИИ в первые 90 дней превышает риск клинически явного ВЧК у пациентов с ФП, которым были назначены ПОАК на 4–14-е сутки после ИИ [15]. При этом риск повторного ИИ после легкого/умеренного события значимо повышается при позднем назначении ПОАК, например в сроки  $>14$  сут [27]. Поэтому перед началом терапии ОАК крайне важно оценить соотношение польза/риск, учитывая наличие доказанного источника кардиальной эмболии, риска повторного эмболического события и геморрагических осложнений. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2021 г., не рекомендуется начинать терапию ОАК в первые 24 ч после проведения тромболитика, при этом для вторичной профилактики в качестве терапии первой линии рекомендовано назначение ПОАК (*уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2*) [3]. В российских клинических рекомендациях по ФП 2020 г. [9] длительность прерывания приема антикоагулянтов (от 1–3–12 дней) рекомендуется определять решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основании оценки риска повторного ИИ и кровотечения. Также авторами был предложен алгоритм для принятия решения о начале терапии ОАК. Так, если пациент перенес ТИА, то АКТ, при наличии показаний, может быть начата или возобновлена через 24 ч. У пациентов, перенесших малый ИИ (чис-

ло баллов по шкале NIHSS  $<8$ ) начало/возобновление АКТ рекомендовано на 3-и сутки после острого ИИ. Если пациент перенес средний ИИ (число баллов по шкале NIHSS 8–15), необходимо провести повторную нейровизуализацию на 6-е сутки для исключения геморрагической трансформации, а у пациентов с большим ИИ (число баллов по шкале NIHSS  $>16$ ) компьютерная и/или магнитно-резонансная томография с этой же целью проводится на 12-й день, после чего можно принимать решение о начале терапии ПОАК.

С другой стороны, в американских клинических рекомендациях по вторичной профилактике инсульта 2021 г. [14] начинать/возобновлять АКТ после ТИА рекомендуется сразу, непосредственно после перенесенного события, поскольку пациенты, перенесшие ТИА, а не инсульт на фоне ФП, имеют относительно низкий риск ВЧК, но у них сохраняется довольно высокий риск развития повторного ИИ. Однако уровни достоверности (2a) и убедительности (C) рекомендации относительно низкие. Безопасность более ранней АКТ при ТИА обосновывается экспертами тем, что при ТИА не развивается геморрагическая трансформация, как при обширном ИИ, которая увеличивает риск ВЧК при начале АКТ. Также авторы рекомендуют отложить начало терапии ПОАК на 14 дней у пациентов с большим инсультом (балл по шкале NIHSS  $>15$  и ИИ с полной окклюзией одной из мозговых артерий или ИИ в бассейне более чем одной артерии).

Согласно европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ФП 2020 г. [15], пациентам с ФП, перенесшим ИИ несмотря на прием ОАК, требуется оптимизация терапии: если пациент получает терапию варфарином, необходимо оптимизировать время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (в идеале  $>70\%$ ) или перевести пациента на ПОАК; если терапию ПОАК – необходимо обеспечить соответствующий режим дозирования и хорошую приверженность терапии. Экспертами подчеркивается, что необоснованное снижение дозы ПОАК может быть ассоциировано с высоким риском инсульта/СЭ, госпитализации и смерти без ощутимого снижения риска серьезных кровотечений.

#### АКТ у пациентов, перенесших ГИ

Назначение АКТ после перенесенного ВЧК является достаточно сложной проблемой, несмотря на высокий риск ИИ, так как подобные пациенты не были включены в крупные РКИ. В небольшом открытом рандомизированном исследовании SoSTART (Start or Stop Anticoagulants Randomised Trial) [28] частота повторного ВЧК среди 203 пациентов с ФП оказалась ниже ожидаемой (8 из 101 человек, рандомизированных в группу АКТ, и 4 из 102 участников в группе отмены АКТ), поэтому исследованию не хватило статистической мощности для достижения поставленных целей. Было показано, что тактика возобновления АКТ не достигла критериев «не меньшей эффективности» (non-inferiority) в сравнении с невозобновлением. В другом рандомизированном исследовании – APACHE-AF [29] (101 пациент с ФП, перенесший ВМК на фоне АКТ 7–90 дней назад, средний период наблюдения – 1,9 года) – участники были рандомизированы в группу приема апиксабана (5 мг 2 раза в день

