

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus (Q3)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

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

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

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

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

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

д.п.н., проф. Ю.В. Миладзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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

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

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

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulnikina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

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

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

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

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

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

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

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

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark

Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2022;14(4):1–113.

Подписано в печать 15.08.2022.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

2022, том 14, № 4

Л Е К Ц И Я

*Дёмин Д.А., Кулеш А.А., Виноградов О.И., Демецкая В.В., Козьмин Д.Ю.,
Энгиноев С.Т., Дёмина Е.В., Николаева Е.В., Шапошникова Е.И., Стомпель Д.Р.*

Неврологические осложнения инфекционного эндокардита: 10 правил ведения пациента	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

Пойдашева А.Г., Сеницын Д.О., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

Структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с фармакорезистентной депрессией	12
--	----

Кокуркина Р.Г., Менделевич Е.Г.

Когнитивная дисфункция у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа и ее взаимосвязь со степенью эктопии миндалин мозжечка	20
---	----

Никулина К.В., Воробьева О.В., Фатеева В.В.

Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования	25
---	----

Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В., Трипельгорн А.Н., Гафарова А.В.

Курение и нарушения сна (популяционное исследование по программе ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»)	33
--	----

*Толмачева В.А., Юзбашян П.Г., Петелин Д.С., Волель Б.А.,
Салюхина Н.И., Нодель М.Р., Романов Д.В.*

Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии	38
---	----

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

Муртазалиева Д.М., Закарьяева А.Р., Струценко М.В., Осипов И.Ю., Шогенов З.С.

Клинический случай механической реканализации повторной церебральной эмболии в острейшем периоде ишемического инсульта, протекавшего с геморрагической трансформацией	44
---	----

Петелин Д.С., Гамирова А.Н., Воскресенская О.Н., Волель Б.А.

СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений	51
--	----

Ахмеджанова Л.Т., Баринев А.Н., Леонтьева М.С., Мандра Е.В.

Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли	54
---	----

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

Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию	62
---	----

О Б З О Р Ы

Николенко В.Н., Ризаева Н.А., Булыгин К.В., Анохина В.М., Болотская А.А.

Роль оксидативного стресса в развитии болезни Альцгеймера	68
---	----

Тювина Н.А., Высокова В.О., Ефремова Е.Н., Лавриненко О.В.

Клинические особенности психических нарушений в период пандемии новой коронавирусной инфекции	75
---	----

Петрова Н.Н.

Приверженность антидепрессивной терапии: опыт клинической практики на примере агомелатина	82
---	----

*Шавловская О.А., Сарвилина И.В., Громова О.А., Шаров М.Н.,
Бокова И.А., Прокофьева Ю.С., Шавловский Н.И.*

Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов	87
---	----

Старчина Ю.А., Косивцова О.В.

Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию	96
---	----

Яковенко Е.В., Аббасов Ф.А.

Пирибедил в лечении психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона	103
--	-----

И Н Ф О Р М А Ц И Я

*Танашян М.М., Шамалов Н.А., Вознюк И.А., Янишевский С.Н.,
Виноградов О.И., Хасанова Д.Р., Тихомирова О.В., Парфенов В.А.,
Ощепкова Е.В., Ежов М.В., Гуревич В.С., Архипов В.В.*

Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов)	108
--	-----

LECTURE

*Demin D.A., Kulesh A.A., Vinogradov O.I., Demetskaya V.V., Kozmin D.Yu.,
Enginoyev S.T., Demina E.V., Nikolaeva E.V., Shaposhnikova E.I., Stompel D.R.*

Neurological complications of infective endocarditis: 10 rules of patient management	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Poydasheva A.G., Sinityn D.O., Bakulin I.S., Suponeva N.A., Piradov M.A.

Structural and functional biomarkers of the effect of navigational repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant depression	12
---	----

Kokurkina R.G., Mendelevich E.G.

Cognitive dysfunction in patients with Chiari malformation type 1 and its relationship with the degree of cerebellar tonsil ectopia	20
--	----

Nikulina K.V., Vorobieva O.V., Fateeva V.V.

Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study	25
--	----

Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulin I.V., Tripelgorn A.N., Gafarova A.V.

Smoking and sleep disorders (population-based study under the WHO "MONICA-psychosocial" program)	33
--	----

*Tolmacheva V.A., Yuzbashyan P.G., Petelin D.S., Volel B.A.,
Salouhina N.I., Nodel M.R., Romanov D.V.*

Anxiety-depressive spectrum disorders in cervical dystonia	38
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Murtazalieva D.M., Zakaryaeva A.R., Strutsenko M.V., Osipov I.Yu., Shogenov Z.S.

A clinical case of mechanical recanalization of recurrent cerebral embolism in the hyperacute period of ischemic stroke with hemorrhagic transformation	44
--	----

Petelin D.S., Gamirova A.N., Voskresenskaya O.N., Volel B.A.

SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series	51
--	----

Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Leontyeva M.S., Mandra E.V.

Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome	54
---	----

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

Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity	62
---	----

REVIEWS

Nikolenko V.N., Rizaeva N.A., Bulygin K.V., Anokhina V.M., Bolotskaya A.A.

The role of oxidative stress in the development of Alzheimer's disease	68
--	----

Tyuvina N.A., Vysokova V.O., Efremova E.N., Lavrinenko O.V.

Clinical features of mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection	75
--	----

Petrova N.N.

Adherence to antidepressant therapy: clinical experience on the example of agomelatine	82
--	----

*Shavlovskaya O.A., Sarvilina I.V., Gromova O.A., Sharov M.N.,
Bokova I.A., Prokofieva Yu.S., Shavlovsky N.I.*

Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views	87
--	----

Starchina Yu.A., Kosivtsova O.V.

Cognitive impairment in patients with coronavirus infection	96
---	----

Yakovenko E.V., Abbasov F.A.

Piribedil in the treatment of mental and cognitive impairments in Parkinson's disease	103
---	-----

INFORMATION

*Tanashyan M.M., Shamalov N.A., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N.,
Vinogradov O.I., Khasanova D.R., Tikhomirova O.V., Parfenov V.A.,
Oshchepkova E.V., Ezhov M.V., Gurevich V.S., Arkhipov V.V.*

Control of dyslipidemia in the prevention of recurrent ischemic cerebrovascular accidents (expert opinion)	108
--	-----

Неврологические осложнения инфекционного эндокардита: 10 правил ведения пациента

Дёмин Д.А.¹, Кулеш А.А.², Виноградов О.И.³, Демецкая В.В.¹, Козьмин Д.Ю.¹,
Энгиноев С.Т.^{1,4}, Дёмина Е.В.¹, Николаева Е.В.⁵, Шапошникова Е.И.¹, Стомпель Д.Р.¹

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань;

⁵ГБУЗ СК «Пятигорская городская клиническая больница №2», Пятигорск

¹Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роща, 4; ²Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

³Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ⁴Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;

⁵Россия, 357538, Пятигорск, ул. Адмиральского, 6

Инфекционный эндокардит — серьезный диагностический и лечебный вызов для врачей многих специальностей. С целью формирования структурированного подхода к ведению пациентов в статье обсуждаются ключевые положения, касающиеся неврологических аспектов заболевания, которые сформулированы в десяти правилах. Они охватывают клиническую диагностику эндокардита у пациентов с инсультом, особенности реперфузионной терапии, подходы к назначению антитромботической и антибактериальной терапии, а также вопросы хирургического лечения.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; неврологические осложнения; инсульт; диагностика; лечение.

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

Для ссылки: Дёмин ДА, Кулеш АА, Виноградов ОИ и др. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита: 10 правил ведения пациента. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-11

Neurological complications of infective endocarditis: 10 rules of patient management

Demin D.A.¹, Kulesh A.A.², Vinogradov O.I.³, Demetskaya V.V.¹, Kozmin D.Yu.¹, Enginoyev S.T.^{1,4}, Demina E.V.¹, Nikolaeva E.V.⁵,
Shaposhnikova E.I.¹, Stompel D.R.¹

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan; ²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ³N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Astrakhan; ⁵Pyatigorsk City Clinical Hospital No. 2, Pyatigorsk

^{1,4}, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan 414011, Russia; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ³70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia; ⁴121, Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia; ⁵6, Admiralskogo St., Pyatigorsk 357538, Russia

Infective endocarditis is a serious diagnostic and therapeutic challenge for doctors of many specialties. In order to form a structured approach to patient management, the article discusses the key points regarding the neurological aspects of the disease, which are formulated in ten rules. They cover the clinical diagnosis of endocarditis in patients with stroke, features of reperfusion therapy, approaches to prescribing antithrombotic and antibiotic therapy, as well as issues of surgical treatment.

Keywords: infective endocarditis; neurological complications; stroke; diagnostics; treatment.

Contact: Alexey Alexandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Demin DA, Kulesh AA, Vinogradov OI, et al. Neurological complications of infective endocarditis: 10 rules of patient management. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-11

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — серьезный диагностический и лечебный вызов для врачей многих специальностей, учитывая широкое многообразие клинических проявлений данного заболевания и необходимость максимальной индивидуализации тактики ведения пациента. При этом поражение нервной системы относится к наиболее распространенным некардиальным осложнениям ИЭ с частотой 25–70% [1, 2]. Неврологические осложнения ИЭ имеют важное клиническое значение, так как влияют на

первичную диагностику, особенности медикаментозной терапии, сроки хирургического лечения и прогноз течения заболевания [1] (см. таблицу).

С целью формирования структурированного подхода к ведению пациентов с ИЭ, особенно актуального в условиях вариабельности его клинической картины, мы решили осветить ключевые положения по неврологическим аспектам заболевания, сформулировав их в десяти основных правилах.

1. У пациента с инсультом и гипертермией подозревайте ИЭ.

ИЭ – инфекционное поражение эндокарда с вовлечением одного или нескольких клапанов сердца. Формирование вегетаций приводит к эмболическим осложнениям, при этом в 7% случаев инсульт может быть первым проявлением заболевания [1]. Таким образом, ИЭ включает в себя следующие симптомы и признаки:

- общеинфекционные (гипертермия у 9 из 10 пациентов, озноб, повышение воспалительных маркеров крови – лейкоциты, С-реактивный белок, СОЭ, прокальцитонин);
- кардиальные (аускультативный шум, данные эхокардиографии – вегетации, абсцесс, дисфункция нативного или протезированного клапана, псевдоаневризма, перфорация, фистула, аневризма клапана);
- эмболия: ишемический инсульт (ИИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), системная эмболия при «левостороннем» ИЭ – поражение аортального и/или митрального клапана; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) или парадоксальная эмболия при «правостороннем» ИЭ – поражение трикуспидального клапана или наличие электродов кардиостимулятора.

К факторам риска ИИ при ИЭ относятся размер вегетации и ее мобильность. Так, по данным С. Deprele и соавт. [3], при вегетациях <10 мм риск эмболии составляет 22%, а при их размерах >10 мм – 57%. Согласно данным Е. Garcia-Sabrega и соавт. [1], на каждый миллиметр длины вегетации приходится 10% увеличение числа ишемических событий. К другим факторам риска относятся: возбудитель *Staphylococcus aureus* (высокая вирулентность), ИЭ митрального клапана (особенно передней створки, как более мобильной), многоклапанный ИЭ, протезный ИЭ, наличие абсцесса (паравальвулярно или на створке клапана), предшествующая эмболия и отсутствие или задержка антибактериальной терапии [1, 4, 5].

Спектр неврологических осложнений ИЭ

The spectrum of neurological complications of IE

Подтип осложнений	Клинические варианты
Церебральное поражение	Инсульт (ишемический, геморрагический) Транзиторная ишемическая атака Церебральные микрокровоизлияния Инфекционные аневризмы Менингит/менингоэнцефалит, абсцесс Токсическая энцефалопатия
Спинальное поражение	Миелит, эпидурит и абсцесс (чаще при спондилите), спинальный инсульт
Поражение периферической нервной системы	Полинейромиопатия критических состояний, синдром Гийена–Барре, периферическая мононевропатия
Поражение костно-суставной системы	Септический спондилит, артрит, абсцесс <i>m. iliopsoas</i>

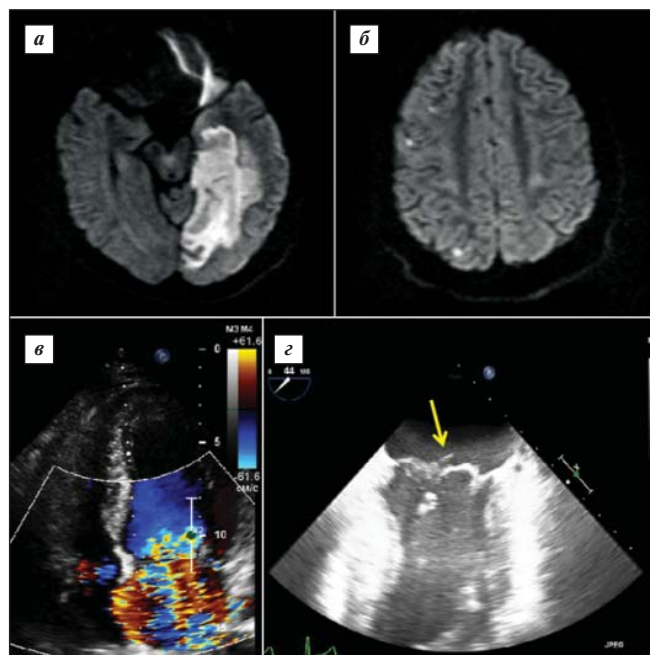


Рис. 1. Клинический пример №1'.

Мужчина, 37 лет. После оперативного лечения по поводу мочекаменной болезни стал отмечать гипертермию до 39 °С, одышку, боль в мышцах. Через 2 нед перенес ИИ с развитием правосторонней гемипареза, сенсорной афазии (а – МРТ DWI демонстрирует острый инфаркт в бассейне левой задней мозговой артерии, б – также на МРТ DWI выявлены кортикальные микроинфаркты в правой гемисфере головного мозга; таким образом, у пациента имеется поражение разных сосудистых бассейнов, что характерно для кардиоэмболии). Реперфузионная терапия не проводилась. По данным ТТ-ЭхоКГ (в) выявлены митральная недостаточность 3-й степени, утолщение створок митрального клапана. По данным ЧП-ЭхоКГ (г) – вегетации на митральном клапане длиной до 1 см (желтая стрелка). Микробиологическое исследование крови выявило возбудителя – *Enterococcus faecalis*. Пациент получал антибактериальную терапию (линезолид, тигециклин по чувствительности). Через 1 мес после инсульта выполнено протезирование митрального клапана механическим протезом

Fig. 1. Clinical case No. 1.

Male, 37 years old. After surgical treatment for urolithiasis, he began to notice hyperthermia up to 39 °C, shortness of breath, and muscle pain. Two weeks later, he had an IS with the development of right-sided hemiparesis, sensory aphasia (a – MRI DWI demonstrates an acute infarction in the basin of the left posterior cerebral artery, b – also cortical microinfarctions in the right hemisphere of the brain were detected on MRI DWI; thus, the patient has damage in various vascular beds, which is typical for cardioembolism). Reperfusion therapy was not performed. According to TT-EchoCG (c), mitral insufficiency of the 3rd degree, thickening of the mitral valve cusps were revealed. According to TE-EchoCG (d) – vegetation on the mitral valve up to 1 cm long (yellow arrow). Microbiological examination of blood revealed the pathogen – *Enterococcus faecalis*. The patient received antibiotic therapy (linezolid, tigecycline according to sensitivity). Mitral valve replacement with a mechanical prosthesis was performed 1 month after the stroke

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

Исходя из этого, у пациента с гипертермией и эмболическими событиями необходимо исключить ИЭ путем выполнения трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ) и микробиологического исследования (посева) крови. При наличии механического протеза клапана, внутрисердечных устройств (электроды, окклюдеры) или отрицательных данных первичной ТТ-ЭхоКГ требуется выполнение чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) [6]. Клинический пример ИЭ-ассоциированного ИИ представлен на рис. 1.

2. Если пациенту с инсультом на фоне ИЭ (подтвержденного или предполагаемого) показана реперфузионная терапия — выбор за механической тромбэктомией.

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, AHA/ASA) от 2019 г. и Европейской организации по изучению инсульта (European Stroke Organisation, ESO) от 2021 г., проведение внутривенной тромболитической терапии (в/в ТЛТ) при подозрении на ИЭ противопоказано [7, 8]. Это связано с очень высоким риском геморрагической трансформации — внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) возникает в 20–60% случаев. Причиной является ИЭ-ассоциированный ангиит церебральных артерий с эрозированием сосудистой стенки, а также образованием инфекционных (микробных, «микотических») аневризм, при этом исключение последних по данным КТ- или МР-ангиографии также не позволяет выполнить в/в ТЛТ. Помимо высокого риска, в/в ТЛТ также обладает меньшей эффективностью в отношении реканализации окклюзированной артерии, так как эмбол обычно является не тромбом, а фрагментом вегетации (материальный эмбол) [9, 10]. Таким образом, методом выбора реперфузионной терапии (при наличии окклюзии крупной артерии) является механическая тромбэктомия, обладающая большей эффективностью и безопасностью в условиях ИЭ [6, 10].

3. У пациента с инсультом на фоне ИЭ успешно выполнена механическая тромбэктомия — проведите микробиологическое исследование эмбола.

Важный диагностический критерий ИЭ — выявление возбудителя при помощи микробиологического исследования крови («большой» критерий ИЭ по Duke). При этом посевы необходимо производить, не дожидаясь пика лихорадки и до начала антибактериальной терапии [6]. С целью

повышения вероятности идентификации возбудителя и быстрого начала таргетной антибактериальной терапии можно дополнительно исследовать полученный при механической тромбэктомии эмболический материал, являющийся фрагментом вегетации. До выявления возбудителя пациентам показана эмпирическая антибактериальная терапия [6]:

- ИЭ нативного клапана, поздний протезный ИЭ (≥ 12 мес после операции): ампициллин в/в (12 г/сут в 4–6 введений) + гентамицин в/в или в/м (3 мг/кг в сутки в одно введение) +/- флоксациллин;
- ранний протезный ИЭ (<12 мес после операции), нозокомиальный, связанный с медицинской помощью ИЭ: ванкомицин в/в (30 мг/кг в сутки в два введения) + гентамицин в/в или в/м (3 мг/кг в сутки в одно введение) +/- рифампицин.

4. У пациента с инсультом на фоне ИЭ следует избегать (по возможности) назначения антитромботической терапии.

Ни антикоагулянтная, ни антитромбоцитарная терапия не показана для снижения риска повторных тромбозов.



Рис. 2. Клинический пример №2.

Мужчина, 21 год. Наблюдался с диагнозом «бронхиальная астма», в 2018 г. — ухудшение состояния: гипертермия, одышка; на ТТ-ЭхоКГ выявлена вегетация на основании передней створки митрального клапана (а); лабораторные данные — посев крови отрицательный, лейкоцитоза нет, повышение уровня эозинофилов (до 24%), СОЭ (до 44 мм/ч). На МРТ сердца — мобильная вегетация, исходящая из основания передней створки митрального клапана и пролабирующая в полость левого желудочка (б). МРТ головного мозга — асимптомные инфаркты, симметричная локализация которых более характерна для васкулита, а не эмболии (в). Со стороны почек — признаки гломерулонефрита. Поставлен диагноз эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс) с НБТЭ. Пациенту выполнена кардиохирургическая операция — открытая тромбэктомия, учитывая высокий риск эмболических событий, и назначена терапия преднизолоном с положительным эффектом.

Fig. 2. Clinical case No. 2.

Male, 21 years old. He was observed with a diagnosis of bronchial asthma, in 2018 — worsening of his condition: hyperthermia, shortness of breath, vegetation on the basis of the anterior leaflet of the mitral valve (a) was detected on TT-EchoCG; laboratory data — blood cultures are negative, there is no leukocytosis, an increase in the level of eosinophils (up to 24%), ESR (up to 44 mm/h). MRI of the heart shows a mobile vegetation originating from the base of the anterior leaflet of the mitral valve and prolapsing into the cavity of the left ventricle (b). Brain MRI shows asymptomatic infarctions, the symmetrical localization of which is more characteristic of vasculitis than embolism (c). The signs of glomerulonephritis in the kidneys. A diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg—Strauss syndrome) with non-bacterial thrombotic endocarditis was made. The patient underwent cardiac surgery — open thrombectomy, given the high risk of embolic events, and prednisolone therapy was prescribed with a positive effect.

болических событий при ИЭ. При наличии дополнительных показаний к антитромботической терапии необходимо на индивидуальной основе оценить соотношение риска и пользы, учитывая повышение частоты ВЧК при проведении антикоагуляции [1]. Целесообразно назначение антикоагулянтной терапии в следующих клинических ситуациях:

- механический протез клапана (особенно при митральной позиции протеза и/или наличии фибрилляции предсердий);
- фибрилляция предсердий с CHA2DS2-VASc ≥ 2 баллов;
- венозные тромбоэмболические осложнения (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, не связанная с ИЭ трикуспидального клапана).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2015 г., в качестве инициальной антикоагулянтной терапии (или для заме-

ны принимаемого до инсульта перорального антикоагулянта) целесообразно использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ; без болюса для снижения риска кровотечений). Сроки назначения антикоагулянтной терапии зависят от размера инфаркта, тяжести инсульта, наличия и типа геморрагической трансформации. Обычно НМГ или НФГ назначаются на 1–2 нед (до стабилизации состояния и/или решения вопроса о раннем хирургическом лечении) с последующим переходом на пероральный прием антикоагулянта [6].

5. У пациента с инсультом и вегетациями при отсутствии гипертермии и лабораторных признаков инфекционного процесса подозревайте небактериальный тромбэндокардит.

Небактериальный тромбэндокардит (НБТЭ) – неинфекционный эндокардит, характеризующийся наличием стерильных вегетаций (состоят из фибрина и агрегатов тромбоцитов) с высоким эмболическим потенциалом. В 80% случаев НБТЭ ассоциирован со злокачественными новообразованиями (чаще аденокарциномой), реже наблюдается при диффузных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка) и/или антифосфолипидном синдроме, гиперкоагуляционных состояниях, ВИЧ-инфекции и т. д. [11]. НБТЭ следует подозревать в следующих клинических ситуациях:

- ТТ-ЭхоКГ и/или ЧП-ЭхоКГ выявляют вегетации (без деструкции клапана), но у пациента отсутствует гипертермия (исключениями могут быть рак и активный васкулит) и лабораторные признаки инфекционного процесса (в том числе отрицательные посевы крови);
- наличие анамнеза или клинических проявлений онкологического заболевания, системной красной волчанки и/или антифосфолипидного синдрома;
- отсутствие ответа на антибактериальную терапию.