или уменьшенная доза — 2,5 мг 2 раза в день) или в группе невозобновления ОАК (пероральные антитромбоцитарные препараты могли быть назначены по усмотрению лечащего врача). Частота комбинированной первичной конечной точки инсульт / сосудистая смерть составила 12,6% в группе апиксабана и 11,9% в контрольной группе (отношение шансов 1,05; 95% ДИ 0,48–2,31). Повторные ВЧК были зарегистрированы у 8% пациентов группы апиксабана и 2% пациентов контрольной группы. ИИ развился у 12% пациентов каждой группы. Большие сосудистые события зафиксированы с частотой 12% в группе апиксабана и 22% в контрольной группе (все различия статистически незначимы). Суммарный клинический эффект, оцененный по частоте комбинированной конечной точки (инсульт / ИМ / сосудистая смерть / большое экстракраниальное кровотечение / тромбоэмболия легочной артерии / СЭ), также не различался между группами (28% в группе апиксабана и 31% в контрольной группе).

Поэтому в первую очередь необходимо оценить факторы риска повторного ВЧК. К немодифицируемым факторам риска его развития относят пожилой возраст, мужской пол, азиатское происхождение, хроническую болезнь почек, хронические цереброваскулярные заболевания (церебральная амилоидная ангиопатия, церебральная микроангиопатия). Затем целесообразно выявить и скорректировать модифицируемые факторы риска, такие как неконтролируемая АГ, злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами (кокаин, героин, амфетамин и др.), сопутствующую терапию антиагрегантами и ОАК [15].

Сроки возобновления терапии ОАК разнятся в зависимости от клинических рекомендаций. Так, в европейских клинических рекомендациях 2020 г. по диагностике и лечению пациентов с ФП [15] пациентам с ФП, перенесшим ВЧК, рекомендуется возобновить терапию ОАК через 2–4 нед (*уровень достоверности — 2а, уровень убедительности — С*). Согласно рекомендациям Минздрава России 2020 г. [9], возобновление терапии ОАК после ВЧК у пациентов с ФП может быть рекомендовано через 4–8 нед. Как европейские, так и отечественные эксперты обращают внимание на то, что решение о возобновлении терапии, так же как и после ИИ, должно проводиться мультидисциплинарной командой (врач-кардиолог, врач-невролог) при условии устранения причины кровотечения, коррекции модифицируемых факторов риска ГИ и после оценки риска и пользы возобновления/начала терапии ОАК.

Кроме снижения риска ИИ и СЭ, препараты из группы ПОАК также превосходят варфарин в отношении снижения риска ГИ. В субанализе РКИ ARISTOTLE [22] у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе, помимо уменьшения риска повторного инсульта, снижался риск и ГИ (ОР 0,40; 95% ДИ 0,21–0,78). В исследовании ARISTOPHANES [23] все ПОАК показали статистически значимо меньший риск развития ГИ по сравнению с варфарином, в том числе у пожилых «хрупких» пациентов [30]. При этом на фоне применения апиксабана отмечался статистически значимо меньший риск развития ГИ по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,79).

## Безопасность терапии ПОАК при вторичной профилактике инсульта

Помимо более выраженного, по сравнению с варфарином, снижения риска ИИ и ГИ, ПОАК в целом имеют благоприятный профиль безопасности. Однако важно учитывать основные нежелательные явления при назначении ПОАК, которыми являются большие кровотечения — желудочно-кишечные (ЖКК) и ВЧК. По данным РКИ, апиксабан обладает наиболее благоприятным профилем безопасности по сравнению с варфарином. Так, по данным исследования RE-LY [19], на фоне дабигатрана, по сравнению с варфарином, отмечался меньший риск больших и жизнеугрожающих кровотечений, а также ВЧК, однако риск ЖКК был статистически значимо выше. Результаты РКИ ROCKET AF [20] показали, что частота больших кровотечений была сопоставима в группах ривароксабана и варфарина, риск ВЧК был ниже на фоне приема ривароксабана, однако риск ЖКК был выше при приеме ривароксабана. В исследовании ARISTOTLE [21] прием апиксабана был ассоциирован со статистически значимым снижением риска больших кровотечений и ВЧК по сравнению с варфарином. Кроме того, риск ЖКК также снижался у пациентов с ФП, получавших апиксабан. У пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе также был выявлен меньший риск больших кровотечений и ВЧК, а риск ЖКК был сопоставим с таковым при использовании варфарина [22].