Диагностика НБТЭ имеет важное клиническое значение, так как способствует выявлению основного заболевания (рак, системная красная волчанка и т. д.), а также изменению лечебной тактики. Если при ИЭ следует избегать рутинной антикоагуляции, то при НБТЭ показано назначение НМГ или НФГ (при отсутствии противопоказаний, например рака с активным кровотечением) с последующим переходом на пероральный антикоагулянт [6]. Клинический пример НБТЭ представлен на рис. 2.

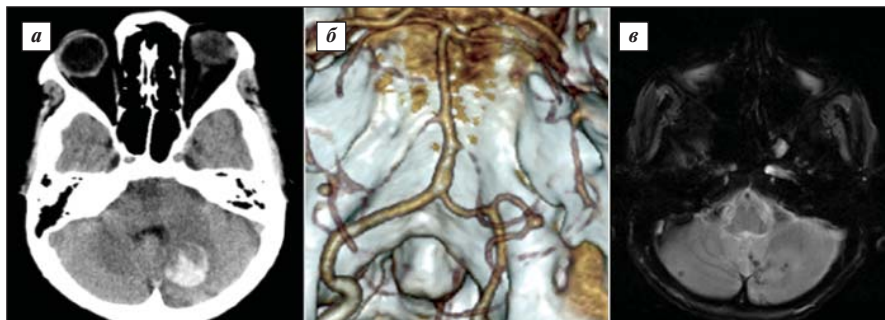


Рис. 3. Клинический пример №3.

Женщина, 57 лет. В 2016 г. проведено протезирование аортального клапана биологическим протезом (аортальная недостаточность). В 2018 г. возникли гипертермия, общая слабость. Выполнена ЧП-ЭхоКГ – на створках протеза лоцируются вегетации размером до 1,4 см. При подготовке к повторному оперативному лечению развились острая головная боль, рвота, головокружение.

Объективно – признаки центрального вестибулярного синдрома (взор-индуцированный нистагм, меняющий направление при взгляде в стороны), легкая гемипатаксия слева. По данным КТ (а) – внутримозговая гематома в левой гемисфере мозжечка, по данным КТ-ангиографии (б) – аневризма задней нижней мозжечковой артерии справа (контралатерально). Пациентка прошла лечение в первичном сосудистом отделении. Через 1 мес выполнена контрольная нейровизуализация (в): на МРТ – множественные церебральные микрокровоизлияния, хроническая гематома в мозжечке, аневризма без динамики. После этого было проведено репротезирование аортального клапана биопротезом (без осложнений)

Fig. 3. Clinical case No. 3.

Female, 57 years old. In 2016, the aortic valve was replaced with a biological prosthesis (aortic insufficiency). In 2018, hyperthermia and general weakness developed.

A TE-EchoCG was performed – vegetations up to 1.4 cm in size were located on the folds of the prosthesis. Acute headache, vomiting, and dizziness developed before a repeated surgical treatment was performed. Objectively, there are signs of central vestibular syndrome (gaze-induced nystagmus that changes direction when looking to the sides), mild hemiataxia on the left. According to CT (a) – intracerebral hematoma in the left hemisphere of the cerebellum, according to CT angiography (b) – aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery on the right (contralateral). The patient was treated in the primary vascular department. Control neuroimaging was performed 1 month later (c): MRI showed multiple cerebral microhemorrhages, chronic hematoma in the cerebellum, aneurysm without dynamics. After that, aortic valve replacement with a bioprosthesis was performed (without complications)

6. При сомнениях в диагнозе ИЭ у пациента без анамнеза инсульта или ТИА выполняйте МРТ головного мозга. Асимптомные эмболические инфаркты и инфекционные аневризмы — дополнительные диагностические критерии.

ИЭ — заболевание с высокой частотой асимптомных неврологических осложнений. В исследовании X. Duval и соавт. [12] у пациентов без неврологических симптомов МРТ позволила выявить церебральные осложнения в 8 из 10 случаев: у 47% пациентов — асимптомные инфаркты, у 59% — церебральные микрокровоизлияния, у 6% — ВЧК, у 8% — субарахноидальное кровоизлияние (САК), у 8% — нераспорвавшиеся инфекционные аневризмы, у 6% — абсцессы. У 2/3 пациентов зафиксировано более одного вида поражения мозга. Раннее выполнение МРТ повысило классификацию ИЭ до определенного или вероятного у каждого третьего пациента за счет учета «немых» эмболий и инфекционных аневризм — «малых» критериев заболевания по Duke. Таким образом, при сомнениях в диагнозе целесообразно выполнить МРТ головного мозга (DWI, FLAIR, T1, T2, T2*/SWI/SWAN) с времяпролетной (time of flight, TOF) МР-ангиографией для поиска указанных изменений [6]. Учитывая, что средняя задержка в верификации ИЭ составляет 2 нед, а у 1/4 пациентов диагноз устанавливается дольше 1 мес, подход с использованием МРТ способствует более раннему старту терапии [13–15].

7. При острой головной боли у пациента с ИЭ подозревайте САК на фоне разрыва инфекционной аневризмы.

К внутричерепным геморрагическим осложнениям ИЭ относятся внутримозговые кровоизлияния и САК, а также геморрагическая трансформация ИИ [16]. САК из-за разрыва инфекционных аневризм возникает у 8% пациентов с ИЭ, у такого же числа пациентов выявляют-

ся асимптомные аневризмы [12]. Инфекционные аневризмы часто множественные, веретенообразные, расположены в корковых сегментах артерий. Такая локализация обусловлена дистальным распространением инфекционных эмболов с последующим развитием ангиита и аневризм. Из-за тонкой стенки аневризмы (в том числе малых размеров) могут иметь высокий риск разрыва [16, 17].

При подозрении на САК (головная боль, боль в шее, кратковременная потеря сознания, рвота, менингеальные симптомы) показано проведение КТ головного мозга и КТ- или МР-ангиографии. Важно отметить, что при САК в условиях ИЭ пациенты часто описывают головную боль не как громоподобную, а как неопределенную и диффузную [18]. При отрицательных данных КТ показана люмбальная пункция для выявления признаков кровоизлияния (эритроциты, ксантохромия ликвора) или менингита — другого осложнения ИЭ. В случае подтвержденного САК, но отрицательных данных КТ- или МР-ангиографии пациенту показано проведение селективной церебральной ангиографии, имеющей более высокую чувствительность в выявлении аневризм малых размеров [19].

Согласно рекомендациям ESC (2015), эндоваскулярное или открытое хирургическое лечение аневризм показано при их разрыве (до кардиохирургической операции), а также при очень больших и прогрессирующих размерах, несмотря на проводимую антибактериальную терапию [6].

8. При наличии ВЧК отложите (по возможности) хирургическое лечение ИЭ на 4 нед.

Инсульт является независимым фактором риска послеоперационной летальности у пациентов с ИЭ. В многоцентровом наблюдательном исследовании E. Garcia-



Рис. 4. Алгоритм определения сроков кардиохирургического вмешательства при ИЭ.

ОГ — окклюзионная гидроцефалия

Fig. 4. Algorithm for determining the timing of cardiac surgery in IE

Sabrega и соавт. [1] пациенты с ВЧК имели более высокий уровень смертности при операции, выполненной в течение 4 нед после инсульта, чем пациенты с хирургическим вмешательством в более поздние сроки (75% против 40%). Повышенная частота неблагоприятных исходов связана с экспансией ВЧК при антикоагуляции во время искусственного кровообращения. Таким образом, согласно рекомендациям ESC (2015) и АНА (2015), при геморрагическом инсульте на фоне ИЭ рекомендовано отложить кардиохирургическое лечение на срок не менее 4 нед [6, 19]. Клинический пример ВЧК при ИЭ представлен на рис. 3, а алгоритм выбора сроков операции в зависимости от типа неврологических осложнений — на рис. 4.

9. У пациентов с ИЭ при жалобах на боль в поясничной области подозревайте пиогенный спондилит.

Согласно исследованию A. Carbone и соавт. [20], пиогенный спондилит (спондилодисцит) наблюдается у 8,5% пациентов с ИЭ. Чаще поражается поясничный отдел позвоночника (2/3 случаев), особенно L_{III–IV}. Таким образом,

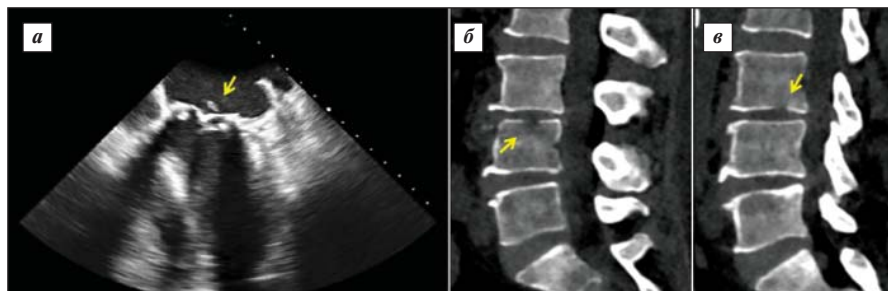


Рис. 5. Клинический пример №4.

Женщина, 66 лет. В 2010 г. — протезирование митрального клапана механическим протезом по поводу ревматического стеноза.

В 2013 г. — тромбоз протеза (приверженность терапии варфарином низкая), выполнено репротезирование клапана биологическим протезом. В ноябре 2021 г. — гипертермия, интенсивная головная боль, тошнота, боль в пояснице.

Диагностирован менингит, прошла курс антибактериальной терапии.

После выписки — сохранение гипертермии и боли в пояснице, выраженная слабость, снижение массы тела, лабораторно выявлена тяжелая анемия (до 53 г/л).

Гематологической, онкологической патологии не выявлено.

На ЧП-ЭхоКТ (а) — отрыв створки биопротеза и транспротезная регургитация 2-й степени. По данным КТ — признаки спондилита L_{III} и L_{IV} (б, в). По данным посева крови — *Enterococcus faecalis*.

Установлен диагноз ИЭ, выполнено репротезирование клапана биологическим протезом. Оперативное лечение спондилита не потребовалось

Fig. 5. Clinical case No. 4.

Woman, 66 years old. In 2010 — mitral valve replacement with a mechanical prosthesis for rheumatic stenosis. In 2013, thrombosis of the prosthesis (low compliance with warfarin therapy), the valve was replaced with a biological prosthesis. In November 2021 — hyperthermia, intense headache, nausea, back pain. She was diagnosed with meningitis and underwent a course of antibiotic therapy. After discharge — persistence of hyperthermia and back pain, severe weakness, weight loss, laboratory revealed severe anemia (up to 53 g/l).

Hematological, oncological pathology were not revealed. On TE-EchoCG (a) — detachment of the leaflet of the bioprosthesis and transprosthetic regurgitation of the 2nd degree. According to CT data, signs of spondylitis L_{III} and L_{IV} (b, c). According to blood culture — *Enterococcus faecalis*. A diagnosis of IE was made, and valve replacement with a biological prosthesis was performed.

Surgical treatment of spondylitis was not required

у пациента с болью в спине (со спинальной либо корешковой симптоматикой или без таковой) на фоне ИЭ необходимо выполнить КТ или МРТ для первичной диагностики спондилита, а также оценки его осложнений, таких как эпидуральный абсцесс [21]. В целом спондилит имеет благоприятный прогноз: полное восстановление достигается у 85% пациентов в течение года, а необходимость в хирургическом лечении имеется в 3,9% случаев [20]. Клинический пример ИЭ-ассоциированного спондилита представлен на рис. 5.

10. У пациентов с менингитом, вызванным *Staphylococcus aureus*, выполняйте эхокардиографию — у каждого пятого пациента можно выявить ИЭ.

Эндокардит выявляется у 2% пациентов с бактериальным менингитом [22]. Однако при менингите, вызванном *St. aureus*, ИЭ встречается у одного из трех-пяти пациентов [23, 24]. Таким образом, в следующих клинических ситуациях при менингите необходимо иметь высокий уровень клинической настороженности в отношении ИЭ: выявление *St. aureus*, шум при аускультации сердца, перманентная или рецидивирующая лихорадка, анамнез клапанной патологии [22].

Заключение

ИЭ характеризуется широким спектром неврологических осложнений. Наличие гипертермии у пациента с инсультом позволяет заподозрить ИЭ, тогда как вегетации в отсутствие лихорадки и лабораторных признаков инфекционного процесса могут указывать на НБТЭ. МРТ головного мозга при ИЭ позволяет визуализировать асимптомные эмболические инфаркты, что служит дополнительным диагностическим критерием. При остром ИИ и наличии показаний к реперфузионной терапии единственным возможным методом является механическая тромбэктомия, по результатам которой целесообразно микробиологическое исследование эмбола. При ИЭ следует избегать назначения антитромботической терапии из-за риска геморрагических осложнений, в то время как при НБТЭ показано назначение антикоагулянтов. Острая головная боль у пациента с ИЭ может указывать на САК вследствие разрыва инфекционной аневризмы, а боль в поясничной области — на пиогенный спондилит. При наличии ВЧК или обширного ИИ целесообразно отложить хирургическое лечение ИЭ на 4 нед, в большинстве других случаев неврологических осложнений возможно проведение раннего хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, et al; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2272-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813
2. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 1;47(1):23-30. doi: 10.1086/588663
3. Deprele C, Berthelot P, Lemetayer F, et al. Risk factors for systemic emboli in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jan;10(1):46-53. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00735.x
4. Valenzuela I, Hunter MD, Sundheim K, et al. Clinical risk factors for acute ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with infective endocarditis. *Intern Med J*. 2018;48(9):1072-80. doi: 10.1111/imj.13958
5. Yang A, Tan C, Daneman N, et al. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Feb;25(2):178-87. doi: 10.1016/j.cmi.2018.08.010
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
7. 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
8. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865
9. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2917-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001602. Epub 2013 Aug 13.
10. Bettencourt S, Ferro JM. Acute Ischemic Stroke Treatment in Infective Endocarditis: Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Apr;29(4):104598. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104598. Epub 2020 Feb 3.
11. Zmaili MA, Alzubi JM, Kocyigit D, et al. A Contemporary 20-Year Cleveland Clinic Experience of Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Etiology, Echocardiographic Imaging, Management, and Outcomes. *Am J Med*. 2021 Mar;134(3):361-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.06.047. Epub 2020 Aug 19.
12. Duval X, Iung B, Klein I, et al; IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010 Apr 20;152(8):497-504, W175. doi: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006
13. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, et al. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Jun;18(6):740-7. doi: 10.1093/icvts/ivu039. Epub 2014 Mar 4.
14. Nishiguchi S, Nishino K, Kitagawa I, Tokuda Y. Factors associated with delayed diagnosis of infective endocarditis: A retrospective cohort study in a teaching hospital in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 24;99(30):e21418. doi: 10.1097/MD.00000000000021418
15. N'Guyen Y, Duval X, Revest M, et al; AEPEI study group. Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. *Ann Med*. 2017 Mar;49(2):117-25. doi: 10.1080/07853890.2016.1235282
16. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, et al. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Feb;35(2):159-68. doi: 10.1007/s10096-015-2523-6. Epub 2015 Nov 19.
17. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev*. 2010 Jan;33(1):37-46. doi: 10.1007/s10143-009-0233-1. Epub 2009 Oct 16.
18. Chukwudelunzu FE, Brown RD Jr, Wijidicks EF, Steckelberg JM. Subarachnoid haemorrhage associated with infectious endocarditis: case report and literature review. *Eur J Neurol*. 2002 Jul;9(4):423-7. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00432.x
19. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296
20. Carbone A, Lieu A, Mouhat B, et al. Spondylodiscitis complicating infective endocarditis. *Heart*. 2020 Dec;106(24):1914-8. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316492. Epub 2020 May 28.
21. Calderaro D, Gualandro DM, Yu PC, et al. Spondylodiscitis and infectious endocarditis: a round-trip to be considered. *Braz J Infect Dis*. 2008 Dec;12(6):544-5. doi: 10.1590/s1413-867020080006000021
22. Lucas MJ, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Endocarditis in adults with bacterial meningitis. *Circulation*. 2013 May 21;127(20):2056-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001545. Epub 2013 Apr 17.
23. Pedersen M, Benfield TL, Skinhoj P, Jensen AG. Haematogenous *Staphylococcus aureus* meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases. *BMC Infect Dis*. 2006 Mar 16;6:49. doi: 10.1186/1471-2334-6-49
24. Schlesinger LS, Ross SC, Schaberg DR. *Staphylococcus aureus* meningitis: a broad-based epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 1987 Mar;66(2):148-56. doi: 10.1097/00005792-198703000-00006

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.03.2022/15.04.2022/19.04.2022

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.

Дёмин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Виноградов О.И. <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>
Демецкая В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1506-179X>
Козьмин Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6999-9671>
Энгиноев С.Т. <https://orcid.org/0000-0002-8376-3104>
Дёмина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7097-296X>
Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-2449>
Шапошникова Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-9065-1189>
Стомпель Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-2400-8045>

Структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с фармакорезистентной депрессией

Пойдашева А.Г., Синицын Д.О., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Применение высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом ассоциировано с высокой вариабельностью эффекта, что определяет актуальность поиска предиктивных биомаркеров эффекта.

Цель исследования — поиск нейровизуализационных биомаркеров клинической эффективности навигационной рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом.

Пациенты и методы. В исследование было включено 30 пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом, которым проводилось 20 сессий навигационной высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) левого полушария. Проводился анализ корреляций функциональной коннективности и объема серого вещества головного мозга (СВГМ) в заданных зонах (до рТМС) со степенью редукции балла по шкале Бэка для оценки депрессии и наличием клинически значимого ответа на терапию.

Результаты и обсуждение. Показана связь между клиническим эффектом и низкими значениями функциональной коннективности между субгенуальной поясной корой и ДЛПФК правого полушария. Выявлена связь между снижением выраженности симптомов депрессии и объемом СВГМ в области островка, нижней лобной извилины, височного полюса, верхней височной извилины и срединной поясной коры левого полушария, а также связь между наличием значимого ответа на терапию и объемом СВГМ в области островка, нижней лобной извилины, височного полюса и верхней височной извилины слева.

Заключение. Полученные результаты могут стать предпосылкой к разработке индивидуальных предиктивных биомаркеров эффективности рТМС у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом.

Ключевые слова: фармакорезистентная депрессия; ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; биомаркеры; предикторы.

Контакты: Александра Георгиевна Пойдашева; alexandra.poydasheva@gmail.com

Для ссылки: Пойдашева АГ, Синицын ДО, Бакулин ИС и др. Структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с фармакорезистентной депрессией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-12-19

Structural and functional biomarkers of the effect of navigational repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant depression

Poydasheva A.G., Sinitsyn D.O., Bakulin I.S., Suponeva N.A., Piradov M.A.

Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Scientific Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia

The use of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with a drug-resistant depressive episode is associated with a high variability of its effect, which determines the relevance of the search for predictive biomarkers of the effect.

Objective: to search for neuroimaging biomarkers of the clinical effectiveness of navigational rTMS in patients with a drug-resistant depressive episode.

Patients and methods. The study included 30 patients with a drug resistant depressive episode who underwent 20 sessions of navigational high-frequency rTMS of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) of the left hemisphere. We performed an analysis of correlations between functional connectivity and gray matter volume (GMV) in given areas (before rTMS) with the degree of reduction in the Beck score for assessment of depression and the presence of a clinically significant response to therapy.

Results and discussion. A relationship was shown between the clinical effect and low values of functional connectivity between the subgenual cingulate cortex and DLPFC of the right hemisphere. A relationship was found between a decrease in the severity of symptoms of depression and the volume of GMV in the insula, inferior frontal gyrus, temporal pole, superior temporal gyrus, and median cingulate cortex of the left hemisphere, as well as a relationship between the presence of a significant response to therapy and the volume of GMV in the insula, inferior frontal gyrus, temporal pole and superior temporal gyrus on the left.

Conclusion. The obtained results may become a prerequisite for the development of individual predictive biomarkers of the effectiveness of rTMS in patients with a resistant depressive episode.

Keywords: drug-resistant depression; repetitive transcranial magnetic stimulation; biomarkers; predictors.

Contact: Alexandra Georgievna Poydasheva; alexandra.poydasheva@gmail.com

For reference: Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS, et al. Structural and functional biomarkers of the effect of navigational repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-12-19

Депрессивное расстройство — одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся высокой долей инвалидизации пациентов молодого возраста [1, 2]. На долю депрессии приходится 4,3% утраченных лет жизни с поправкой на длительность нетрудоспособности (disability-adjusted life year, DALY) от общего количества таких лет [3]. Несмотря на определенные успехи фармакологической терапии, до половины случаев депрессии остаются резистентными при лечении пациентов двумя и более препаратами [4, 5]. Одним из подходов, рекомендованных для лечения резистентной депрессии, является использование методов неинвазивной нейромодуляции, и в частности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) [6, 7].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — метод неинвазивной стимуляции мозга, предложенный Э. Баркером в 1985 г. и основанный на явлении электромагнитной индукции [8]. Ее вариант — рТМС — состоит в последовательном нанесении с заданной частотой большого количества магнитных стимулов (как правило, более 1000). В качестве потенциальных механизмов воздействия рТМС наиболее часто обсуждается индукция феноменов, подобных долговременной потенциации или депрессии (long-term potentiation, LTP; long-term depression, LTD), а также влияние на синтез нейротрансмиттеров и экспрессию генов [9, 10]. Считается, что модальность оказываемого эффекта определяется частотой или паттерном предъявления стимулов: низкочастотная рТМС, или стимуляция постоянными тета-вспышками, индуцирует процессы, сходные с долговременным ингибированием, и, таким образом, снижают возбудимость стимулируемого участка коры, тогда как высокочастотная рТМС, или стимуляция интермиттирующими тета-вспышками, индуцирует процессы, сходные с долговременной потенциацией, и, соответственно, увеличивают возбудимость стимулируемой зоны [11].

Использование высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры левого полушария, согласно рекомендациям международной группы экспертов, обладает наивысшим уровнем (А) доказанности эффекта и рекомендовано Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у пациентов с фармакорезистентной депрессией [12, 13]. Однако, несмотря на достаточно веские доказательства, основным фактором, ограничивающим более широкое использование рТМС в клинической практике, является выраженная вариабельность эффекта [14, 15]. Так, доля пациентов с фармакорезистентной депрессией, отвечающих на рТМС-терапию, составляет, по разным данным, от 25 до 55%, а достичь клинической ремиссии удается лишь в 16–30% случаев [16, 17]. Высокая вариабельность клинического эффекта обуславливает необходимость поиска предикторов ответа на рТМС-терапию, которые позволили бы осуществлять рациональный отбор пациентов.

В контексте рекуррентной депрессии изучались предикторы эффекта рТМС следующих модальностей:

- *клинические*: длительность, тяжесть депрессивного эпизода, выраженность когнитивно-аффективных симптомов [18];
- *генетические*: полиморфизм генов, кодирующих белки — переносчики серотонина (5-HTTLPR) или мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [19];
- *электрофизиологические*, например нелинейные параметры электроэнцефалограммы [20], и др.

Принимая во внимание неинвазивность, а также достаточную доступность, перспективным выглядит применение для прогнозирования эффекта рТМС различных нейровизуализационных подходов, которые позволяют регистрировать структурные и функциональные характеристики головного мозга. Наиболее разработанным направлением в контексте поиска предикторов является анализ функциональной коннективности, отражающей корреляции низкочастотных (0,01–0,08 Гц) колебаний BOLD-сигналов от определенных областей в отсутствие выполнения какой-либо целенаправленной деятельности, т. е. в состоянии покоя [21]. Несмотря на большое количество публикаций с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) покоя, полученные результаты крайне разнородны, а точная концепция анализа определенных связей с целью отбора пациентов с ожидаемым высоким эффектом рТМС не сформирована [22, 23]. Другим современным неинвазивным нейровизуализационным методом является воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ), исследующая структурные особенности головного мозга. Метод ВОМ позволяет воксельно сравнивать объем серого и белого вещества как всего мозга в целом, так и отдельных его регионов. Согласно результатам недавнего систематического обзора, хороший ответ на фармакологическую терапию ассоциирован с увеличением объема серого вещества головного мозга (СВГМ) в области гиппокампа, передней и задней поясной извилины, дорсолатеральной префронтальной коры и орбитофронтальной коры, а также снижения объема СВГМ в области миндалины [24]. Исследований морфометрических предикторов ответа на нефармакологическую терапию, в частности на неинвазивную стимуляцию мозга, ранее никем не проводилось.

Таким образом, **целью** настоящего исследования был поиск нейровизуализационных биомаркеров клинической эффективности навигационной рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом.

Пациенты и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 9-4/16 от 05.10.2016) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование все пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия.

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет с диагностированным фармакорезистентным депрессивным эпизодом (коды F33.2 и F33.3 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) умеренной или тяжелой степени выраженности. При этом критерием фармакорезистентности считалось отсутствие клинического эффекта от применения двух или более курсов антидепрессантов разных фармакологических групп в адекватных дозах и длительностью не менее 4 нед [6]. Часть пациентов получали фармакологические препараты из группы антидепрессантов, анксиолитиков и нейролептиков. Доза препаратов не менялась в течение не менее чем 1 мес до начала исследования. *Критериями не включения* являлись: необходимость быстрого достижения клинического ответа (например, высокий риск суицида), определяемая психиатром; наличие противопоказаний к проведению МРТ и ТМС; тяжелые соматические заболевания, требующие поддержания жизненно важных функций аппаратными методами (проведение искусственной вентиляции легких, продленное введение препаратов); наличие у пациента грубых когнитивных нарушений; другие заболевания нервной системы; отказ пациента участвовать в исследовании. *Критериями исключения* из исследования являлись: развитие при проведении рТМС серьезных нежелательных явлений, таких как эпилептический приступ, синкопальное состояние, головная боль высокой интенсивности, не купируемая приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; развитие после включения в исследование тяжелой соматической, психической патологии, заболеваний нервной системы; установка электрокардиостимулятора, внутрисердечных катетеров или проведение операций на головном мозге, требующих оставления металлических предметов в полости черепа; наступление беременности.

Нейровизуализационное обследование. Всем пациентам до проведения сеансов рТМС выполнялось нейровизуализационное исследование на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio (Erlangen, Siemens) с величиной магнитной индукции 3 Тл.

Для получения данных фМРТ покоя с целью проведения анализа функциональной связности был использован режим «мультипланарное градиентное эхо» (ep2d_bold_moco: TR 2400 мс, TE 30 мс; flip angle 90°, matrix 64×64; FoV 192×192 мм², 36 срезов в аксиальной проекции). Препроцессинг полученных нейровизуализационных данных проводился с помощью программного обеспечения CONN functional connectivity toolbox, версия 17f, и SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) и состоял из ряда последовательных шагов: сегментация структурных изображений, выравнивание функциональных изображений (коррекция движений головы в томографе во время проведения исследования), коррекция времени срезов, корегистрация структурных и функциональных изображений, нормализация в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), обнаружение/удаление выбросов с помощью инструмента для обнаружения артефактов (ART) и пространственное

сглаживание с гауссовым ядром шириной 8 мм. При этом для каждого пациента проводился контроль общего количества сканов-выбросов (менее половины). Для уменьшения влияния шумов с помощью линейной регрессии из сигнала был удален вклад следующих ковариат: BOLD-сигналы от белого вещества и цереброспинальной жидкости (пять главных компонент каждого сигнала); регрессоры для удаления артефактов (по одному регрессору на каждый обнаруженный некорректный скан); регрессоры параметров движения (12 регрессоров: шесть параметров движений и шесть их производных первого порядка по времени). Полученный в результате вышеописанной обработки сигнал был отфильтрован по частоте в интервале 0,008–0,09 Гц.

С целью поиска биомаркеров клинического эффекта рТМС проводился анализ корреляций функциональной связности в заданных зонах с клинической эффективностью рТМС (анализ seed-to-voxel). Зоны (seed; табл. 1) определялись по данным литературы: были использованы сферы радиусов 6 мм с центрами в зонах из работы R. Ge и соавт. [25] (функциональная связность в этих зонах была предиктивным биомаркером ответа на рТМС на выборке из 50 пациентов с резистентным депрессивным эпизодом): субгенуальная область и передняя поясная кора, — а в качестве клинического параметра использовалась редукция баллов по Опроснику Бэка для оценки депрессии (Beck Depression Inventory, BDI).

Анализировались корреляции среднего сигнала в каждой зоне интереса со всеми вокселями мозга. Значимость эффектов в полученных статистических параметрических картах оценивалась на основе теории гауссовых случайных полей. Применялся воксельный порог, соответствующий уровню значимости 0,001 (без коррекции), с последующим отбором значимых кластеров с контролем групповой вероятности ошибки первого рода (FWER) на уровне 0,05 (двусторонний тест).

Для получения структурных данных был использован режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем с возможностью реконструкции изображений в любых проекциях (MPR) (TR 1900 мс, TE 2,47 мс, толщина среза 1 мм, количество срезов 176, время сканирования 4 мин 18 с). Полученные структурные данные были использованы как для анализа методом VOM, так и для нейронавигации и ориентирования катушки при рТМС. Для анализа VOM предобработка структурных изображений проводилась с ис-

Таблица 1.

Зоны интереса (по [25]), использованные для анализа корреляций между выраженностью клинического эффекта рТМС и функциональными особенностями головного мозга у пациентов с фармакорезистентной депрессией

Table 1.

Areas of interest (according to [25]) used to analyze correlations between the severity of the clinical effect of rTMS and the functional features of the brain in patients with recurrent drug-resistant depression

Кластер	Извилина/ область	Объем кластера, мм ³	Координаты кластера (MNI), мм		
			x	y	z
1	Субгенуальная область	905	2	18	-8
2	Передняя поясная кора	905	-3	39	-2

пользованием программного пакета SPM 12 по методу Dartel для ВОР и включала следующие шаги: сегментация изображений на компоненты, соответствующие различным тканям; создание общего шаблона для группы испытуемых (пациентов с невралгией тройничного нерва) и определение нелинейных преобразований, приводящих изображения в соответствие с шаблоном, с помощью алгоритма Dartel; нормализация к шаблону MNI с модуляцией, сохраняющей количество, и сглаживание с гауссовским ядром (FWHM = 10 мм). Статистический анализ полученных изображений проводился с помощью пакета SPM 12. Анализировались относительные объемы СВГМ, для чего изображение для каждого испытуемого нормировалось на объем мозга.

С целью поиска структурных биомаркеров клинического эффекта рТМС проводился также регрессионный анализ связи объема серого вещества с редукцией баллов по BDI, а также качественному критерию наличия значимого ответа на терапию. В качестве регионов интереса были смоделированы четыре сферы с центрами в зонах из метаанализа T. Wise и соавт. [26] (первая сфера — островок, нижняя лобная и верхняя височная извилины левого полушария; вторая сфера — верхняя височная извилина, островок, нижняя лобная извилина правого полушария; третья сфера — прямая извилина, медиальная орбитофронтальная кора и передняя поясная извилина левого полушария; четвертая сфера — срединная поясная кора левого полушария) с радиусами 9, 7, 6 и 5 мм соответственно (табл. 2). Радиусы сфер были выбраны согласно объему кластеров, полученных в вышеуказанном метаанализе.

Данный анализ проводился с использованием инструмента MarsBaR для пакета SPM с порогом значимости 0,05 без коррекции на множественные сравнения.

Навигационная рТМС. Навигационная рТМС проводилась на аппарате Magstim Rapid2 (The Magstim Company Ltd, Великобритания), калиброванном под навигационную систему NBS Eximia Nexstim (Nexstim Plc., Финляндия). Всем пациентам проводилось 20 сессий (по пять сессий в неделю, ежедневно с перерывом на два выходных дня) высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры ле-

вого полушария (частота стимуляции — 20 Гц, интенсивность стимуляции — 120% моторного порога покоя, длительность пачки импульсов — 2 с, интервал между пачками — 28 с, 3200 стимулов за сессию). Моторный порог покоя определялся однократно перед началом первой сессии стимуляции при регистрации вызванного моторного ответа с мышцы, отводящей большой палец кисти, согласно алгоритму Rossini–Rothwell [27]. В течение сессии, а также в последующие дни стимуляции с помощью системы нейронавигации проводился контроль постоянства локализации катушки в пределах заданной мишени.

Информированное согласие подписали и были включены в исследование 45 пациентов. Три пациента были исключены из исследования в связи с наличием генерализованной эпилептиформной активности при проведении скрининговой электроэнцефалографии; 11 пациентов досрочно завершили участие в исследовании по собственному желанию из-за логистических трудностей. Наконец, одна пациентка завершила участие в исследовании в связи с развитием после 6-й сессии рТМС интенсивной головной боли. Таким образом, в общий анализ были включены данные 30 пациентов (медиана возраста — 39 [29; 44] лет), из них 11 — мужчины.

Для клинической оценки пациентов использовался BDI [28]. Критерием наличия ответа на терапию являлась редукция суммарного балла по BDI более чем на 50% от исходного [29]. Оценка проводилась до и непосредственно после завершения 20 сеансов рТМС. Статистический анализ эффекта проводился с помощью ПО MATLAB R2017a (<https://www.mathworks.com>): использовался критерий Вилкоксона. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p=0,05$.

Результаты. Навигационная рТМС дорсолатеральной префронтальной коры оказывает значимый антидепрессивный эффект у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом ($p<0,0001$; рис. 1). Доля респондеров составила 43%, т. е. практически у половины пациентов редукция баллов по BDI составила $\geq 50\%$.

При анализе корреляций между клиническим эффектом рТМС (редукция баллов по BDI) и функциональной

Таблица 2. Зоны интереса (по [26]), использованные для анализа клинко-нейровизуализационных корреляций между выраженностью клинического эффекта рТМС и структурными особенностями головного мозга у пациентов с фармакорезистентной депрессией

Table 2. Areas of interest (according to [26]) used to analyze clinical and neuroimaging correlations between the severity of the clinical effect of rTMS and the structural features of the brain in patients with recurrent drug-resistant depression

Кластер	Извилины/ область	Зона по Бродману	Полушарие	Объем кластера, мм ³	Координаты кластера (MNI), мм		
					x	y	z
1	Островок, нижняя лобная и верхняя височная извилины	22, 38, 48	Л	3053	-42	8	-2
2	Верхняя височная извилина, островок, нижняя лобная извилина	21, 22, 48	П	1437	54	-8	-14
3	Прямая извилина, медиальная орбитофронтальная кора, передняя поясная извилина	11	Л	905	-2	40	-18
4	Срединная поясная кора	23, 24	Л	524	0	4	42

Примечание. П — правое полушарие; Л — левое полушарие.

коннективностью в регионах интереса, использованных в работе [25], было показано, что более высокий клинический эффект наблюдался у пациентов с более низкими значениями коннективности между субгенуальной поясной корой и средней лобной извилиной (дорсолатеральная префронтальная кора — ДЛПФК) правого полушария ($p_{FWE}=0,08$; рис. 2). При исследовании связей коннективности передней поясной коры и эффективности рТМС значимых корреляций показано не было.

При поиске взаимосвязи между изменением объема СВГМ в заданных кластерах, описанных в метаанализе [26], и клиническим эффектом рТМС (исследовалось два параметра: редукция баллов по BDI и качественное наличие клинически значимого эффекта — не-респондер/респондер) была выявлена связь между снижением выраженности симптомов депрессии и объемом СВГМ в области островка и нижней и верхней височных извилин, срединной поясной коры левого полушария, а также связь между наличием клинически значимого ответа на терапию и объемом СВГМ в области островка и нижней и верхней височных извилин (табл. 3).

Обсуждение. В ходе проведенного неконтролируемого исследования продемонстрировано, что у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом после проведения навигационной рТМС зоны ДЛПФК левого полушария отмечается статистически значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии, причем доля респондеров составляет 43%, что, в целом, соответствует данным литературы [14, 15, 30] и определяет клиническую значимость применения метода. Кроме того, получены данные, свидетельствующие в пользу возможной ассоциации антидепрессивного эффекта с рядом исходных анатомических и функциональных изменений структур центральной нервной системы, регистрируемых до начала стимуляции. Например, в исследованной выборке пациентов выявлена отрицательная корреляционная связь эффекта рТМС с функциональной коннективностью зон лимбической системы (субгенуальной поясной коры) и лобной коры, осуществляющих регуляцию эмоционально-волевой активности. Кроме того, при исследовании структурных биомаркеров были показаны корреляции эффекта рТМС с объемом СВГМ в височных долях и коре островка билатерально, а также в поясной коре левого полушария.

У пациентов с резистентной депрессией были получены данные в пользу наличия отрицательной связи между выраженностью антидепрессивного эффекта рТМС и функциональной коннективностью между субгенуальной поясной корой и ДЛПФК правого полушария. Принято считать, что активность ДЛПФК связана с контролем целенаправленного поведения и процессами рабочей памяти [31]. Роль префронтальной коры в патогенезе развития депрессивного расстройства активно изучается с конца 80-х годов прошлого века, когда несколькими научными группами с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было продемонстрировано снижение метаболизма в этой области у пациентов с депрессией, что легло в основу так называемой «гипофронтальной» гипотезы развития депрессии [32–34]. В многочисленных исследованиях у этой когорты пациентов продемонстрировано изменение функциональной коннективности и объема СВГМ в префронтальной коре [26, 35]. Помимо изменений метаболизма в ряде исследований у пациентов с депрессией показаны нарушения в префронтальной коре и на клеточном и молеку-

лярно-генетическом уровнях: например, продемонстрировано уменьшение экспрессии ряда синаптических генов, включая *CALM2*, *SYN1*, *RAB3A*, *RAB4B* и *TUBB4*, aberrантное метилирование гена NMDA-рецептора, а также снижение плотности дендритных шипиков во II/III слоях ДЛПФК [36, 37]. Необходимо отметить, однако, что все описанные данные отражают корреляции, которые, в свою очередь, не обязательно соответствуют наличию причинно-следственных связей. Подтверждением каузальной роли префронтальной коры в патогенезе депрессии является увеличение риска ее развития при повреждении ДЛПФК в результате травмы или инсульта [38, 39]. Полученные в ходе настоящего исследования результаты соотносятся с имеющимися немногочисленными данными литературы о возможной значимости коннективности ДЛПФК в прогнозировании эффекта рТМС [25, 40].

Считается, что субгенуальная область играет роль в оценке социального поведения, а также ее активность ассоциирована с чрезмерной самокритикой и пессимистическими руминациями, характерными для депрессии [41]. Получены многочисленные подтверждения роли субгенуальной поясной коры в патогенезе депрессии: в исследовании с применением ПЭТ продемонстрированы увеличение кровотока в области субгенуальной коры, ассоциированное с развитием депрессии, а также положительная корреляци-

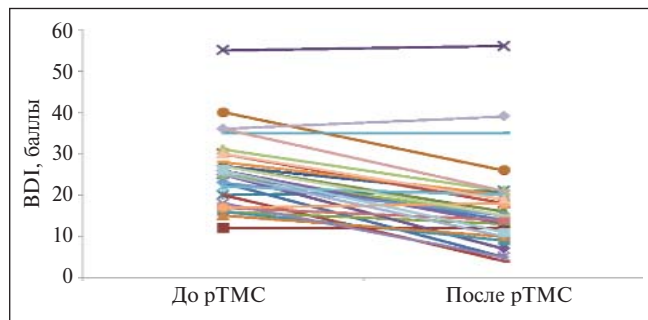


Рис. 1. Изменение выраженности симптомов депрессии после проведения курса рТМС. Индивидуальные данные¹

Fig. 1. Changes in the severity of symptoms of depression after a course of rTMS. Individual data

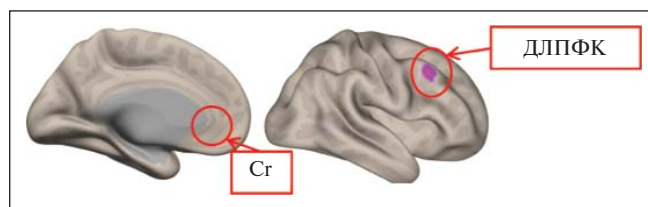


Рис. 2. Зона в области ДЛПФК правого полушария, коннективность которой с субгенуальной поясной корой (Cg) отрицательно коррелирует с выраженностью антидепрессивного эффекта рТМС

Fig. 2. Zone in the DLPFC region of the right hemisphere, the connectivity of which with the subgenual cingulate cortex negatively correlates with the severity of the antidepressant effect of rTMS

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

Таблица 3. *Корреляции изменения объема СВГМ и эффекта фМРТ-направленной (по функциональной коннективности) рТМС у пациентов с рекуррентной фармакорезистентной депрессией*

Table 3. *Correlations between changes in GMV and the effect of functional MRI-directed (by functional connectivity) rTMS in patients with recurrent drug-resistant depression*

Клинический параметр	Зона снижения объема СВГМ	ROI (координаты, по [26])			P (unc)	Знак корреляции
		x	y	z		
Редукция баллов по BDI	Островок слева	-42	8	-2	0,015	-
	Нижняя и верхняя височные извилины слева					
Редукция баллов по BDI	Срединная поясная кора слева	0	4	42	0,042	—
Нон-респондер/респондер	Островок слева	-42	8	-2	0,038	+
	Нижняя и верхняя височные извилины слева					

онная связь между метаболизмом этой зоны и ответом на фармакотерапию и рТМС; кроме того, показаны уменьшение объема СВГМ, ассоциированное с потерей преимущественно глиальных клеток, и изменения функциональной коннективности данной области с лобно-теменными областями [42–44]. Наконец, в ряде исследований показан антидепрессивный эффект, достигаемый при модуляции активности субгенуальной поясной коры при помощи глубинной стимуляции мозга, что является подтверждением ее каузальной роли в патогенезе депрессии [45]. Таким образом, полученные в ходе работы данные соответствуют представлениям о ключевой роли рассматриваемых регионов как в патогенезе депрессии, так и в развитии ответа на терапию.

При исследовании структурных биомаркеров эффекта рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом выявлена связь между снижением выраженности симптомов депрессии и объемом СВГМ в уже упомянутой поясной коре, а также в островке и нижних и верхних височных извилинах. По данным литературы, активность островковой коры ассоциирована с процессами interoцепции посредством связей островка с миндалевидным телом и ядрами таламуса [46]. В то же время interoцепция является базовой основой эмоционального процессинга и принятия решений, и ее нарушение может быть связано с эмоциональной диссоциацией, характерной для депрессивного расстройства [47]. Согласно данным метаанализа, включившего более 500 пациентов, активность островковой коры в состоянии покоя может быть использована в качестве дифференциально-диагностического признака у пациентов с монополярной и биполярной депрессией [48]. Кроме того, в метаанализе T. Wise и соавт. [26] было показано, что меньший объем СВГМ у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами отмечается в двух обширных кластерах, включающих островок, нижнюю лобную и верхнюю височную извилины. В единственной опубликованной работе, в которой изучались структурные предикторы ответа на рТМС у пациентов с резистентной депрессией, показано, что пациенты с исходно малой толщиной коры в области ростральной части поясной извилины лучше отвечали на терапию [49]. Однако сопоставление этих результатов с полученными в ходе настоящего исследования данными затруднено ввиду методологических отличий. При сопоставлении с морфометрическими предикторами эффекта фармакологической терапии совпадений зон не выявлено [24],

что, вероятно, отражает различные механизмы воздействия и точки приложения фармакологических и нефармакологических методов.

Таким образом, с учетом высокой вариабельности клинического эффекта рТМС у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом, крайне актуальной задачей является оптимизация маршрутизации и отбора пациентов для проведения того или иного вида терапии, которая позволит в максимально быстрые сроки улучшить состояние и повысить качество жизни пациента и при этом сократить финансовые затраты. Полученные в ходе настоящего исследования результаты могут стать предпосылкой к разработке и внедрению в широкую клиническую практику алгоритмов прогнозирования эффективности рТМС на основе анализа нейровизуализационных данных у пациентов с резистентным депрессивным эпизодом.

Ограничения исследования. Основным ограничением проведенного исследования является отсутствие коррекции уровней значимости на множественные сравнения, связанные с использованием двух регионов интереса при построении карт seed-коннективности, а также четырех регионов при анализе объема СВГМ. С учетом этого ограничения полученные результаты носят вероятностный характер и определяют зоны мозга с наибольшей вероятностью нахождения корреляций с клинической эффективностью рТМС, однако эти данные требуют верификации в дальнейших исследованиях. Другим важным ограничением исследования, затрудняющим обобщение полученных результатов, является малый размер выборки. Кроме того, в рамках данного исследования не проводилась имитация ТМС; это не позволяет с полной уверенностью утверждать, что выявленные биомаркеры являются специфичными именно для активной, а не для плацебо-рТМС или спонтанной ремиссии.