В исследовании ARISTOPHANES [23] апиксабан и дабигатран были ассоциированы с меньшим риском больших кровотечений по сравнению с варфарином, а ривароксабан, наоборот, — с повышенным риском. На фоне приема апиксабана также отмечалась меньшая частота ЖКК, в то время как терапия ривароксабаном была связана с повышенным их риском. В дополнительном анализе исследования ARISTOPHANES [30] у пожилых пациентов с ФП наименьший риск больших кровотечений и ЖКК отмечался на фоне приема апиксабана по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном.

## Заключение

Наличие ФП значительно повышает риск повторного ИИ, поэтому пациенты с кардиоэмболическим ИИ/ТИА в анамнезе в обязательном порядке должны получать АКТ (при отсутствии абсолютных противопоказаний), при этом, по данным РКИ и исследований реальной клинической практики, при неклапанной фибрилляции ПОАК имеют преимущества перед варфарином в плане эффективности и безопасности, что отражено в соответствующих российских и зарубежных рекомендациях. В настоящее время отсутствуют данные РКИ о сроках возобновления/инициации АКТ как после ИИ, так и после ГИ/ВМК. В российских клинических рекомендациях по ФП 2020 г. возобновлять/начинать АКТ предлагается на 1–3–12-й день после перенесенного ИИ в зависимости от степени его тяжести, а после ВЧК — через 4–8 нед. В рекомендациях подчеркивается, что в обоих случаях решение принимает мультидисциплинарный консилиум (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки рисков повторного ИИ и кровотечений. Большое значение имеет выбор конкретного представителя класса ПОАК, по-

скольким пациентам, перенесшим ТИА/инсульт, — это в основном пожилые люди, с большим количеством сопутствующих заболеваний, которые, в свою очередь, повышают риски повторного инсульта и кровотечений. Согласно результатам многих исследований, включая РКИ, субанализы РКИ, метаанализы, исследования реальной

клинической практики, оптимальное соотношение эффективности/безопасность у пожилых полиморбидных пациентов с ФП имеет апиксабан, который является препаратом выбора у пациентов с различным риском развития инсульта, высоким риском развития ВЧК и ЖКК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. ID: 171. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2) (дата обращения 25.05.2022). [Ministry of Health of the Russian Federation. Rubricator of clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. ID: 171. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2) (accessed May 25, 2022) (In Russ.)].
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017 Apr;48(4):867–72. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414
- Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke — A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Aug;30(8):105935. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935
- Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke.* 2015 Apr;46(4):936–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008714
- Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):261–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002282
- Zheng S, Yao B. Impact of risk factors for recurrence after the first ischemic stroke in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2019 Feb;60:24–30. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.026
- Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594 (In Russ.)].
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983 Sep-Oct;14(5):688–93. doi: 10.1161/01.str.14.5.688
- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007 Feb;38(2):423–30. doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f
- Gabet A, Oli V, Bejot Y. Atrial Fibrillation in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, Dijon Stroke Registry (2006–2017). *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 7;10(17):e020040. doi: 10.1161/JAHA.120.020040
- DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 29;70(9):1173–82. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.724
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364–e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Umashankar K, Mammi M, Badawoud E, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Prior Stroke: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022 Apr 25. doi: 10.1007/s10557-022-07336-w. Online ahead of print.
- Xian Y, Xu H, O'Brien EC, et al. Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol.* 2019 Oct 1;76(10):1192–202. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2099
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):503–11. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Epub 2012 May 8.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018 Dec;49(12):2933–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2175–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891. Epub 2015 Jun 30.

25. Cappellari M, Carletti M, Danese A, Bovi P. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Oct;42(3):393-8. doi: 10.1007/s11239-016-1393-9
26. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, et al. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results of the AREST Trial. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1164-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030042. Epub 2021 Feb 25.
27. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):117-26. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9
28. SoSTART Collaboration. Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):842-53. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00264-7
29. Schreuder FHBM, van Nieuwenhuizen KM, Hofmeijer J, et al; APACHE-AF Trial Investigators. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Nov;20(11):907-16. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00298-2
30. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):42-52. doi: 10.1111/joim.13140. Epub 2020 Jul 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.04.2022/24.05.2022/31.05.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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