Заключение. В ходе проведенного исследования выявлены наиболее вероятные зоны, структурная и функциональная организация которых может быть ассоциирована с эффективностью навигационной ТМС ДЛПФК левого полушария у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом. Получены данные в пользу наличия отрицательной корреляции эффекта рТМС с функциональной коннективностью субгенуальной поясной коры и ДЛПФК правого полушария, а также наличия положительных корреляций эффекта с объемом СВГМ островковой коры, нижней и верхней височных извилин билатераль-

но, поясной коры левого полушария. Таким образом, описаны наиболее вероятные структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной рТМС. Полученные результаты могут послужить предпосылкой для разработки

предикторов индивидуального эффекта рТМС у пациентов с фармакорезистентным депрессивным эпизодом с целью оптимизации экономических затрат на терапию путем эффективного отбора пациентов на стимуляцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2
2. Gutierrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(6):657-72. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0650
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
4. Kverno KS, Mangano E. Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2021 Sep;59(9):7-11. doi: 10.3928/02793695-20210816-01
5. Максимова НМ, Русяев ВЮ, Узбеков МГ. Нейробиологические основы развития резистентных депрессий. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(4):71-9. [Maximova NM, Rusaev VYu, Uzbekov MG. Neurobiological mechanisms of development of resistant depressions. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2021;31(4):71-9 (In Russ.)].
6. Ахапкин РВ, Букреева НД, Вазагаева ТИ и др. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2 [Ahapkin RV, Bukreeva ND, Vazagaeva TI, et al. *Depressivnyy epizod, rekurrentnoye depressivnoye rasstroystvo. Klinicheskiye rekomendatsii. Vzroslyye*. 2021 [Depressive episode, recurrent depressive disorder. Clinical guidelines. Adults. 2021]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2 (In Russ.)].
7. Тумова МА, Муслимова ЛМ, Становая ВВ и др. Современные методы нелекарственной терапии депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):91-8. doi: 10.17116/jnevro202112105291 [Tumova MA, Muslimova LM, Stanovaya VV, et al. Contemporary methods of non-drug therapy for depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):91-8 (In Russ.)].
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106-7. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
9. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015 Sep;58(4):208-13. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005
10. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015 Jun 16;9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303
11. Valero-Cabre A, Amengual JL, Stengel C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec;83:381-404. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006
12. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan/Feb;79(1):16cs10905. doi: 10.4088/JCP.16cs10905
13. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
14. Mutz J, Edgumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep;92:291-303. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.015
15. Guerra A, Lopez-Alonso V, Cheeran B, Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci Lett*. 2020 Feb 6;719:133330. doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.058
16. Berlim MT, van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013 Feb;74(2):e122-9. doi: 10.4088/JCP.12r07996
17. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci*. 2019 May 1;44(3):151-63. doi: 10.1503/jpn.180056
18. Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, et al. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clin Neurophysiol*. 2017 Oct;128(10):1961-70. doi: 10.1016/j.clinph.2017.07.395
19. Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, et al. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neurosci Lett*. 2008 May 30;437(2):130-4. doi: 10.1016/j.neulet.2008.04.005
20. Hasanazadeh F, Mohebbi M, Rostami R. Prediction of rTMS treatment response in major depressive disorder using machine learning techniques and nonlinear features of EEG signal. *J Affect Disord*. 2019 Sep 1;256:132-42. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.070
21. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995 Oct;34(4):537-41. doi: 10.1002/mrm.1910340409
22. Long Z, Du L, Zhao J, et al. Prediction on treatment improvement in depression with resting state connectivity: A coordinate-based meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020 Nov 1;276:62-8. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.072
23. Ge R, Downar J, Blumberger DM, et al. Structural network integrity of the central executive network is associated with the therapeutic effect of rTMS in treatment resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jun 8;92:217-25. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.01.012
24. Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2018 Jun;233:21-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.049
25. Ge R, Downar J, Blumberger DM, et al. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimul*. 2020;13(1):206-14. doi: 10.1016/j.brs.2019.10.012
26. Wise T, Radua J, Via E, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2017 Oct;22(10):1455-63. doi: 10.1038/mp.2016.72
27. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Aug;91(2):79-92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9

28. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
29. Riedel M, Müller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression — a validation of current practice. *J Psychiatr Res*. 2010 Nov;44(15):1063-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.006
30. Пойдашева АГ, Синицын ДО, Бакулин ИС и др. Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):44-50. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50 [Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS, et al. Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):44-50. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50 (In Russ.)].
31. Javaheripour N, Li M, Chand T, et al. Altered resting-state functional connectome in major depressive disorder: a mega-analysis from the PsyMRI consortium. *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 7;11(1):511. doi: 10.1038/s41398-021-01619-w
32. Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, et al. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord*. 1986 Mar-Apr;10(2):137-52. doi: 10.1016/0165-0327(86)90036-4
33. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Feb 1;51(3):237-52. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01216-1
34. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2008 Jun;29(6):683-95. doi: 10.1002/hbm.20426
35. Li J, Chen J, Kong W, et al. Abnormal core functional connectivity on the pathology of MDD and antidepressant treatment: A systematic review. *J Affect Disord*. 2022 Jan 1;296:622-34. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.074
36. Yan Z, Rein B. Mechanisms of synaptic transmission dysregulation in the prefrontal cortex: pathophysiological implications. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):445-65. doi: 10.1038/s41380-021-01092-3
37. Kaut O, Schmitt I, Hofmann A, et al. Aberrant NMDA receptor DNA methylation detected by epigenome-wide analysis of hippocampus and prefrontal cortex in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Jun;265(4):331-41. doi: 10.1007/s00406-014-0572-y
38. Ellenbogen JM, Hurford MO, Liebeskind DS, et al. Ventromedial frontal lobe trauma. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):757. doi: 10.1212/wnl.64.4.757
39. Klingbeil J, Brandt ML, Wawrzyniak M, et al. Association of Lesion Location and Depressive Symptoms Poststroke. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):830-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031889
40. Lai CH. Fronto-limbic neuroimaging biomarkers for diagnosis and prediction of treatment responses in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Apr 20;107:110234. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110234
41. Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, et al. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep;162(9):1706-12. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1706
42. Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, et al. The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging. *Brain Stimul*. 2015 Jul-Aug;8(4):808-15. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.415
43. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. 2008 Aug;13(8):663-81. doi: 10.1017/s1092852900013754
44. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*. 1997 Mar 3;8(4):1057-61. doi: 10.1097/00001756-199703030-00048
45. Drobisz D, Damborska A. Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res*. 2019 Feb 1;359:266-73. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.004
46. Khalsa SS, Rudrauf D, Feinstein JS, Tranel D. The pathways of interoceptive awareness. *Nat Neurosci*. 2009 Dec;12(12):1494-6. doi: 10.1038/nn.2411
47. Honkalampi K, Hintikka J, Laukkanen E, et al. Alexithymia and depression: a prospective study of patients with major depressive disorder. *Psychosomatics*. 2001 May-Jun;42(3):229-34. doi: 10.1176/appi.psy.42.3.229
48. Pasternak M, Simkova E, Novak T. Insula activity in resting-state differentiates bipolar from unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 20;11(1):16930. doi: 10.1038/s41598-021-96319-2
49. Boes AD, Uitermarkt BD, Albazon FM, et al. Rostral anterior cingulate cortex is a structural correlate of repetitive TMS treatment response in depression. *Brain Stimul*. 2018 May-Jun;11(3):575-81. doi: 10.1016/j.brs.2018.01.029

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.04.2022/22.06.2022/26.06.2022

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.

Пойдашева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Синицын Д.О. <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Бакулин И.С. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Когнитивная дисфункция у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа и ее взаимосвязь со степенью эктопии миндалин мозжечка

Кокуркина Р.Г., Менделевич Е.Г.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Использование нейровизуализационной диагностики мальформации Киари 1-го типа (МК1) позволяет расширить представления как о спектре клинических проявлений аномалии, так и о ее радиологических характеристиках. К новым направлениям в изучении симптомокомплекса МК1 относятся когнитивная дисфункция и механизмы ее формирования. Большой исследовательский интерес представляет ранее не изучавшаяся связь когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 с эктопией миндалин мозжечка той или иной степени.

Цель исследования — выявить особенности когнитивного статуса у пациентов с МК1 и оценить взаимосвязь МК1 со степенью эктопии миндалин мозжечка.

Пациенты и методы. В исследование было включено 110 взрослых пациентов с МК1 в возрасте $25,61 \pm 6,9$ года. Контрольную группу составили 50 человек в возрасте $26,36 \pm 5,0$ года без признаков МК1 и иной органической патологии мозга. Оценка нейровизуализационных показателей проводилась на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Когнитивный статус оценивали при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и теста прокладывания пути (Trail Making Test, TMT; субтесты А и В — ТМТА, ТМТВ).

Результаты и обсуждение. При оценке когнитивного статуса пациентов с МК1 и лиц контрольной группы были получены статистически значимые различия в доменах исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи. Все пациенты, вне зависимости от степени эктопии миндалин мозжечка, имели более низкие когнитивные показатели по сравнению с контрольной группой. Была отмечена тенденция к нарастанию когнитивного дефицита с увеличением степени эктопии миндалин мозжечка. Наиболее выраженный когнитивный дефицит со значимым снижением в доменах исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи был отмечен в подгруппе пациентов с высокой степенью эктопии миндалин.

Заключение. Выявлено наличие специфического когнитивного дефицита у пациентов с МК1, а также установлена значимая связь когнитивной дисфункции со степенью эктопии миндалин мозжечка.

Ключевые слова: мальформация Киари 1-го типа; когнитивная дисфункция; степень эктопии миндалин мозжечка.

Контакты: Радмила Геннадьевна Кокуркина; rada_nell@mail.ru

Для ссылки: Кокуркина РГ, Менделевич ЕГ. Когнитивная дисфункция у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа и ее взаимосвязь со степенью эктопии миндалин мозжечка. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):20–24.
DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-20-24

Cognitive dysfunction in patients with Chiari malformation type 1 and its relationship with the degree of cerebellar tonsil ectopia

Kokurkina R.G., Mendelevich E.G.

*Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia*

The use of neuroimaging diagnostics of Chiari malformation type 1 (CM1) allows us to expand our understanding of both the spectrum of clinical manifestations of the anomaly and its radiological characteristics. New approaches in the study of the CM1 symptom complex include cognitive dysfunction and the mechanisms of its formation. Of great research interest is the previously unexplored relationship of cognitive dysfunction in patients with CM1 with different degree of tonsils ectopia.

Objective: to identify the features of the cognitive status in patients with CM1 and to assess the relationship of CM1 with the degree of cerebellar tonsil ectopia.

Patients and methods. The study included 110 adult patients with CM1 aged 25.61 ± 6.9 years. The control group consisted of 50 people aged 26.36 ± 5.0 years without signs of CM1 and other organic brain pathology. The assessment of neuroimaging parameters was carried out on a magnetic resonance tomograph with a magnetic field induction of 1.5 T. Cognitive status was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Trail Making Test (TMT; subtests A and B — TMTA, TMTB).

Results and discussion. When assessing the cognitive status of patients with CM1 and those of the control group, statistically significant differences were determined in the domains of executive functioning, visuospatial skills, attention, delayed recall, and speech. All patients, regardless of the degree of cerebellar tonsil ectopia, had lower cognitive performance compared to the control group. There was a trend towards an increase in cognitive deficit with an increase in the degree of ectopia of the cerebellar tonsils. The most pronounced cognitive deficit with a sig-

nificant decrease in the domains of executive functioning, visuospatial skills, attention, delayed recall and speech was noted in a subgroup of patients with a high degree of tonsil ectopia.

Conclusion. The presence of a specific cognitive deficit in patients with CM1 was revealed, and a significant relationship between cognitive dysfunction and the degree of cerebellar tonsil ectopia was established.

Keywords: Chiari malformation type 1; cognitive dysfunction; the degree of ectopia of the tonsils of the cerebellum.

Contact: Radmila Gennadievna Kokurkina; rada_nell@mail.ru

For reference: Kokurkina RG, Mendelevich EG. Cognitive dysfunction in patients with Chiari malformation type 1 and its relationship with the degree of cerebellar tonsil ectopia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):20–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-20-24

Использование нейровизуализационной диагностики мальформации Киари 1-го типа (МК1) позволяет расширить представления как о спектре клинических проявлений данной аномалии, так и о ее радиологических характеристиках.

Наряду с основным критерием нейровизуализационной диагностики МК1 в виде опущения миндалин мозжечка ниже большого затылочного отверстия на 5 мм и более обсуждаются клиническая значимость минимальной эктопии миндалин (2–3 мм) [1–4], а также необходимость выделения пограничных подтипов (МК0, МК0,5, МК1,5) с учетом дополнительных нейровизуализационных параметров [5].

Клиническая картина МК1 характеризуется значительным полиморфизмом неврологических симптомов у разных пациентов, в большинстве случаев составляя традиционный симптомокомплекс МК1, складывающийся из ликвородинамических, мозжечково-стволовых и спинальных расстройств [6–10].

Новым направлением в изучении симптомокомплекса МК1 является когнитивная дисфункция и обсуждаемая полиэтиологичность ее формирования [11, 12].

Преобладающий дефицит в структуре исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания и речи, описываемый авторами в небольшом количестве работ последних лет, обсуждается в контексте «когнитивно-аффективного синдрома и теории дисметрии мышления» при МК1 [4, 13, 14]. Полярные мнения основаны на иных механизмах формирования когнитивной дисфункции при данной патологии, обусловленных значимой

ролью таких факторов, как болевой синдром и аффективные расстройства, сопровождающие клиническую картину МК1 [15, 16].

Взаимосвязь неврологических проявлений МК1 с нейровизуализационными данными, в частности со степенью эктопии миндалин мозжечка, уже длительное время является предметом активных дискуссий. Авторы пишут как о тесной связи между показателями, так и об ее отсутствии [3, 5, 7, 8, 10, 17].

Следует отметить, что связь когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 с той или иной степенью эктопии миндалин мозжечка ранее не изучалась и на сегодняшний день представляет большой исследовательский интерес.

Цель исследования — выявить особенности когнитивного статуса у пациентов с МК1 и оценить взаимосвязь между ним и степенью эктопии миндалин мозжечка.

Пациенты и методы. В исследование было включено 110 взрослых пациентов с МК1, 78 мужчин (71%) и 32 женщины (29%) в возрасте $25,61 \pm 6,9$ года. Контрольную группу составили 50 человек, 31 мужчина (62%) и 19 женщин (38%) в возрасте $26,36 \pm 5,0$ года без признаков МК1 и иной органической патологии мозга. Сформированы две однородные группы, значимо не различавшиеся по уровню образования. Пациенты с наличием когнитивных нарушений иной известной этиологии были исключены из исследования.

Оценка нейровизуализационных показателей проводилась на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Когнитивный статус оценивался при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) и теста прокладывания пути (Trail Making Test, TMT, субтесты А и В – TMTA, TMTB).

Статистический анализ данных проводился на базе IBM SPSS Statistics 28.0 с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, t-критерия Стьюдента для количественных данных, критерия χ^2 для анализа частот. Оценка силы и направления связи между количественными признаками проводилась с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости принято значение $p < 0,05$.

Таблица 1. Результаты MMSE и MoCA-теста

Table 1. Results of MMSE and MoCA

Нейропсихологические шкалы	МК1 (n=110)	Контроль (n=50)	p
MMSE	$28,91 \pm 1,27$	$29,26 \pm 1,16$	0,049
MoCA-тест, общий	$27,06 \pm 1,38$	$28,58 \pm 1,46$	<0,001
Домены MoCA-теста:			
зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	$1,77 \pm 0,42$	$1,92 \pm 0,27$	0,012
тест рисования часов	$2,55 \pm 0,57$	$2,88 \pm 0,33$	<0,001
называние	$3,0 \pm 0,0$	$3,0 \pm 0,0$	1,0
внимание	$4,95 \pm 0,67$	$5,58 \pm 0,83$	<0,001
речь	$2,55 \pm 0,50$	$2,86 \pm 0,41$	<0,001
абстракция	$1,94 \pm 0,25$	$1,90 \pm 0,30$	0,211
отсроченное воспроизведение	$4,35 \pm 0,66$	$4,58 \pm 0,73$	0,027
ориентация	$5,95 \pm 0,21$	$5,96 \pm 0,20$	0,876

Результаты. Оценка когнитивного статуса в группах сравнения показала минимальные значимые различия по данным MMSE — $28,91 \pm 1,27$ в группе МК1 против $29,26 \pm 1,16$ в группе контроля ($p=0,049$) и значимую разницу по MoCA-тесту. Так, суммарный балл по MoCA-тесту в группе пациентов с МК1 составил $27,06 \pm 1,38$, против $28,58 \pm 1,46$ в группе контроля ($p<0,001$). Статистически значимое различие было получено в доменах исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи (табл. 1).

Анализ выполнения пациентами теста прокладывания пути показал сходные различия в группах сравнения. TMTA в группе пациентов с МК1 — $39,15 \pm 3,37$ против $38,0 \pm 2,51$ в группе контроля ($p=0,016$), TMTB — $92,73 \pm 12,05$ против $78,4 \pm 4,57$ соответственно ($p<0,001$; табл. 2).

Результаты демонстрируют дефицит в структуре исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков и внимания у пациентов с МК1, что согласуется с полученными результатами субтестов MoCA.

Для оценки влияния степени эктопии мозжечка на когнитивный статус пациенты с МК1 были разделены на три подгруппы: пациенты с пограничной эктопией (3–4 мм; $n=41$), с умеренной эктопией (5–9 мм; $n=51$) и с высокой эктопией (>10 мм; $n=18$).

По результатам оценки когнитивного статуса в трех подгруппах было выявлено, что все пациенты, вне зависимости от степени эктопии миндалин, имели более низкие

когнитивные показатели по сравнению с контрольной группой. Кроме того, была отмечена тенденция к нарастанию когнитивного дефицита с увеличением степени эктопии миндалин мозжечка. Так, суммарный балл MMSE был значимо ниже показателя контрольной группы у пациентов с умеренной и высокой эктопией миндалин мозжечка и достоверно не отличался от показателя контрольной группы у пациентов с пограничной эктопией. В то же время суммарный балл MoCA-теста был ниже во всех трех подгруппах с разной степенью эктопии миндалин мозжечка — между степенью эктопии и суммарным баллом MoCA-теста получена отрицательная корреляционная связь ($R_s=-0,55$; $p<0,001$).

Наиболее низкие показатели в субтестах MoCA-теста имели пациенты с высокой степенью эктопии. Значимые различия были получены в доменах исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи, что не отличалось от приведенных выше показателей, отражающих особенности когнитивного функционирования во всей совокупности пациентов с МК1.

Менее выраженный когнитивный дефицит со снижением в тех же доменах, что и в подгруппе с высокой степенью эктопии миндалин мозжечка, был выявлен в подгруппе пациентов с умеренной степенью эктопии. В то же время следует отметить, что пациенты с умеренной степенью эктопии миндалин мозжечка, имея более низкие показатели в тесте рисования часов по сравнению с контрольной группой, не показали значимых отличий при выполнении двух других заданий в рамках оценки исполнительного функционирования и зрительно-пространственных навыков. Таким образом, вероятно, тест рисования часов является наиболее чувствительным к дефициту в указанных доменах.

Пациенты с пограничной эктопией миндалин мозжечка имели наименее выраженные значимые отличия в когнитивном статусе по сравнению с контрольной группой, демонстрируя преобладающий дефицит в структуре внимания и обработки речи (табл. 3).

Таблица 2. Результаты TMT

Table 2. Results of TMT

Показатель	МК1 (n=110)	Контроль (n=50)	p
TMTA	$39,15 \pm 3,37$	$38,0 \pm 2,51$	0,016
TMTB	$92,73 \pm 12,05$	$78,4 \pm 4,57$	<0,001

Таблица 3. Когнитивный статус по группам эктопии

Table 3. Cognitive status in ectopia groups

Показатели	Пограничная степень (n=41) 1	Умеренная степень (n=51) 2	Высокая степень (n=18) 3	Контроль (n=50) 4
MMSE	$29,43 \pm 0,92^{*,*}$	$28,76 \pm 1,36^{*,*}$	$28,28 \pm 1,12^{*,*}$	$29,26 \pm 1,16$
МОСА-тест, общий	$27,82 \pm 0,97^{*,*}$	$26,98 \pm 1,15^{*,*}$	$25,61 \pm 1,46^{*,*}$	$28,58 \pm 1,46$
Домены MoCA-теста:				
зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	$1,80 \pm 0,40^{\#}$	$1,82 \pm 0,38^{\#}$	$1,56 \pm 0,51^{*,*}$	$1,92 \pm 0,27$
тест рисования часов	$2,61 \pm 0,58^{\#}$	$2,56 \pm 0,53^{\#}$	$2,38 \pm 0,50^{\#}$	$2,88 \pm 0,33$
называние	$3,0 \pm 0,0$	$3,0 \pm 0,0$	$3,0 \pm 0,0$	$3,00 \pm 0,0$
внимание	$5,17 \pm 0,66^{*,*}$	$4,94 \pm 0,64^{*,*}$	$4,50 \pm 0,51^{*,*}$	$5,58 \pm 0,83$
речь	$2,68 \pm 0,47^{\#}$	$2,49 \pm 0,50^{\#}$	$2,44 \pm 0,51^{\#}$	$2,86 \pm 0,41$
абстракция	$2,0 \pm 0,0$	$1,90 \pm 0,30$	$1,89 \pm 0,32$	$1,9 \pm 0,30$
отсроченное воспроизведение	$4,56 \pm 0,54^{\#}$	$4,31 \pm 0,67^{\#}$	$3,94 \pm 0,72^{\#}$	$4,58 \pm 0,73$
ориентация	$6,0 \pm 0,0$	$5,94 \pm 0,23$	$5,89 \pm 0,32$	$5,96 \pm 0,20$

Примечание. Здесь и в табл. 4: $^{\#}$ — значимые отличия от контрольной группы, $p<0,05$; * — значимые различия групп 1 и 2, $p<0,05$; ** — значимые различия групп 1 и 3, $p<0,05$; $^{\#}$ — значимые различия групп 2 и 3, $p<0,05$.

Таблица 4. Результаты TMT по группам эктопии
Table 4. Results of TMT in ectopia groups

Показатели	Пограничная степень (n=41) 1	Умеренная степень (n=51) 2	Высокая степень (n=18) 3	Контроль (n=50) 4
TMTA	37,51±1,96 ^{*,*}	38,34±2,82 ^{*,*}	43,55±3,66 ^{§, £, #}	38,0±2,51
TMTB	83,43±2,31 ^{§, *, #}	90,82±4,03 ^{§, £, *}	116,44±7,93 ^{§, £, #}	78,4±4,57

Оценка выполнения теста прокладывания пути по трем подгруппам также показала значимые различия показателей среди всех пациентов с МК1 вне зависимости от степени эктопии по сравнению с контрольной группой. Была получена положительная корреляционная связь между степенью эктопии и временем, в среднем затрачиваемым пациентами на выполнение субтеста В ($R_s=0,88$; $p<0,001$). Чем выше степень эктопии, тем дольше в среднем пациенты с МК1 выполняли данный субтест. Наибольшее время на выполнение субтеста В требовалось пациентам с высокой эктопией, наименьшее — пациентам с пограничной степенью эктопии.

Значимые отличия по данным субтеста А были выявлены только среди пациентов с высокой степенью эктопии по сравнению с контрольной группой, в то время как пациенты с пограничной и умеренной степенью эктопии не показали значимых отличий во времени, требовавшемся на выполнение данного субтеста (табл. 4).

Обсуждение. Оценка когнитивного статуса пациентов молодого и среднего возраста с МК1 продемонстрировала наличие познавательного дефицита. Полученные нами результаты согласуются с данными ряда современных работ [4, 11–13, 15, 16]. В то же время изучение когнитивного статуса пациентов в среднем возрастном диапазоне (25,61±6,9 года) позволило нам получить более точные результаты, устранив влияние возрастзависимых когнитивных нарушений.

По результатам настоящего исследования был установлен преобладающий дефицит в структуре исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, рабочей памяти, внимания и речи. Сходные данные были получены в ряде современных исследований [4, 11–13].

Нарушения в доменах исполнительного функционирования, лингвистической обработки, визуально-пространственных навыков, а также в процессах эмоционального регулирования неоднократно были описаны у лиц с дегенеративными заболеваниями мозжечка и очаговыми поражениями, ограниченными задней долей. Данная совокупность симптомов и признаков определяет мозжечковый когнитивно-аффективный синдром, или синдром Шахманна [18, 19].

Интегрируя множество внутренних представлений с внешними стимулами и соответствующими реакциями, мозжечок автоматически бессознательно поддерживает гомеостаз моторных и немоторных процессов, оптимизируя производительность в соответствии с контекстом. Основ-

ным клиническим проявлением, согласно теории универсального мозжечкового преобразования, служит дисметрия. В частности, в основе когнитивного дефицита лежит теория дисметрии мышления. Подразумевается, что мозжечок может регулировать согласованность когнитивных процессов точно так же, как способен вести поправочную деятельность в отношении последовательности, ритма и точности движений [20].

Церебро-цереbellарная дисфункция лежит в основе преобладающей на сегодняшний день гипотезы формирования когнитивного дефицита у пациентов с МК1.

Рассматривая самостоятельную роль МК1 в процессах формирования когнитивного дефицита, закономерно поставить вопрос о взаимосвязи когнитивной дисфункции с нейровизуализационными параметрами мальформации.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 вне зависимости от степени эктопии, в то же время отчетливо прослеживается тенденция к нарастанию когнитивного дефицита с увеличением степени эктопии миндалин мозжечка. Наиболее выраженный когнитивный дефицит со значимым снижением в доменах исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи был отмечен в подгруппе пациентов с высокой эктопией. Наименее выраженный дефицит, прослеживающийся в структуре доменов внимания и обработки речи, продемонстрировали пациенты с пограничной эктопией, что, вероятно, свидетельствует о наибольшей уязвимости доменов внимания и обработки речи у пациентов с МК1 в генеральной совокупности.

Анализ результатов позволил нам согласиться со значимостью самостоятельной роли мальформации в формировании особенностей когнитивного статуса. Тенденция к нарастанию когнитивного дефицита с увеличением степени эктопии миндалин мозжечка, вероятно, сопряжена с повышением степени компрессии задней доли и дисфункцией церебро-цереbellарных связей.

Несмотря на полученные нами данные, для формирования целостной картины механизмов, лежащих в основе когнитивной дисфункции у пациентов с МК1, требуется изучение всех возможных факторов, способных оказывать влияние на когнитивный статус пациентов с данной патологией.

Заключение. Нами было выявлено наличие специфического когнитивного дефицита у пациентов с МК1, а также установлена значимая связь когнитивной дисфункции со степенью эктопии миндалин мозжечка. Для дальнейшей оценки самостоятельной роли мальформации в формировании когнитивной дисфункции и влияния дополнительных факторов на когнитивный статус пациентов с МК1 требуется всестороннее изучение возможных причинных механизмов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McVige JW, Leonardo J. Neuroimaging and the clinical manifestations of Chiari Malformation Type I (CMI). *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(6):18. doi: 10.1007/s11916-015-0491-2
2. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery.* 1999;44(5):1005-17. doi: 10.1097/00006123-199905000-00042
3. Крупина НЕ. Развитие представлений о мальформации Киари (обзор литературы). *Вестник Уральского государственного медицинского университета.* 2016;(1-2):87-92. [Krupina NE. Development of ideas about Chiari malformation (literature review). *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2016;(1-2):87-92 (In Russ.).]
4. Garcia M, Lazaro E, Amayra I, et al. Analysis of Visuospatial Abilities in Chiari Malformation Type I. *Cerebellum.* 2020;19(1):6-15. doi: 10.1007/s12311-019-01056-y
5. Файзутдинова АТ, Богданов ЭИ. Клинико-радиологическое обоснование выделения подтипов первичной мальформации Киари I-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):64-9. doi: 10.17116/jnevro202012008164 [Faizutdinova AT, Bogdanov EI. Clinical and radiological rationale for distinguishing subtypes of primary Chiari I malformation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(8):64-9. doi: 10.17116/jnevro202012008164 (In Russ.).]
6. Крупина НЕ. Клинические проявления мальформации Киари и сирингомиелии. *Вестник Уральского государственного медицинского университета.* 2016;(1-2):79-86. [Krupina NE. Clinical manifestations of Chiari malformation and syringomyelia. *Vestnik Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2016;(1-2):79-86 (In Russ.).]
7. Лобзин СВ, Юркина ЕА. Краниовертебральные аномалии: принципы систематизации, теории возникновения, клинические проявления (обзор литературы). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2014;6(4):86-93. [Lobzin SV, Yurkina EA. Craniovertebral anomalies: principles of systematization, theories of occurrence, clinical manifestations (literature review). *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2014;6(4):86-93 (In Russ.).]
8. Файзутдинова АТ. Болевые и неболевые сенсорные феномены мальформации Киари типа I и типа 0. *Практическая медицина.* 2015;4-2(89):166-8. [Faizutdinova AT. Painful and non-painful sensory phenomena of Chiari malformation type I and type 0. *Prakticheskaya meditsina.* 2015;4-2 (89):166-8 (In Russ.).]
9. Сурженко ИЛ, Менделевич ЕГ. Симптоматика изолированной мальформации Киари I и сочетанной с сирингомиелией. *Казанский медицинский журнал.* 2009;90(1):23-6. [Surzhenko IL, Mendelevich EG. Symptoms of isolated Chiari malformation I and combined with syringomyelia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009;90(1):23-6 (In Russ.).]
10. Менделевич ЕГ, Дунин ДН. Нейровизуализационные и неврологические характеристики мальформации Киари I у больных с клиническими и субклиническими координаторными нарушениями. *Практическая медицина.* 2013;1(1-2):62-7. [Mendelevich EG, Dunin DN. Neuroimaging and neurological characteristics of Chiari I malformation in patients with clinical and subclinical coordination disorders. *Prakticheskaya meditsina.* 2013;1(1-2):62-7 (In Russ.).]
11. Allen PA, Houston JR, Pollock JW, et al. Task-specific and general cognitive effects in Chiari malformation type I. *PLoS One.* 2014;9(4):e94844. doi: 10.1371/journal.pone.0094844. Epub 2014 Apr 15.
12. Rogers JM, Savage G, Stoodley MA. A Systematic Review of Cognition in Chiari I Malformation. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(2):176-87. doi: 10.1007/s11065-018-9368-6
13. Besteiro Gonzalez JL, Torres Campa-Santamarina JM. Anomalies in the cognitive-executive functions in patients with Chiari Malformation Type I. *Psicothema.* 2018;30(3):316-21. doi: 10.7334/psicothema2017.401
14. Steinberg SN, Greenfield JP, Perrine K. Neuroanatomic Correlates for the Neuropsychological Manifestations of Chiari Malformation Type I. *World Neurosurg.* 2020;136:462-9. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.149
15. Allen PA, Delahanty D, Kaut KP, et al. Chiari 1000 Registry Project: assessment of surgical outcome on self-focused attention, pain, and delayed recall. *Psychol Med.* 2018;48(10):1634-43. doi: 10.1017/S0033291717003117
16. Lacy M, Parikh S, Costello R, et al. Neurocognitive Functioning in Unoperated Adults with Chiari Malformation Type I. *World Neurosurg.* 2019;126:e641-e645. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.105
17. Heffez DS, Broderick J, Connor M, et al. Is there a relationship between the extent of tonsillar ectopia and the severity of the clinical Chiari syndrome? *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(7):1531-8. doi: 10.1007/s00701-019-04171-1
18. Schmähmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16(3):367-78. doi: 10.1176/jnp.16.3.367
19. Schmähmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett.* 2019;688:62-75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005
20. Schmähmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(3):236-60. doi: 10.1007/s11065-010-9142-x

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
31.05.2022/12.08.2022/16.08.2022

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.

Кокуркина Р.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3182-8009>
Менделевич Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>

Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования

Никулина К.В., Воробьева О.В., Фатеева В.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Широкое применение статинов с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений обуславливает важность тщательного изучения их воздействия на организм. До сих пор отсутствует однозначное мнение относительно влияния статинов на когнитивные функции (КФ).

Цель исследования — оценить влияние 12-недельного курса статинов на параметры окислительного стресса и КФ у больных с церебральным атеросклерозом (ЦА) и умеренными когнитивными нарушениями.

Пациенты и методы. В исследование включено 106 пациентов в возрасте 45–75 лет с ЦА и сосудистыми рисками, которые в течение 12 нед получали стабильную терапию, включающую антигипертензивные, ноотропные средства, антиагреганты и статины с неизменными дозой и комбинацией препаратов. Исходно и через 12 нед лечения оценивали параметры окислительного стресса с помощью Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции и когнитивный фенотип с помощью MoCA-теста, включая индексы MoCA, в группах пациентов, получавших (группа 1; $n=34$) и не получавших статины (группа 2; $n=72$).

Результаты и обсуждение. У пациентов группы 1 выявлены более выраженные проявления окислительного стресса и более низкие исходные значения показателей КФ. Проведенная терапия позволила добиться улучшения когнитивных показателей у всех пациентов, а улучшения окислительных показателей — только в группе 1. Положительное влияние статинов на КФ проявлялось в виде значительного прироста показателей, отвечающих за внимание (на 1,5 балла против 0,1 балла; $p<0,05$) и память (на 0,9 балла против 0,2 балла; $p<0,05$), а на окислительный статус — в виде прироста показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов (ПОЛ) на 25,9 с против 3,5 с ($p<0,05$) и снижения активности процессов ПОЛ (–13,6 мВ против 39,1 мВ; $p<0,05$).

Заключение. Курсовое применение статинов в течение 3 мес у пациентов с ЦА и сосудистыми рисками способствует снижению проявлений окислительного стресса и улучшению внимания и мнестической функции.

Ключевые слова: индексы MoCA; когнитивные функции; статины; окислительный стресс; церебральный атеросклероз.

Контакты: Ксения Владимировна Никулина; ksenikk@mail.ru

Для ссылки: Никулина КВ, Воробьева ОВ, Фатеева ВВ. Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-25-32

Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study

Nikulina K.V., Vorobieva O.V., Fateeva V.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia*

The widespread use of statins for cardiovascular complications prevention makes it important to study their effects on the body. There is still no unambiguous opinion regarding the effect of statins on cognitive functions (CF).

Objective: to evaluate the effect of a 12-week course of statins on the parameters of oxidative stress and CF in patients with cerebral atherosclerosis (CA) and moderate cognitive impairment.

Patients and methods. 106 patients aged 45–75 years with CA and vascular risks were included, they received stable therapy for 12 weeks, including antihypertensive, nootropic drugs, antiplatelet agents and statins with stable dose and combination of drugs. At baseline and after 12 weeks of treatment, parameters of oxidative stress using Fe^{2+} -induced chemiluminescence and cognitive phenotype, using the MoCA test, including MoCA indices, were assessed in two groups of patients: treated with statins (group 1; $n=34$) and those who did not receive statins (group 2; $n=72$).

Results and discussion. In patients of group 1, more pronounced manifestations of oxidative stress and lower initial values of CF indicators were revealed. The therapy made it possible to achieve an improvement in cognitive performance in all patients, but an improvement in oxidative performance was only in group 1. The positive effect of statins on CF was manifested as a significant increase in attention- (by 1.5 points versus 0.1 points; $p<0.05$) and memory- (by 0.9 points against 0.2 points; $p<0.05$) indicators; and on the oxidative status — an increase of the indicator of resistance of lipoproteins to lipid peroxidation (LPO) by 25.9 sec vs. 3.5 sec ($p<0.05$) and a decrease in the activity of LPO processes (–13.6 mV vs. 39.1 mV; $p<0.05$).

Conclusion. The 3 month therapeutic course of statins in patients with CA and vascular risks helps to reduce the manifestations of oxidative stress and improve attention and mnesic function.

Keywords: MoCA indices; cognitive functions; statins; oxidative stress; cerebral atherosclerosis.

Contact: Ksenia Vladimirovna Nikulina; ksenikk@mail.ru

For reference: Nikulina KV, Vorobieva OV, Fateeva VV. Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-25-32

Статины рассматриваются в качестве средства эффективной и доступной фармакологической терапии, направленной на снижение риска атеросклеротических сосудистых заболеваний [1]. Эти препараты не только снижают концентрацию холестерина в циркулирующей плазме, но и обладают рядом плеiotропных эффектов: противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным и антитромботическим действием, уменьшают эндотелиальную дисфункцию, улучшают ремоделирование сосудов и миокарда и стабилизируют атеросклеротическую бляшку [2, 3].

Возможность влиять на исходы сердечно-сосудистых заболеваний с помощью статинов обуславливает их широкое применение. Так, в настоящее время статины принимают около 10% американцев [1, 4], причем почти половина из них — люди старше 65 лет. По данным российской наблюдательной программы ЭФФОРТ, статины рекомендуются к применению 77% пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца, из них 41,5% пациентов осуществляют их курсовой прием [5]. Повсеместное использование статинов повышает важность тщательного изучения их воздействия на организм. В частности, до сих пор нет однозначного мнения относительно влияния статинов на когнитивные функции (КФ). Результаты проведенных клинических исследований носят противоречивый характер — от однозначно пагубного влияния статинов на внимание, рабочую память и общую умственную работоспособность [6–10] до нейропротективного действия статинов, включая улучшение памяти и снижение риска развития деменции [1, 11–14].

В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) утвердило важные изменения в маркировке безопасности статинов [15]. В частности, в раздел «Информация о нежелательных явлениях» было добавлено, что статины могут вызывать несерьезные и обратимые когнитивные побочные эффекты (потеря памяти, спутанность сознания и т. д.). Тем не менее данные отдельных исследований, таких как «Обоснование использования статинов в первичной профилактике» (JUPITER), «Исследование защиты сердца» (HPS) и «Правастатин у пожилых людей с риском развития сосудистых заболеваний» (PROSPER), подтверждают отсутствие значимой связи между приемом статинов и нарушением КФ [1, 16–18].

Изучение потенциальных механизмов, с помощью которых статины могут приводить как к когнитивным нарушениям (КН), так и к снижению риска развития деменции, является актуальной медицинской задачей. Получение дополнительных сведений о применении статинов в клинической практике может помочь в дальнейшем ма-

ксимизировать положительный эффект статинов и избежать потенциально негативного их воздействия на КФ.

Нами было проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния 12-недельного курса применения статинов на параметры окислительного стресса и КФ у больных с церебральным атеросклерозом (ЦА) и умеренными КН.

Пациенты и методы. В проспективное когортное исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте 45–75 лет с ЦА и сосудистыми рисками, а также умеренными КН — в пределах 18–26 баллов по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест). У всех пациентов выявлены атеросклероз и/или артериальная гипертензия (АГ), подтвержденные ультразвуковыми признаками атеросклеротического поражения цереброваскулярного русла, признаками морфологических изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации; очаговая неврологическая симптоматика в сочетании с общемозговыми симптомами. Все участники исследования подписали информационный листок пациента и форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании и использовали надежный метод контрцепции в ходе исследования.

Пациенты с наличием в анамнезе кровоизлияний, опухолей головного мозга, с деменцией, воспалительными, атрофическими, демиелинизирующими, дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы, декомпенсацией хронических соматических заболеваний, неконтролируемой АГ, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенным менее чем за 6 мес до начала исследования, с оценкой по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS) >1, в исследование не включались.

В течение 12 нед исследования пациенты получали стабильную терапию ЦА и сосудистых рисков с неизменными дозой и комбинацией препаратов. Базовая терапия подбиралась каждому пациенту индивидуально и могла включать антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамо, тиклопидин), статины, ноотропный препарат с антиоксидантным действием (антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и NO-синтазе, аффинно очищенные), которые назначались в соответствии с инструкцией по применению. Пациенты могли принимать лекарственные средства для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением: антигипоксантов, антиоксидантов, ацетилцистеина и его производных, периферических вазодилататоров (включая никотиновую кислоту и ее производные, пурины, алкалоиды спорыньи,

папаверин и пр.), нимодипин, инстенон, антихолинэргические и дофаминэргические средства, психолептики и психоаналептики, препараты, обладающие ноотропным действием, а также глюкокортикоиды для системного применения.

Оценка окислительного стресса проводилась исходно и через 12 нед стабильной терапии с помощью метода хемилюминесценции липопротеинов (ЛП) сыворотки крови, индуцированной ионами двухвалентного железа (Fe^{2+} -индуцированной ХЛ) по методике Т.Н. Федоровой и соавт. [19] с определением резистентности ЛП к перекисному окислению липидов (ПОЛ), уровня преобразованных продуктов ПОЛ и способности ЛП к окислению. Для этого у пациентов проводили забор венозной крови из локтевой вены натощак с последующим отделением фракции ЛП путем центрифугирования. Пробирки с сывороткой транспортировали в замороженном виде в лабораторию нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) для проведения Fe^{2+} -индуцированной ХЛ.

Диагностика и оценка КН проводились исходно и через 12 нед стабильной терапии с помощью MoCA-теста [20] с определением общего балла MoCA (MoCA-Total) и MoCA-индексов исполнительных функций, внимания, речи, ориентации, зрительно-конструктивных навыков и памяти (отсроченного воспроизведения) по ме-

тодике Р. Julayanont и соавт. [21]. Для расчета индекса исполнительных функций (ИИ) использовалась сумма баллов из пунктов: «создание альтернирующего пути», «часы», «внимание», «беглость речи», «абстракция» с максимально возможным значением 13 баллов; индекса зрительно-конструктивных навыков (ИЗ) — сумма баллов из пунктов: «рисование куба», «рисование часов» и «называние животных» (максимально 7 баллов); индекса речи (ИР) — сумма баллов из пунктов: «называние животных», «повторение фразы», «беглость речи» (максимально 6 баллов); индекса внимания (ИВ) — сумма баллов из пунктов: «внимание», «повторение фразы» и «повторение слов» (максимально 18 баллов); индекса ориентации (ИО) — сумма баллов из пункта «ориентация» (максимально 6 баллов); индекс памяти (ИП) рассчитывался путем сложения количества слов, озвученных пациентом при отсроченном воспроизведении без подсказок, с подсказкой по категориям и с подсказкой в виде множественного выбора, умноженного на 3, 2 и 1 соответственно, с оценкой от 0 до 15.

Статистический анализ проводился в программной среде R 3.6.4. Для обработки данных применялись стандартные методы частотного анализа — точный критерий Фишера. Анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием непараметрического критерия Вилкоксона

(для медианных значений) или параметрического t-критерия Стьюдента (для средних значений). Выбор метода проводился по результатам проверки на нормальность критерием Шапиро–Уилка. Приведены величины p-value и доверительные интервалы без поправки на множественность. Оцениваемые показатели описывались в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Проводилось попарное сравнение средних и медианных значений в выделенных подгруппах. Различие между группами $p < 0,05$ принималось как значимое.

Результаты. Всего в исследование включено 106 пациентов (средний возраст — $60,7 \pm 7,6$ года; 73,6% составили женщины). Болезни сосудов (АГ, атеросклероз аорты, варикоз вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, эссенциальная гипертензия) отмечались у 92 (87%) пациентов; болезни сердца (постинфарктный кардиосклероз, постоянная форма фибрилляции предсердий, сердечная недостаточность I–II класса по NYHA, синусовая тахикардия, стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность, экстрасистолия) — у 15 (14%) пациентов; сахарный диабет (СД) 2-го типа — у 8 (7,5%); ОНМК (не более 1 балла по mRS) — у 15 (14%) пациентов; дислипидемия — у 30 (28,3%) пациентов; заболевания щитовидной железы (аутоим-

Таблица 1. *Исходные демографические показатели, частота сопутствующих заболеваний и препараты базовой терапии в подгруппах пациентов, принимавших и не принимавших статины*

Table 1. *Baseline demographics, comorbidities, and underlying medications in statin and non-statin subgroups*

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=72)	Различия между группами, p
Возраст, годы:			
$M \pm SD$	$63,8 \pm 5,15$	$60,0 \pm 5,92$	$>0,05$
Me	65,5	60	
минимум	45,0	45,0	
максимум	74,0	73,0	
[25-й; 75-й перцентили]	[57,0; 67,0]	[57,0; 68,0]	
Пол, n (%):			
женщины	23 (67,6)	55 (76,4)	$>0,05$
мужчины	11 (32,4)	17 (23,6)	
Сопутствующая патология, количество пациентов, n (%):			
болезни сосудов	29 (85,3)	63 (87,5)	$>0,05$
болезни сердца	5 (14,7)	10 (13,8)	$>0,05$
СД 2-го типа	6 (17,6)	2 (2,7)	$<0,05$
дислипидемия	23 (67,6)	7 (9,7)	$<0,05$
перенесенное ОНМК*	11 (32,4)	4 (5,5)	$<0,05$
заболевания щитовидной железы	2 (5,6)	6 (8,3)	$>0,05$
Терапия, количество пациентов, n (%):			
антигипертензивные препараты	34 (100)	72 (100)	$>0,05$
антикоагулянты и гемостатические препараты	11 (32,3)	24 (33,3)	$>0,05$
препараты для лечения СД (метформин, гликлазид)	6 (17,6)	2 (2,8)	$<0,05$
ноотропная терапия	18 (52,9)	34 (47,2)	$>0,05$

Примечания. * — не более 1 балла по mRS. Возраст пациентов анализировался с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнение групп по полу, сопутствующей патологии и принимаемой терапии проводилось с помощью точного критерия Фишера. Me — медиана.

мунный тиреоидит, гипотиреоз, диффузный эутиреоидный зоб, узловой зоб, эутиреоидный зоб) — у 7 (7,5%) пациентов. Значительно реже (менее чем в 5% случаев) отмечались заболевания дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, репродуктивной системы и молочных желез, хронические инфекции и др.

Все пациенты (100%) получали в качестве базовой терапии антигипертензивные препараты, 35 (33%) — антикоагулянты и гемостатические препараты, 34 (32%) — статины, 10 (9,4%) — метморфин или гликлазид, 55 (51,2%) — ноотропную терапию.

Оценка влияния статинов на показатели окислительного статуса и КН пациентов проведена с помощью ретроспективного анализа, с этой целью были выделены две группы. Основную группу (группа 1) составили 34 пациента, принимавших статины в составе комплексной терапии, группу сравнения (группа 2) — 72 пациента, получавших стабильную комплексную терапию ЦА и сосудистых рисков без применения статинов.

Из 34 пациентов группы 1 аторвастатин кальция получали 23 (67,6%) пациентов, симвастатин — 3 (8,8%), розувастатин кальция — 8 (23,4%). Большинство пациентов (61,8%) получали средние дозы статинов, 23,4% — высокие, 14,8% — низкие.

Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту и полу ($p>0,05$). Среди сопутствующих заболеваний у пациентов группы 1 чаще встречались СД 2-го типа, дислипидемия и перенесенное ОНМК ($p<0,05$); эти пациенты чаще, чем пациенты группы 2, получали метморфин и гликлазид ($p<0,05$; табл. 1).

Оценка влияния статинов на окислительные показатели. Исходные значения показателей как уровня предобразованных продуктов ПОЛ, так и способности ЛП

к окислению у всех пациентов превышали показатели нормы (71,7 мВ при норме 57,0–65,0 мВ и 1005,3 мВ при норме 937,0–983,0 мВ соответственно) и не различались в группах 1 и 2 (табл. 2). Исходное значение показателя резистентности ЛП к ПОЛ у всех пациентов было ниже нормальных показателей (41,6 с при норме 54,0–95,0 с), при этом у пациентов группы 1 данный показатель был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы 2 (на 8,6 с; $p<0,05$). Через 12 нед стабильной терапии в группе 1 показатель резистентности ЛП к ПОЛ увеличился на 25,9 с ($p<0,05$), достигнув нормальных значений, а в группе 2 — увеличился лишь на 3,5 с ($p>0,05$), так и не достигнув нижней границы нормы (рис. 1).

Уровень предобразованных продуктов ПОЛ не изменился через 12 нед терапии в обеих группах ($p>0,05$ по сравнению как с исходным значением, так и с результатами после лечения между группами). Изменение показателя «способность ЛП к окислению» в сравниваемых группах носило разнонаправленный характер. В группе 1 данный показатель уменьшился с 983 до 969 мВ ($p=0,081$), а в группе 2 — повысился с 1021 до 1060 мВ ($p=0,075$); при этом различия между показателями после лечения между группами достигли статистической значимости (см. рис. 1, табл. 2).

Оценка влияния статинов на когнитивные показатели. Исходный суммарный показатель МоСА составил $22,2\pm 3,2$ балла. При оценке когнитивного фенотипа исходно выявлены мультидоменные расстройства КФ в виде преимущественного снижения показателей памяти, исполнительных функций, внимания, зрительно-конструктивных навыков и речи. Так, средние значения индексов составили: $7,4\pm 2,6$ балла (ИП), $8,9\pm 2,7$ балла (ИИ), $13,7\pm 3,3$ балла (ИВ), $4,6\pm 1,8$ (ИР), $5,5\pm 1,7$ балла (ИЗ) и $5,9\pm 0,8$ балла (ИО). У пациентов группы 1 исходные значения общего балла МоСА-

Таблица 2. Показатели окислительного стресса у пациентов, принимавших и не принимавших статины (исходно и после лечения), Fe^{2+} -индуцированная ХЛ
Table 2. Indicators of oxidative stress in patients taking and not taking statins (at baseline and after treatment), Fe^{2+} -induced chemiluminescence

Показатель	До лечения		После лечения	
	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)
Резистентность ЛП к ПОЛ, с: M±SD Me [25-й; 75-й перцентили]	35,95±8,3 35,85 [30; 40]*	44,5±11,32 43 [37,38;50]	61,82±13,89 60 [52,62; 70]**	48,03±11,47 49 [40; 55]*
Норма — 54,0–95,0 с				
Уровень предобразованных продуктов ПОЛ, мВ: M±SD Me [25-й; 75-й перцентили]	69,96±10,46 70 [63; 76]	72,31±13,94 69,5 [64; 76,5]	67,12±10,75 66,5 [58,62; 73]	69,07±12,78 66,5 [59; 77,12]
Норма — 57,0–65,0 мВ				
Способность ЛП к окислению, мВ: M±SD Me [25-й; 75-й перцентили]	982,94±218,85 1021,5 [914,72; 1153,5]	1021,78±236,88 1044,15 [907,75; 1184,58]	969,31±235,15 977,25 [789,88; 1168,75]	1060,84±212,76* 1095,35 [956,5; 1227,38]
Норма — 937,0–983,0 мВ				

Примечания. * — различия исходных показателей между группами 1 и 2, $p<0,05$; ** — внутригрупповые различия показателей после лечения, $p<0,05$; * — различия показателей после лечения между группами 1 и 2, $p<0,05$. Анализ проведен с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

теста, а также индексов исполнительных функций и внимания были ниже, чем у пациентов группы 2 ($p < 0,05$; табл. 3). По остальным когнитивным доменам группы между собой не различались.

После лечения отмечено повышение показателя ИЗ в группе 2 ($p < 0,05$); ИВ и ИП в группе 1 ($p < 0,05$) и ИР и МоСА-total в обеих группах ($p < 0,05$). При сравнении результатов на фоне лечения (дельта показателей) выявлены статистически значимые различия между группами по показателям ИВ и ИП (увеличение на 1,5 и 0,9 балла в группе 1 против увеличения на 0,1 и 0,2 балла в группе 2, $p < 0,05$, соответственно; рис. 2).

Обсуждение. Проведенное проспективное исследование позволило оценить эффективность стабильной терапии сосудистых рисков у пациентов с ЦА. Отмечено, что базовая 12-недельная терапия с неизменными дозой и комбинацией препаратов, включающая применение статинов с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений, имеет преимущества в отношении коррекции окислительных и когнитивных нарушений по сравнению с терапией без применения статинов. Из 106 включенных в исследование пациентов 34 человека принимали статины (группа 1). У них чаще встречались СД 2-го типа, дислипидемия и перенесенное ОНМК, по сравнению с группой 2, пациенты которой не принимали статины ($p < 0,05$); при этом по числу пациентов, принимавших ноотропные, антигипертензивные и антикоагулирующие (гемостатические) препараты, группы не различались.

У пациентов из группы 1 выявлены более выраженные проявления окислительного стресса, что проявлялось значительным снижением исходного значения медианного показателя резистентности ЛП к ПОЛ (35,85 с против 43 с в группе 2; $p < 0,05$). Также у них определялись более

низкие исходные значения показателей КФ: медианный показатель общего балла МоСА-теста составил 22 и 23 балла ($p < 0,05$), ИИ – 8 и 9 баллов ($p < 0,05$), ИВ – 13 и 15 баллов ($p < 0,05$) для пациентов групп 1 и 2 соответственно.

Проведенная терапия позволила добиться улучшения когнитивных показателей в обеих группах и улучшения окислительных показателей только в группе 1. Так, у пациентов группы 1 отмечено статистически значимое превосходство в отношении увеличения длительности латентного периода ХЛ (дельта показателя резистентности ЛП к ПОЛ составила 25,9 с против 3,5 с; $p < 0,05$) и статистически значимое превосходство в отношении снижения способности ЛП к окислению (дельта показателя составила -13,6 мВ против 39,1 мВ; $p < 0,05$) для групп 1 и 2 соответственно. Первый показатель отражает эндогенный антиоксидантный потенциал, его прирост свидетельствует о способности применяемой терапии защищать ЛП плазмы крови от Fe^{2+} -индуцированного липидного перекисления, в то время как динамика второго показателя демонстрирует снижение активности процессов ПОЛ на фоне лечения [22].

Полученные результаты согласуются с имеющимися данными литературы о том, что статины обладают способностью повышать продукцию NO [23], ингибировать прооксидантные ферменты (НАДФН-оксидазу) [24, 25], активировать антиоксидантные ферменты (каталазу [26], глутатионпероксидазу [27], супероксиддисмутазу [28–30]) и снижать синтез высокореактивного соединения малонового диальдегида в результате ПОЛ полиненасыщенных жирных кислот [23]. Известно, что более высокие циркулирующие концентрации антиоксидантных ферментов связаны со значительным снижением риска ишемической болезни сердца [31]. Таким образом, динамика окислительных показателей, отмеченная в проведенном исследовании, может быть обусловлена в том числе регуляцией активности про- и антиоксидантных ферментов на фоне применения статинов.

Результаты исследования также свидетельствуют о том, что в группе 1 прирост показателей, отвечающих за внимание и отсроченное воспроизведение (память), был значительно выше, чем в группе 2, и составил 1,5 балла против 0,1 балла для ИВ ($p < 0,05$) и 0,9 балла против 0,2 балла для ИП ($p < 0,05$) для групп 1 и 2 соответственно. Такое положительное влияние статинов на КФ может быть обусловлено реализацией не только гипохолестеринемического, но и антиоксидантного и противовоспалительного действия, что в совокупности может приводить к снижению тяжести цереброваскулярных заболеваний [1, 13]. Ряд ранее проведенных исследований показал, что статины уменьшают воспаление и окислительное повреждение нервной системы [12], а также обладают нейропротекторным действием: сохраняют послеоперационную память и увеличивают выживаемость и функцию нейронов при повреждении головного мозга [11]. Кроме того, в недавнем исследовании было обнаружено, что повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов связаны со снижением показателей исполнительной функции, устойчивого внимания, скорости обработки информации, показателей памяти и суммарного показателя КФ [1, 14].

Полученные в данном исследовании свидетельства положительного влияния 12-недельного курса статинов

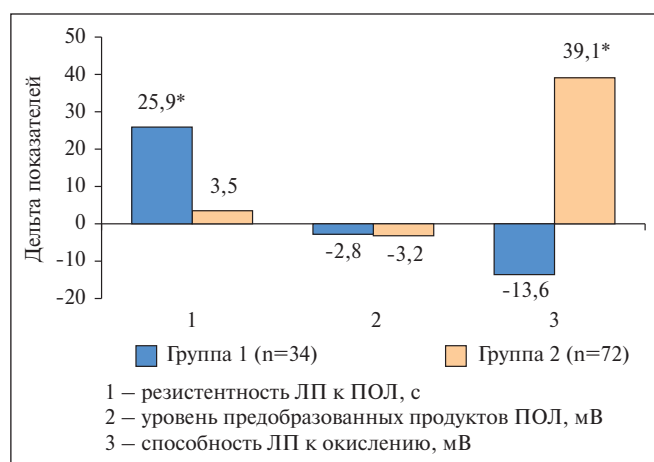


Рис. 1. Динамика показателей окислительного стресса на фоне стабильной терапии сосудистых рисков в течение 12 нед, Fe^{2+} -индуцированная ХЛ.

* – статистически значимые различия показателей между группами, $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of indicators of oxidative stress against the background of stable therapy for cardiovascular risks for 12 weeks, Fe^{2+} -induced chemiluminescence.

* – statistically significant differences in indicators between groups, $p < 0.05$

(преимущественно в средних дозах) на показатели внимания и памяти могут быть использованы для формирования целевой группы пациентов с ЦА, нуждающихся в терапии

сосудистых рисков. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты старше 75 лет, с психическими заболеваниями и злоупотребляющие алкоголем, а именно у этой категории пациентов был выявлен повышенный риск КН на фоне терапии статинами [32–35].

Таблица 3. Оценка когнитивного фенотипа у пациентов, принимавших и не принимавших статины (исходно и после лечения), MoCA-тест

Table 3. Assessment of cognitive phenotype in patients taking and not taking statins (at baseline and after treatment), MoCA test

Показатель	Исходно		После лечения	
	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)
МОСА-total, баллы				
M±SD	21,71±2,18	22,88±2,13	25,12±2,75	26,04±2,32
Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [20; 24]*	23 [22; 24]	25 [23; 28]**	27 [25; 28]**
ИИ, баллы:				
M±SD	8,26±1,88	9,12±1,63	8,68±1,47	9,06±1,5
Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [7; 9]*	9 [8; 10]	9 [7; 9,75]	9 [8; 10]
ИЗ, баллы:				
M±SD	5,59±1,08	5,82±0,98	5,94±1,13	6,19±0,85
Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [5; 6]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	6 [6; 7]**
ИВ, баллы:				
M±SD	13,44±1,81	14,47±1,45	14,91±1,82	14,55±2,17
Me [25-й; 75-й перцентили]	13 [12; 15]*	15 [13; 16]	15 [14; 16]**	15 [13; 17]
ИР, баллы:				
M±SD	4,59±0,56	4,72±0,92	4,97±0,58**	5,1±0,77**
Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 5]	5 [4; 5]	5 [5; 5]	5 [5; 6]
ИП, баллы:				
M±SD	7,61±0,57	7,53±0,43	8,49±0,29**.*	7,68±0,31
Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [6; 6]	6 [6; 6]	6 [6; 6]	6 [6; 6]
ИО, баллы:				
M±SD	7,59±1,26	7,5±1,65	8,47±1,88	7,71±2,69
Me [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [7; 8]	7 [6; 8]	8 [7,25; 9,75]	7 [6; 9]

Примечание. * — различия исходных показателей между группами 1 и 2, $p < 0,05$; ** — внутригрупповые различия показателей после лечения, $p < 0,05$; * — различия показателей после лечения между группами 1 и 2, $p < 0,05$.

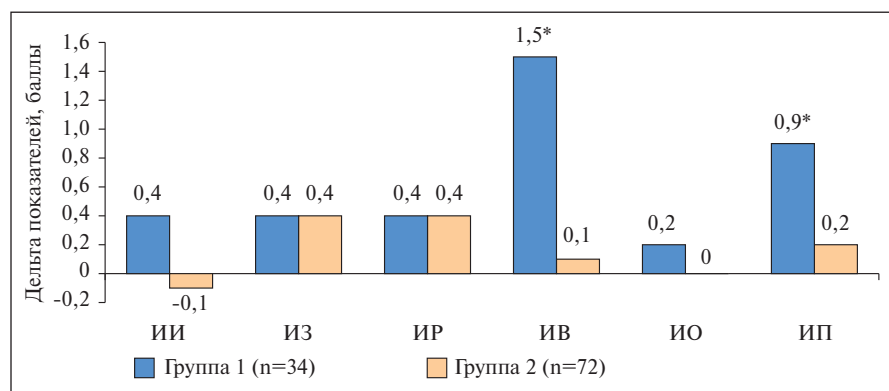


Рис. 2. Динамика индексов MoCA-теста на фоне 12 нед лечения в группах пациентов, получавших (группа 1) и не получавших (группа 2) статины.

* — статистически значимые различия показателей между группами, $p < 0,05$

Fig. 2. Dynamics of MoCA test indices during treatment in groups of patients who received (group 1) and did not receive statins (group 2).

* — statistically significant differences in indicators between groups, $p < 0,05$

Ранее упоминалась возможность повышения риска обратимых КН на фоне приема липофильных, но не гидрофильных статинов [1, 36]. Среди 34 пациентов, принимавших статины в нашем исследовании, подавляющее большинство (29 человек; 85,3%) принимали аторвастатин и симвастатин, которые легче проникают через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, полученные результаты исследования показали позитивное влияние статинов, в том числе относящихся к гидрофильной группе.

Следует отметить, что результаты, свидетельствующие о положительном влиянии статинов в составе стабильной 12-недельной комплексной терапии сосудистых рисков на когнитивные и окислительные показатели у пациентов с ЦА, полученные с применением метода Fe^{2+} -индуцированной ХЛ и индексов MoCA, получены впервые.

Заключение. У больных с ЦА и сосудистыми рисками отмечены окислительные нарушения в виде снижения показателя резистентности ЛП к ПОЛ (41,6 с при норме 54,0–95,0 с), повышения показателя уровня преобразованных продуктов ПОЛ (71,7 мВ при норме 57,0–65,0 мВ) и повышения показателя способности ЛП к окислению (1005,3 мВ при норме 937,0–983,0 мВ).

Применение статинов в составе стабильной 12-недельной комплексной терапии оказывает положительное влияние на КФ и ослабляет повреждающее действие окисленных ЛП на сосудистую стенку у пациентов среднего возраста с ЦА по сравнению с пациентами, не принимавшими статины, что проявляется значительным приростом показателей КФ, отвечающих за внимание (на 1,5 балла против 0,1 балла; $p < 0,05$) и память (на 0,9 балла против 0,2 балла; $p < 0,05$), а также повышением эндогенного антиоксидантного потенциала (прирост показателя резистентности ЛП к ПОЛ на 25,9 с против 3,5 с; $p < 0,05$) и изменением активности процессов ПОЛ на -13,6 мВ против 39,1 мВ ($p < 0,05$) соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener.* 2018;7:5. doi: 10.1186/s40035-018-0110-3. Epub 2018 Feb 27.
- Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, et al. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int.* 2021 Mar 30;2021:5548310. doi: 10.1155/2021/5548310. eCollection 2021.
- Сергиенко ИВ, Семенова АЕ, Масенко ВП и др. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2007;47(8):4-7. [Sergiyenko IV, Semenova AE, Masenko VP, et al. Effect of statin therapy on dynamics of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2007;47(8):4-7 (In Russ.)].
- Tuohy CV, Dodson J. Statins for Primary Prevention in Older Adults. *Am J Cardiol.* 2015. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/03/10/07/46/statins-for-primary-prevention-in-older-adults>
- Бубнова МГ, Аронов ДМ, Деев АД. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018;1(30):5-16. [Bubnova MG, Aronov DM, Deyev AD. Statin therapy in real clinical practice in elderly patients with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program EFFORT. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2018;1(30):5-16 (In Russ.)].
- Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med.* 2004;117:823-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.07.041
- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:804-17. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2015;30:348-58. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3
- Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe. *Drug Saf.* 2007;30:195-201. doi: 10.2165/00002018-200730030-00003
- Evans MA, Golomb BA. Statin-Associated Adverse Cognitive Effects: Survey Results from 171 Patients. *Pharmacotherapy.* 2009;29:800-11. doi: 10.1592/phco.29.7.800
- Wang H, Lynch JR, Song P, et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2007 Jul;206(1):59-69. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.03.031. Epub 2007 Apr 27.
- Alexandre PC, Reis PA, D'Avila J, et al. Atorvastatin and simvastatin protects cognitive impairment in an animal model of sepsis. *Crit Care.* 2013;17:1-59. doi: 10.1186/cc13007
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453-63. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
- Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(1):215-28. doi: 10.3233/JAD-160826
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Consumer Health Information: FDA Expands Advice on Statin Risks. 2012. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x
- Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) – can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol.* 2006 Jan 16;97(2A):33A-41A. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.014. Epub 2005 Dec 1.
- Heart protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
- Федорова ТН, Максимова МЮ, Варакин ЮЯ и др. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;1(8):30-3. [Fedorova TN, Maksimova MYu, Varakin YuYa, et al. Oxidation of blood lipoproteins in patients with cerebrovascular accidents. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii.* 2014;1(8):30-3 (In Russ.)].
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, et al. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr;62(4):679-84. doi: 10.1111/jgs.12742. Epub 2014 Mar 17.
- Федорова ТН, Ус КС, Островская РУ. Оценка антиоксидантного действия ноотропного дипептида ноопепт на модели Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови человека *in vitro.* *Нейрохимия.* 2007;24(1):69-73. [Fedorova TN, Us KS, Ostrovskaya RU. Evaluation of the antioxidant effect of the nootropic dipeptide Noopept on the model of Fe²⁺-induced chemiluminescence of human serum lipoproteins *in vitro.* *Neyrokimiya.* 2007;24(1):69-73 (In Russ.)].
- Margaritis M, Sanna F, Antoniadis C. Statins and oxidative stress in the cardiovascular system. *Curr Pharm Des.* 2017;23:7040-7. doi: 10.2174/1381612823666170926130338
- Colucci R, Fornai M, Duranti E, et al. Rosuvastatin prevents angiotensin II-induced vascular changes by inhibition of NAD(P)H oxidase and COX-1. *Br J Pharmacol.* 2013 Jun;169(3):554-66. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02106.x
- Rueckschloss U, Galle J, Holtz J, et al. Induction of NAD(P)H oxidase by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells: Antioxidative potential of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy. *Circulation.* 2001 Oct 9;104(15):1767-72. doi: 10.1161/hc4001.097056
- Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Nov;30(11):2205-11. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.210500. Epub 2010 Aug 12.
- Yilmaz MI, Baykal Y, Kilic M, et al. Effects of statins on oxidative stress. *Biol Trace Elem Res.* 2004 May;98(2):119-29. doi: 10.1385/BTER:98:2:119
- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: Pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation.* 2005 May 10;111(18):2356-63. doi: 10.1161/01.CIR.0000164260.82417.3F. Epub 2005 May 2.
- Carrepeiro MM, Rogero MM, Bertolami MC, et al. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women. *Atherosclerosis.* 2011 Jul;217(1):171-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.013. Epub 2010 Dec 23.

30. Li H, Horke S, Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Jun;34(6):313-9. doi: 10.1016/j.tips.2013.03.007. Epub 2013 Apr 19.
31. Flores-Mateo G, Carrillo-Santisteve P, Elosua R, et al. Antioxidant enzyme activity and coronary heart disease: Meta-analyses of observational studies. *Am J Epidemiol.* 2009 Jul 15;170(2):135-47. doi: 10.1093/aje/kwp112. Epub 2009 May 22.
32. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, et al. 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
33. Cham S, Koslik HJ, Golomb BA. Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series. *Drug Saf Case Rep.* 2016 Dec;3(1):1. doi: 10.1007/s40800-015-0024-2
34. Suraweera C, de Silva V, Hanwella R. Simvastatin-induced cognitive dysfunction: two case reports. *J Med Case Rep.* 2016 Apr 5;10:83. doi: 10.1186/s13256-016-0877-8
35. Golomb BA, Criqui MH, White HL, et al. The UCSD Statin Study: A randomized controlled trial assessing the impact of statins on selected noncardiac outcomes. *Control Clin Trials.* 2004 Apr;25(2):178-202. doi: 10.1016/j.cct.2003.08.014
36. Sahebzamani FM, Munro CL, Marroquin OC, et al. Examination of the FDA Warning for Statins and Cognitive Dysfunction. *Aust J Pharm.* 2014;2:141.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.03.2022/29.06.2022/01.07.2022

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.

Никулина К.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-3638>

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

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

Курение и нарушения сна (популяционное исследование по программе ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Трипельгорн А.Н.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

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

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

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

Цель исследования – изучить ассоциации курения и нарушений сна в открытой популяции 45–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. IV скрининг населения проведен в 2003–2005 гг., обследовано 1650 лиц (576 мужчин, средний возраст – 54,23±0,2 года, респонс – 61%; 1074 женщины, средний возраст – 54,27±0,2 года, респонс – 72%). Отношение к курению изучалось с применением шкалы «Знание и отношение к своему здоровью» программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная». Для изучения нарушений сна и продолжительности сна использовали стандартный опросник Дженкинса.

Результаты и обсуждение. В открытой популяции 45–64 лет проблемы со сном испытывали 65,8% мужчин (удовлетворительный сон – 53,6%, плохой сон – 12,2%) и 78,6% женщин (удовлетворительный сон – 58,9%, плохой сон – 19,7%; $\chi^2=38,553$; $df=2$; $p<0,001$). Курили 78,9% мужчин и 34,7% женщин ($\chi^2=313,175$; $df=5$; $p<0,001$). Курящие мужчины чаще оценивали сон как «плохой» (82,9%), чем «хороший» (76,2%; $\chi^2=32,267$; $df=10$; $p<0,001$). Среди женщин, которые пытались бросить курить, чаще сон был «плохой» (4,7%), чем «хороший» (2,6%; $\chi^2=69,747$; $df=10$; $p<0,001$). Среди курящих мужчин чаще отмечалась продолжительность сна 5–6 ч (76,9%), чем 9–10 ч (67,6%; $\chi^2=3,696$; $df=2$; $p>0,05$). Курящие женщины чаще отмечали, что продолжительность сна составляет 5–6 ч (30%), чем 9–10 ч (18,2%).

Заключение. Установлено, что курящие мужчины и женщины 45–64 лет чаще испытывают как нарушения сна, так и его недостаток.

Ключевые слова: курение; сон; нарушения сна; продолжительность сна; популяция; мужчины; женщины.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Курение и нарушения сна (популяционное исследование по программе ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):33–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-33-37

Smoking and sleep disorders (population-based study under the WHO “MONICA-psychosocial” program)

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

¹Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk

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

Objective: to study the connection between smoking and sleep disorders in the open population of 45–64 year old in Novosibirsk.

Patients and methods. IV screening of the population was carried out in 2003–2005, 1650 persons were examined (576 men, mean age – 54.23±0.2 years, response – 61%; 1074 women, mean age – 54.27±0.2 years, response – 72%). Attitudes towards smoking were studied using the scale “Knowledge and attitude to one’s health” of the WHO “MONICA-psychosocial” program. To study sleep disorders and sleep duration, a standard Jenkins questionnaire was used.

Results and discussion. In an open population of 45–64 years of age, 65.8% of men experienced sleep problems (satisfactory sleep – 53.6%, poor sleep – 12.2%) and 78.6% of women (satisfactory sleep – 58.9%, poor sleep – 19.7%; $\chi^2=38.553$; $df=2$; $p<0.001$). 78.9% of men and 34.7% of women smoked ($\chi^2=313.175$; $df=5$; $p<0.001$). Men who smoke more often rated sleep as “bad” (82.9%) than “good” (76.2%; $\chi^2=32.267$; $df=10$; $p<0.001$). Women who tried to quit smoking were more likely to have “bad” sleep (4.7%) than “good” sleep (2.6%; $\chi^2=69.747$; $df=10$; $p<0.001$). Among male smokers, the duration of sleep was 5–6 hours (76.9%) more often than 9–10 hours (67.6%; $\chi^2=3.696$; $df=2$; $p>0.05$). Women who smoke were more likely to report 5–6 hours of sleep (30%) than 9–10 hours (18.2%).

Conclusion. It has been established that smoking men and women aged 45–64 are more likely to experience both sleep disorders and lack of sleep.

Keywords: smoking; sleep; sleep disorders; sleep duration; population; men; women.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Smoking and sleep disorders (population-based study under the WHO “MONICA-psychosocial” program). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):33–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-33-37

Курение сигарет остается серьезным бременем для здоровья и становится причиной значительной доли заболеваемости и смертности во всем мире. В 2015 г. в мире насчитывалось 933,1 млн ежедневных курильщиков, и 6,4 млн смертей (11,5% от всего количества смертей во всем мире) были связаны с курением сигарет. Более 3/4 смертей, связанных с курением, приходилось на мужчин, и 52,2% этих смертей произошли только в четырех странах – Китае, Индии, США и России [1].

Никотин, вызывающий привыкание стимулятор в сигаретах, не только затрудняет отказ от курения, но также вызывает симптомы отмены, включая ночные симптомы отмены, связанные с плохим сном или даже бессонницей [2]. По сравнению с людьми, которые не курят сигареты, курящие с большей вероятностью испытывают нарушение дыхания во сне, апноэ, бессонницу, у них чаще отмечаются плохое качество сна, более короткая продолжительность сна, дневная сонливость и повышенные трудности с поддержанием сна [3, 4]. Плохой сон вызывает растущую озабоченность у представителей мирового общественного здравоохранения, поскольку он связан с нарушениями эмоциональной и когнитивной деятельности [5], ухудшением качества жизни [6], несуицидальными самоповреждениями [7], а также увеличением риска многочисленных соматических заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, и связанной с ними смертности [8]. Эти условия, вероятно, еще больше усугубляются курением сигарет [9, 10]. Таким образом, изучение взаимосвязи между качеством сна и курением сигарет имеет решающее значение для многих хронических состояний здоровья [10].

Курение может способствовать недостаточной продолжительности сна, поскольку курильщикам требуется больше времени, чтобы заснуть, и они имеют более длительную латентную задержку сна [11]. Ночное курение, частая причина нарушения и сокращения сна, встречается примерно у 41% курильщиков [12]. Нездоровый сон до и во время отказа от курения считается независимой причиной рецидива, а бессонница – это клинически подтвержденный симптом отмены [13, 14].

Хотя хорошо известно, что курильщики более уязвимы в отношении нездорового сна, предполагаемая взаимосвязь между привычным сном и курением изучена хуже. Необходимы популяционные исследования, которые позволят количественно оценить степень, в которой недостаточная продолжительность сна может быть жизнеспособным фактором риска для продолжения курения. На сегодняшний день число исследований взаимосвязи между качеством сна и курением ограничено. Понимание этой взаимосвязи имеет решающее значение для разработки инновационных клинических вмешательств и, как следствие, улучшения результатов отказа от курения [11].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи между курением и нарушением сна населения 45–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга в 2003–2005 гг. была обследована случайная репрезентативная выборка населения 45–64 лет, постоянно проживающего в Октябрьском районе г. Новосибирска (1650 человек; 576 мужчин, средний возраст – $54,23 \pm 0,2$ года, респонс – 61%; 1074 женщины, средний возраст – $54,27 \pm 0,2$ года, респонс – 72%) [15].

Отношение к курению изучалось с использованием шкалы «Знание и отношение к своему здоровью». Для изучения нарушений сна и продолжительности сна применяли стандартный опросник Дженкинса. Шкалы были адаптированы в ходе проведения крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках программы BO3 MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) и подпрограммы MONICA-Psychosocial Optional Study (MOPSY) в 1988–1994 гг. [16]. Опросники заполнялись испытуемыми самостоятельно.

Статистический анализ проведен с помощью пакета компьютерных программ SPSS 19 [15]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий χ^2 . Значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми [17].

Результаты. В открытой популяции 45–64 лет проблемы со сном испытывали 74,2% населения: 65,8% мужчин (удовлетворительный сон – 53,6%, плохой сон – 12,2%) и 78,6% женщин (удовлетворительный сон – 58,9% и плохой сон – 19,7%; $\chi^2=38,553$; $df=2$; $p<0,001$; табл. 1).

Существенных различий в продолжительности сна между мужчинами и женщинами в открытой популяции 45–64 лет не определено ($\chi^2=1,214$; $df=2$; $p>0,05$; табл. 2).

В изучаемой популяции 50,1% лиц курили (среди мужчин курящих было 78,8%, среди женщин – 34,8%); при этом 12,2% мужчин и 3,6% женщин пытались изменить

Таблица 1. Самооценка сна в открытой популяции среди населения 45–64 лет, n (%)

Table 1. Self-reported sleep quality in an open population among the people aged 45–64 years, n (%)

Самооценка сна	Мужчины	Женщины	Всего
Хороший сон	197 (34,2)	229 (21,3)	426 (25,8)
Удовлетворительный сон	309 (53,6)	633 (58,9)	942 (57,1)
Плохой сон	70 (12,2)	212 (19,7)	282 (17,1)
Итого	576 (100)	1074 (100)	1650 (100)
$\chi^2=38,553$; $df=2$; $p<0,001$			

Таблица 2. Продолжительность сна в открытой популяции населения 45–64 лет, n (%)

Table 2. Sleep duration in the open population aged 45–64 years, n (%)

Пол	Продолжительность сна			Всего
	$\leq 5-6$ ч	7–8 ч	$\geq 9-10$ ч	
Мужчины	121 (34,8)	418 (34,5)	37 (40,2)	576 (34,9)
Женщины	227 (65,2)	792 (65,5)	55 (59,8)	1074 (65,1)
Итого	348 (100)	1210 (100)	92 (100)	1650 (100)
$\chi^2=1,214$; $df=2$; $p>0,05$				

поведение, связанное с курением, но безуспешно, а 10,6% мужчин и 3,4% женщин пытались бросить курить на некоторое время. Никогда не курили 21,2% мужчин и 65,2% женщин ($\chi^2=313,175$; $df=5$; $p<0,001$; табл. 3).

Среди никогда не куривших мужчин хороший сон преобладал (23,9%), оценивали свой сон как плохой только 17,1%. Курящие мужчины чаще оценивали сон как «плохой» (82,9%), чем как «хороший» ($\chi^2=32,267$; $df=10$;

$p<0,001$). У некурящих женщин не наблюдалось существенной разницы в самооценке сна. Однако те женщины, которые пытались бросить курить, чаще отмечали, что у них сон «плохой» (4,7%), чем «хороший» (2,6%; $\chi^2=69,747$; $df=10$; $p<0,001$; табл. 4).

Среди курящих мужчин продолжительность сна 5–6 ч (76,9%) преобладала над продолжительностью сна 9–10 ч (67,6%), а среди некурящих мужчин, напротив, чаще встречалась продолжительность сна 9–10 ч (32,4%), чем 5–6 ч (23,1%; $\chi^2=3,696$; $df=2$; $p>0,05$). Курящие женщины чаще отмечали, что продолжительность сна составляет 5–6 ч (30%), чем 9–10 ч (18,2%). Среди некурящих женщин, напротив, женщины с 9–10-часовым сном (81,8%) преобладали над указавшими 5–6-часовой сон (70%; табл. 5).

Обсуждение. Сон необходим для укрепления и поддержания здоровья, развития и функционирования на всех этапах жизни организма. Недостаточное количество и качество сна ассоциируются с нарушениями психического здоровья, плохой коммуникабельностью, поведенческими проблемами, развитием ожирения и его сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и диабет [18]. Кроме того, проблемы со сном связаны с повышенной частотой депрессии, тревоги, ухудшением внимания и агрессивным поведением, [19]. Эпидемиологические исследования показывают, что около 26–35% взрослых имеют плохое качество сна [19, 20]. В нашей популяции проблемы со сном оказались наиболее значительными – для 2/3 мужчин и женщин были характерны нарушения сна.

Хорошо известно, что курение табака вредно для здоровья в целом и является основной причиной смерти и болезней [19]. Хотя связь между курением и нарушением сна представлена в мировой литературе [21–23], тем не менее существуют некоторые исследования, в которых не было обнаружено связи между курением и симптомами бессонницы или другими нарушениями, связанными со сном [21], что и послужило поводом к изучению данной темы.

В нашей популяции в возрасте от 45 до 64 лет 2/3 мужчин и 1/3 женщин курили. Никогда не курили 1/5 мужчин (20,1%) и 2/3 женщин (65,2%), причем среди никогда не куривших мужчин преобладал хороший сон. Среди курящих мужчин превалировало мнение, что сон у них «плохой» (82,9%). Хотя среди некурящих жен-

Таблица 3. Статус курения в открытой популяции среди населения 45–64 лет, n (%)

Table 3. Smoking status in the open population aged 45–64 years, n (%)

Статус курения	Мужчины	Женщины	Всего
Никогда не курил	122 (21,2)	700 (65,2)	822 (49,8)
Курил, но бросил	217 (37,7)	220 (20,5)	437 (26,5)
Курю, но меньше	46 (8,0)	52 (4,8)	98 (5,9)
Курю, но бросал на некоторое время	61 (10,6)	37 (3,4)	98 (5,9)
Пытался изменить курение, но безуспешно	70 (12,2)	39 (3,6)	109 (6,6)
Курю, никогда не пытался бросить курить	60 (10,4)	26 (2,4)	86 (5,2)
Итого	576 (100)	1074 (100)	1650 (100)
$\chi^2=313,175$; $df=5$; $p<0,001$			

Таблица 4. Самооценка сна и статус курения в открытой популяции населения 45–64 лет, n (%)

Table 4. Self-reported sleep quality and smoking status in an open population aged 45–64 years, n (%)

Пол и статус курения	Сон			Всего
	хороший	удовлетворительный	плохой	
Мужчины:				
никогда не курил	47 (23,9)	63 (20,4)	12 (17,1)	122 (21,2)
курил, но бросил	64 (32,5)	126 (40,8)	27 (38,6)	217 (37,7)
курю, но меньше	13 (6,6)	25 (8,1)	8 (11,4)	46 (8,0)
курю, но бросал на некоторое время	17 (8,6)	30 (9,7)	14 (20,0)	61 (10,6)
пытался изменить курение, но безуспешно	20 (10,2)	43 (13,9)	7 (10,0)	70 (12,2)
курю, никогда не пытался бросить курить	36 (18,3)	22 (7,1)	2 (2,9)	60 (10,4)
итого	197 (100)	309 (100)	70 (100)	576 (100)
$\chi^2=32,267$; df=10; p<0,001				
Женщины:				
никогда не курила	166 (72,5)	374 (59,1)	160 (75,5)	700 (65,2)
курила, но бросила	18 (7,9)	180 (28,4)	22 (10,4)	220 (20,5)
курю, но меньше	17 (7,4)	26 (4,1)	9 (4,2)	52 (4,8)
курю, но бросала на некоторое время	12 (5,2)	19 (3,0)	6 (2,8)	37 (3,4)
пыталась изменить курение, но безуспешно	6 (2,6)	23 (3,6)	10 (4,7)	39 (3,6)
курю, никогда не пыталась бросить курить	10 (4,4)	11 (1,7)	5 (2,4)	26 (2,4)
итого	229 (100)	633 (100)	212 (100)	1074 (100)
$\chi^2=69,747$; df=10; p<0,001				

щин не наблюдалось существенной разницы в самооценке сна, однако те женщины, которые пытались бросить курить, чаще отмечали, что у них «плохой» сон (4,7%). В мировой литературе есть исследования, в которых нарушение сна рассматривают как клинически подтвержденный симптом отмены никотина [24]. Например, минимум 42% лиц, воздерживающихся от курения [25] (а в некоторых исследованиях — до 80% курильщиков [26]), обычно испытывают нарушения сна, которые затем усугубляются после отказа от курения [27].

Что касается различий в продолжительности и времени сна, курильщики сообщают о более короткой продолжительности и более позднем времени сна, чем некурящие [11]. Хотя существенных различий в продолжительности сна в изучаемой популяции нами не выявлено, тем не менее установлена некоторая тенденция преобладания продолжительности сна — 5–6 ч (76,9%) среди курящих мужчин. Среди курящих женщин чаще встречалась продолжительность сна 5–6 ч (30%), чем 9–10 ч (18,2%). Наши данные согласуются с результатами, приведенными в мировой литературе. Например, данные об уровне населения, полученные в результате Национального обследования здоровья и питания, показали, что средняя продолжительность сна у курильщиков составляет 6,6 ч по сравнению с 6,9 ч у некурящих и никогда не куривших [28]. Согласно данным the United Kingdom Biobank, в выборке из 34 401 курильщика 30,8% сообщили о коротком сне (≤ 6 ч), а 9,3% сообщили о длительности сна ≥ 9 ч [11]. В другом исследовании было показано, что продолжительность сна была значительно меньше у взрослых курильщиков, чем у некурящих, при этом данная зависимость была значимой даже для «легких» курильщиков (<15 сигарет в день) по сравнению с некурящими лицами [29].

Таким образом, существующая взаимосвязь между сном и курением может привести к пониманию того, как нормализация сна может способствовать воздержанию от курения («лекарство от курения»); с другой стороны, отказ от курения может привести к улучшению качества сна. В настоящее время сон остается малоизученной и малоиспользуемой целью вмешательства для содействия прекращению курения и предотвращения рецидивов у обращаю-

Таблица 5.

Соотношение статуса курения и продолжительности сна в открытой популяции населения 45–64 лет, n (%)

Table 5.

Relationship between smoking status and sleep duration in an open population aged 45–64 years, n (%)

Пол и статус курения	Продолжительность сна			Итого
	5–6 ч	7–8 ч	9–10 ч	
Мужчины:				
не курит	28 (23,1)	82 (19,6)	12 (32,4)	122 (21,2)
курит	93 (76,9)	336 (80,4)	25 (67,6)	454 (78,8)
итого	121 (100,0)	418 (100,0)	37 (100,0)	576 (100,0)
$\chi^2=3,696$; $df=2$; $p>0,05$				
Женщины:				
не курит	159 (70,0)	496 (62,6)	45 (81,8)	700 (65,2)
курит	68 (30,0)	296 (37,4)	10 (18,2)	374 (34,8)
итого	227 (100)	792 (100)	55 (100)	1074 (100)
$\chi^2=11,350$; $df=2$; $p<0,05$				

щихся за лечением курильщиков. Остается надеяться, что совокупность доказательств, проливающих свет на взаимосвязь между сном, употреблением табака и результатами отказа от курения, в конечном итоге позволит выделить определенный фенотип сна, который может приводить к риску продолжения курения. Эта база знаний, в свою очередь, послужит основой для целевых подходов к вмешательствам, направленным на содействие прекращению курения у курильщиков, наиболее уязвимых в отношении дефицита сна [11].

Заключение

1. В открытой популяции 45–64 лет проблемы со сном испытывали 65,8% мужчин (удовлетворительный сон — 53,6%, плохой сон — 12,2%) и 78,6% женщин (удовлетворительный сон — 58,9%, плохой сон — 19,7%).
2. Курили 78,8% мужчин и 34,8% женщин; никогда не курили 21,2% мужчин и 65,2% женщин.
3. Курящие мужчины чаще оценивали сон как «плохой» (82,9%), чем как «хороший». У некурящих женщин не наблюдалось существенной разницы в самооценке сна.
4. Среди курящих мужчин наблюдалась тенденция преобладания продолжительности сна 5–6 ч (76,9%). Курящие женщины чаще отмечали, что продолжительность сна составляет 5–6 ч (30%).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1885–906. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X. Epub 2017 Apr 5.
2. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and thera-

- peutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57–71. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742
3. Deleanu OC, Pocora D, Mihalcuta S, et al. Influence of smoking on sleep and obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologia (Bucharest, Romania)*. Jan-Mar 2016;65(1):28–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209838>

4. Cohrs S, Rodenbeck A, Riemann D, et al. Impaired sleep quality and sleep duration in smokers — results from the German Multicenter Study on Nicotine Dependence. *Addict Biol*. 2014 May;19(3):486–96. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00487.x. Epub 2012 Aug 23.
5. Baglioni C, Spiegelhalter K, Lombardo C, Riemann D. Sleep and emotions: a focus on insomnia. *Sleep Med Rev*. 010 Aug;14(4):227–38. doi: 10.1016/j.smrv.2009.10.007. Epub 2010 Feb 6.

6. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Dalton DS, et al. Prevalence of sleep problems and quality of life in an older population. *Sleep*. 2002 Dec;25(8):889-93.
7. Liu X, Chen H, Bo Q-G, et al. Poor sleep quality and nightmares are associated with non-suicidal self-injury in adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Mar;26(3):271-9. doi: 10.1007/s00787-016-0885-7. Epub 2016 Jul 6.
8. Milrad SF, Hall DL, Jutagir DR, et al. Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women. *J Neuroimmunol*. 2017 Feb 15;303:43-50. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.12.008. Epub 2016 Dec 14.
9. Purani H, Friedrichsen S, Allen AM. Sleep quality in cigarette smokers: Associations with smoking-related outcomes and exercise. *Addict Behav*. 2019 Mar;90:71-6. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.10.023. Epub 2018 Oct 17.
10. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
11. Patterson F, Malone SK, Lozano A, et al. Smoking, screen-based sedentary behavior, and diet associated with habitual sleep duration and chronotype: Data from the UK Biobank. *Ann Behav Med*. 2016 Oct;50(5):715-26. doi: 10.1007/s12160-016-9797-5
12. Scharf DM, Dunbar MS, Shiffman S. Smoking during the night: Prevalence and smoker characteristics. *Nicotine Tob Res*. 2008 Jan;10(1):167-78. doi: 10.1080/14622200701767787
13. Peltier MR, Lee J, Ma P, et al. The influence of sleep quality on smoking cessation in socioeconomically disadvantaged adults. *Addict Behav*. 2017 Mar;66:7-12. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.11.004. Epub 2016 Nov 5.
14. Sweitzer MM, Denlinger RL, Donny EC. Dependence and Withdrawal-Induced Craving Predict Abstinence in an Incentive-Based Model of Smoking Relapse. *Nicotine Tob Res*. 2013 Jan;15(1):36-43. doi: 10.1093/ntr/nts080. Epub 2012 Apr 17.
15. UCL department of epidemiology and public health central and eastern europe research group HAPIEE Study [электронный ресурс]. Available from: <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm> (заглавие с экрана).
16. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
17. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016 Nov;150(5):898-9. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009
18. Zhou B, Ma Y, Wei F, et al. Association of active/passive smoking and urinary 1-hydroxypyrene with poor sleep quality: A cross-sectional survey among Chinese male enterprise workers. *Tob Induc Dis*. 2018 May 22;16:23. doi: 10.18332/tid/90004. eCollection 2018.
19. Ravichandran V, Mohanraj KG, Chaudhary M. Association between active and passive smoking with insufficient sleep in adult and aged male population — a survey based analysis. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7(1):772-84.
20. Tang J, Liao Y, Kelly BC, et al. Gender and Regional Differences in Sleep Quality and Insomnia: A General Population-based Study in Hunan Province of China. *Sci Rep*. 2017 Mar 6;7:43690. doi: 10.1038/srep43690
21. Suzuki K, Ohida T, Yokoyama E, et al. Smoking among Japanese nursing students: nationwide survey. *J Adv Nurs*. 2005 Feb;49(3):268-75. doi: 10.1111/j.1365-2648.2004.03291.x
22. Phillips BA, Danner FJ. Cigarette smoking and sleep disturbance. *Arch Intern Med*. 1995 Apr 10;155(7):734-7.
23. Akerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, et al. Sleep disturbances, work stress and work hours: a cross-sectional study. *J Psychosom Res*. 2002 Sep;53(3):741-8. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00333-1
24. Patterson F, Grandner MA, Malone SK, et al. Sleep as a Target for Optimized Response to Smoking Cessation Treatment. *Nicotine Tob Res*. 2019 Jan 4;21(2):139-48. doi: 10.1093/ntr/ntx236
25. Okun ML, Levine MD, Houck P, et al. Subjective sleep disturbance during a smoking cessation program: associations with relapse. *Addict Behav*. 2011 Aug;36(8):861-4. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.03.001. Epub 2011 Mar 9.
26. Zhang L, Samet J, Caffo B, et al. Power spectral analysis of EEG activity during sleep in cigarette smokers. *Chest*. 2008 Feb;133(2):427-32. doi: 10.1378/chest.07-1190. Epub 2007 Oct 9.
27. Jaehne A, Unbehauen T, Feige B, et al. Sleep changes in smokers before, during and 3 months after nicotine withdrawal. *Addict Biol*. 2015 Jul;20(4):747-55. doi: 10.1111/adb.12151. Epub 2014 May 4.
28. Branstetter SA, Horton WJ, Mercincavage M, Buxton OM. Severity of Nicotine Addiction and Disruptions in Sleep Mediated by Early Awakenings. *Nicotine Tob Res*. 2016 Dec;18(12):2252-9. doi: 10.1093/ntr/ntw179. Epub 2016 Jul 14.
29. Riedel BW, Durrence HH, Lichstein KL, et al. The relation between smoking and sleep: the influence of smoking level, health, and psychological variables. *Behav Sleep Med*. 2004;2(1):63-78. doi: 10.1207/s15402010bsm0201_6

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2022/17.06.2022/04.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование было проведено в рамках бюджетной темы № 122031700094-5. 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 budget financed topic No. 122031700094-5. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Панов Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-8101-6121>

Гагулин И.В. <https://orcid.org/0000-0001-5255-5647>

Трипельгорн А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3898-3247>

Гафарова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии

Толмачева В.А.¹, Юзбашьян П.Г.², Петелин Д.С.²,
Волель Б.А.^{2,3}, Салоухина Н.И.⁴, Нодель М.Р.¹, Романов Д.В.^{2,3}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ⁴ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ^{2,3}Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34;

⁴Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Снижение качества жизни при цервикальной дистонии (ЦД) часто обусловлено тревожными и депрессивными проявлениями. Однако изменение эмоционального состояния пациентов с ЦД после ботулинотерапии изучено недостаточно.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ выраженности тревожных и депрессивных расстройств при ЦД и их динамики в течение года при уменьшении двигательных расстройств на фоне проведения ботулинотерапии.

Пациенты и методы. Обследованы 25 пациентов с ЦД (9 мужчин и 16 женщин) и 25 здоровых добровольцев (11 мужчин и 14 женщин). Тяжесть ЦД оценивали по шкале Tsui (Tsui Rating Scale). Для оценки уровня тревоги использовались шкалы GAD-7, депрессии — PHQ-9. Для оценки качества жизни использовался опросник EQ-5D. Оценка эмоционального состояния проводилась до, а также через 4, 8 и 12 мес на фоне коррекции двигательных расстройств методом ботулинотерапии. Группу контроля обследовали через аналогичные временные отрезки.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ЦД отмечаются значительное повышение тревоги ($13,5 \pm 3,6$) и депрессии ($7,72 \pm 5,2$), а также снижение качества жизни ($66,6 \pm 11,0$) по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Тревожная симптоматика обнаруживает существенную зависимость от клинической выраженности симптомов ЦД и регрессирует на фоне успешно проводимой ботулинотерапии — с $13,50 \pm 3,6$ на момент первого визита до $8,20 \pm 2,9$ ($p < 0,001$) к четвертому визиту. Депрессивная симптоматика не зависит от моторных проявлений ЦД и не улучшается в результате успешно проводимой ботулинотерапии, имея тенденцию к увеличению с $7,72 \pm 5,2$ до $10,12 \pm 5,8$ ($p < 0,05$).

Заключение. Сохранение депрессии после успешной ботулинотерапии при ЦД указывает на ее роль как независимого от моторных расстройств эмоционального проявления заболевания.

Ключевые слова: мышечная дистония; цервикальная дистония; моторные и немоторные симптомы; тревожные и депрессивные расстройства.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Юзбашьян ПГ, Петелин ДС и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43

Anxiety-depressive spectrum disorders in cervical dystonia

Tolmacheva V.A.¹, Yuzbashyan P.G.², Petelin D.S.², Volel B.A.^{2,3}, Saloukhina N.I.⁴, Nodel M.R.¹, Romanov D.V.^{2,3}

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery and ²Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Mental Health Research Center, Moscow; ⁴Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{2,3}34, Kashirskoe Sh., Moscow 115522, Russia;

⁴12, Akademika Pavlova St., Saint Petersburg 197376, Russia

A decrease in the quality of life (QoL) in cervical dystonia (CD) is often due to anxiety and depressive manifestations. However, the change in the emotional state of patients with CD after botulinum therapy has not been studied enough.

Objective: a comparative analysis of the severity of anxiety and depressive disorders in CD and their dynamics during the year with a decrease in movement disorders during botulinum therapy.

Patients and methods. 25 patients with CD (9 men and 16 women) and 25 healthy volunteers (11 men and 14 women) were examined. The severity of CD was assessed using the Tsui Rating Scale. To assess the level of anxiety, the GAD-7 scales were used, depression — PHQ-9. The EQ-5D questionnaire was used to assess the quality of life. The emotional state was assessed before and after 4, 8 and 12 months of the correction of movement disorders using botulinum therapy. The control group was examined at similar time intervals.

Results and discussion. Patients with CD have a significant increase in anxiety (13.5 ± 3.6) and depression (7.72 ± 5.2), as well as a decrease in QoL (66.6 ± 11.0) compared with the control group ($p < 0.001$). Anxiety symptoms show a significant dependence on the clinical severity of CD symptoms and regress against the background of successful botulinum therapy — from 13.50 ± 3.6 at the time of the first visit to 8.20 ± 2.9 ($p < 0.001$) by the fourth visit. Depressive symptoms do not depend on the motor manifestations of CD and do not improve as a result of successful botulinum therapy, tending to increase from 7.72 ± 5.2 to 10.12 ± 5.8 ($p < 0.05$).

Conclusion. *The persistence of depression after successful botulinum therapy in CD indicates its role as an emotional manifestation of the disease independent of motor disorders.*

Keywords: *muscular dystonia; cervical dystonia; motor and non-motor symptoms; anxiety and depressive disorders.*

Contact: *Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru*

For reference: *Tolmacheva VA, Yuzbashyan PG, Petelin DS, et al. Anxiety-depressive spectrum disorders in cervical dystonia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43*

Психические расстройства (в первую очередь, депрессивного и тревожного круга) широко распространены в неврологической практике и выступают в качестве одной из самых частых форм коморбидной патологии [1, 2]. К числу наиболее часто встречающихся двигательных расстройств относятся фокальные дистонии [3].

Диагноз идиопатической цервикальной дистонии (ЦД) основывается на характерной клинической картине, проявляющейся произвольными мышечными сокращениями, приводящими к аномальным движениям и позам головы/шеи и плеч, которые могут сопровождаться тремором и болью. Для его подтверждения не требуется лабораторных или инструментальных методик [4]. Соответственно, важную роль играют тщательно проанализированные анамнестические данные и результаты неврологического обследования. Немоторная симптоматика у пациентов с дистонией может проявляться тревожными и депрессивными расстройствами и оказывать значимое влияние на качество жизни (КЖ) пациента и течение заболевания. Целесообразно проводить оценку этих симптомов с помощью психометрических шкал и клинически [3], а в случаях выраженных проявлений привлекать специалистов и психиатрического профиля с опытом работы в отделениях двигательных заболеваний. Согласно данным различных исследований, тяжесть тревожных и депрессивных расстройств не коррелирует с тяжестью моторных проявлений [5–9]. Тем не менее при лечении двигательных проявлений ботулиническим токсином возможны изменения в выраженности немоторной симптоматики.

Таким образом, имеются противоречивые данные о частоте и характере тревожных и депрессивных расстройств при ЦД, динамика этих расстройств на фоне успешной ботулинотерапии недостаточно изучена.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ выраженности тревожных и депрессивных расстройств при ЦД, а также оценка их динамики в течение года при уменьшении двигательных расстройств на фоне проведения ботулинотерапии.

Пациенты и методы. В исследование включались пациенты с клинически установленным диагнозом ЦД. Диагностика ЦД осуществлялась на основании международных критериев и российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дистоний [4, 10]. Тяжесть ЦД оценивалась по шкале Tsui (Tsui Rating Scale). Группа контроля набиралась из добровольцев сопоставимого пола и возраста, не имеющих значимой психической или соматоневрологической патологии.

Всего в исследование было включено 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 32 до 78 лет (средний возраст — 58,36±10,5 года) с клинически установленным диагнозом ЦД и 25 лиц (11 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 44 лет до 81 года (средний возраст — 55,76±10,6 года) без психического или неврологического заболевания. Динамика

тревожных и депрессивных расстройств в обеих группах оценивалась в течение года с распределением на четыре визита.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- диагноз ЦД, установленный в соответствии с международными критериями и российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению дистоний [4, 10];
- отсутствие ранее проводимого лечения ботулотоксином;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- вторичный характер ЦД;
- вовлечение в дистонические гиперкинезы других анатомических зон;
- наличие тяжелых соматических заболеваний;
- наличие психотических состояний, болезней зависимости и тяжелых степеней деменции.

Дизайн исследования. Проводилось проспективное исследование пациентов с ЦД на фоне ботулинотерапии. Исследование проходило в четыре этапа (на каждом этапе производилась психометрическая оценка уровня выраженности тревоги и депрессии).

В основной группе пациентов, страдающих ЦД, была проведена оценка тяжести расстройства с помощью шкалы Tsui [11].

На первом этапе исследования проводилось сравнение уровня тревоги и депрессии у пациентов с дистонией (использовались значения, полученные до начала терапии — в первой контрольной точке) и контрольной группы здоровых людей. Также сравнивался уровень КЖ в основной и контрольной группах с помощью Опросника качества жизни EQ-5D (EuroQoL-5D).

При сравнении количества людей, страдающих депрессией и тревогой, для каждой шкалы использовалось пороговое значение 10 баллов, что обусловлено его широким распространением в обзорах и метаанализах, посвященных использованию этих шкал [12].

На втором этапе исследования была проведена оценка динамики показателей по шкалам PHQ-9 и GAD-7 в течение года в четырех опорных точках (0–4–8–12 мес).

Все пациенты с дистонией получали лечение ботулиническим токсином, введение осуществлялось с электромиографическим контролем и ультразвуковой навигацией, используемый диапазон доз — 150–300 ЕД, периодичность — один раз в 3 мес.

Для оценки уровня тревоги использовался Опросник генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder 7, GAD-7) [13], депрессии — Шкала оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire 9, PHQ-9) [14]. Эти инструменты широко используются для скринин-

га тревожных и депрессивных расстройств как в общей популяции людей, не страдающих соматическими или психическими расстройствами, так и в популяции больных различными соматическими, в том числе и неврологическими, заболеваниями. Преимуществами использования данных шкал в настоящем исследовании являются возможность заполнения опросников как совместно с врачом, так и самостоятельно пациентами, а также оценка динамики выраженности расстройств в течение неврологической терапии. Опросники заполнялись пациентами в четырех опорных точках: до начала терапии и три раза в течение года на фоне лечения моторных симптомов ботулотоксином. Для оценки КЖ использовалась шкала EQ-5D [15]. Основными преимуществами использования EQ-5D, в отличие от других общих опросников КЖ, является то, что итоговые данные представляют собой единую балльную оценку здоровья респондента и опросник универсально используется как для расширенных опросов населения, так и для специфических групп больных.

Статистическая обработка результатов проводилась в программах Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics. Для обобщенного представления анализируемых параметров использовались показатели описательной статистики (средние, стандартные отклонения, медианы); для проверки гипотез о значимости различий при сопоставлении качественных переменных в независимых выборках — критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера; для сравнения средних количественных переменных в независимых выборках — непараметрический критерий Манна–Уитни (U-test); для оценки значимости изменений показателей в независимых выборках — критерий Вилкоксона. Взаимосвязь количественных признаков оценивалась при помощи метода линейной регрессии с установлением 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клинические характеристики пациентов с ЦД представлены в таблице.

Группа пациентов с ЦД и контрольная группа достоверно не различались по полу и возрасту, в обеих группах преобладали женщины. Были выявлены статистически значимые различия между группами в отношении выраженности тревоги и депрессии, а также КЖ (по всем параметрам $p < 0,001$). И тревога, и депрессия были значительно более выражены у пациентов с ЦД, в то время как КЖ у пациентов закономерно было ниже. Тем не менее общая тяжесть как депрессии, так и тревоги у пациентов с ЦД была относительно невысокой: среднее значение тревоги составляло 13,5, что соответствует умеренной выраженности тревоги, а де-

прессии — 7,72, что соответствует легкой депрессии. Тяжесть заболевания по шкале Tsui была умеренной.

Помимо усредненных значений тревоги и депрессии, интерес представляет также распределение пациентов и группы контроля соответственно клинической тяжести симптоматики. Распределение больных в обеих группах по интенсивности тревожных и депрессивных симптомов (отсутствует, легкая, умеренная, тяжелая тревога или депрессия) представлено на рис. 1 и 2.

В группе пациентов с ЦД преимущественно наблюдались депрессивные расстройства легкой и умеренной степени тяжести. Тяжелых депрессий ни в одной из групп выявлено не было.

В отличие от депрессивных, тревожные расстройства у пациентов с ЦД до начала лечения достигали среднего и высокого уровня. В группе больных ЦД не было ни одного пациента без тревожных расстройств.

Проводимый нами курс ботулинотерапии оказался эффективным. Выраженность нарушений по шкале Tsui снизилась с $8,56 \pm 1,7$ до $1,19 \pm 0,56$ балла ($p < 0,001$). Всех пациентов, включенных в исследование, можно рассматривать как респондеров (уменьшение первоначального балла более чем в два раза).

Исходные клинические характеристики пациентов с ЦД и здоровых лиц

Initial clinical characteristics of patients with CD and healthy individuals

Показатель	Пациенты с ЦД	Группа контроля	Значимость, p
Пол, м/ж, n (%)	9 (36) / 16 (64)	11 (44) / 14 (56)	0,239
Возраст, годы	$58,36 \pm 10,5$	$55,76 \pm 10,6$	0,171
КЖ по шкале EQ-5D	$66,6 \pm 11$	$88,2 \pm 5,8$	$< 0,001$
Выраженность депрессии по PHQ-9	$7,72 \pm 5,2$	$4,08 \pm 3,2$	$< 0,001$
Выраженность тревоги по GAD-7	$13,5 \pm 3,6$	$4,28 \pm 3,5$	$< 0,001$
Тяжесть заболевания по шкале Tsui	$8,56 \pm 1,7$	n/a	n/a
Длительность заболевания, мес	$67,5 \pm 54,6$	n/a	n/a

Примечание. n/a — неприменимо.

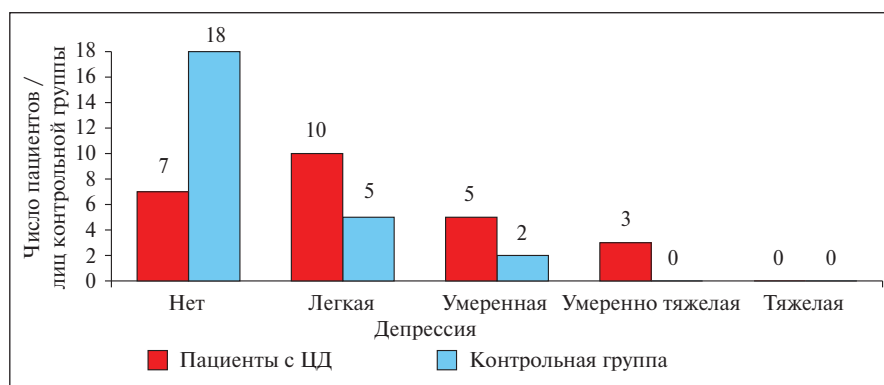


Рис. 1. Распределение выраженности депрессии по степени тяжести у пациентов с ЦД и лиц контрольной группы

Fig. 1. Distribution of depression severity in patients with CD and in the control group

Динамика тревожных и депрессивных симптомов представлена на рис. 3 и 4 соответственно.

При анализе диаграммы, представленной на рис. 3, обращает на себя внимание статистически значимое снижение выраженности тревоги у пациентов с ЦД на фоне терапии ботулотоксином — уменьшение стало статистически значимым к третьему визиту ($p < 0,05$) и оставалось таковым к четвертому визиту ($p < 0,05$).

В свою очередь, выраженность тревожной симптоматики у пациентов из контрольной группы во время всех визитов была статистически значимо ниже, нежели у пациентов с ЦД (во всех точках $p < 0,05$), и в целом за все время наблюдения не обнаруживала статистически значимого изменения.

Как следует из данных, представленных на рис. 4, динамика выраженности депрессии отличалась от динамики тревоги. К третьему визиту произошло существенное нарастание тяжести депрессии, которое было статистически значимым ($p < 0,05$), что также сохранялось к концу настоящего исследования. В группе контроля также происходило нарастание выраженности депрессии, которое стало статистически значимым к моменту четвертого визита ($p < 0,05$). При этом во время каждого из визитов общая выраженность депрессии в группе контроля оставалась значимо более низкой, чем у пациентов с ЦД (во всех точках $p < 0,05$).

Нормальная тяжесть симптоматики по шкале Tsui выступала в качестве достоверного положительного предиктора развития тревожной симптоматики как до введения ботулотоксина (1,73; 95% ДИ 0,83–2,56), так и спустя год наблюдения и лечения (1,54; 95% ДИ 0,98–1,97). Эти результаты хорошо согласуются с регрессом тревожной симптоматики, представленным на рис. 3. В свою очередь, депрессивная симптоматика не обнаруживала значимой зависимости от выраженности моторных симптомов как во время первого визита (0,038; 95% ДИ от -1,21 до 1,442), так и при последнем визите (0,17; 95% ДИ от -1,606 до 3,755).

Обсуждение. В процессе исследования было выявлено, что показатели КЖ у пациентов с ЦД статистически значимо ниже, чем у здоровых людей. Предположительно, этому способствует несколько факторов — ухудшение физического, эмоционально-волевого и социального функционирования, боль, явления стигматизации [16].

Симптомы тревоги наблюдались у всех испытуемых в группе ЦД и были статистически значимо выше, нежели

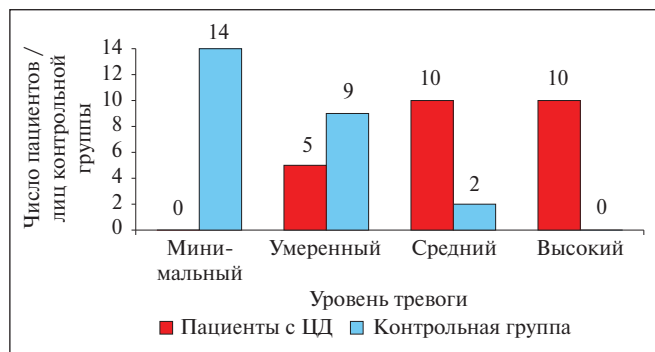


Рис. 2. Распределение выраженности тревоги по степени тяжести у пациентов с ЦД и лиц контрольной группы

Fig. 2. Distribution of anxiety severity in patients with CD and persons in the control group

в группе контроля, сопоставимой по полу и возрасту. Кроме этого, было выявлено, что в группе больных с дистонией значимо чаще психометрически выявляется клиническая депрессия, хотя ее выраженность была менее отчетливой. Результаты нашего исследования подтверждают данные целого ряда работ, которые были выполнены ранее и показали высокую распространенность психопатологии у пациентов с ЦД. Согласно существующим исследованиям, проводимым с помощью психометрических методик, очевидно, что у больных с дистонией выявляются такие симптомы, как апатия, ангедония, нарушения сна, чувство немотивированного беспокойства и снижение социального функционирования [9, 17–23]. Все эти симптомы потенциально могут приводить к значимому снижению КЖ [24–27].

В настоящем исследовании подтверждены результаты многочисленных предшествующих исследований, свидетельствующие о высокой эффективности ботулинотерапии при лечении пациентов с ЦД [28].

Дизайн нашего исследования не позволяет сделать достоверные выводы о клинической структуре тревожных и депрессивных расстройств. В настоящее время патогенетические механизмы депрессии и тревоги при ЦД остаются неясными [29, 30]. Тем не менее, согласно данным литературы, депрессия и тревога предшествуют развитию дистонии более чем у 60% пациентов [31]; это позволяет предположить, что

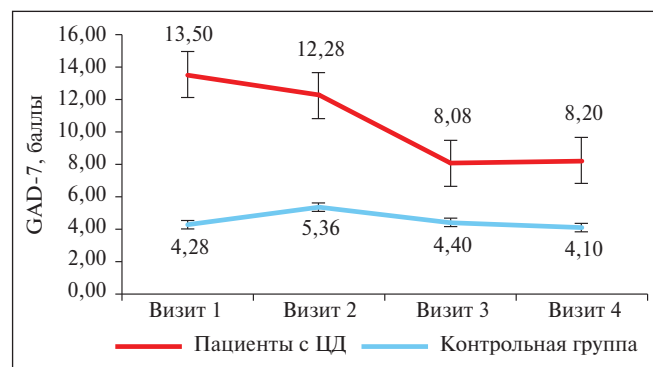


Рис. 3. Динамика тревожных расстройств по шкале GAD-7 в течение года у пациентов с ЦД и лиц контрольной группы

Fig. 3. Dynamics of anxiety disorders according to the GAD-7 scale during the year in patients with CD and persons in the control group

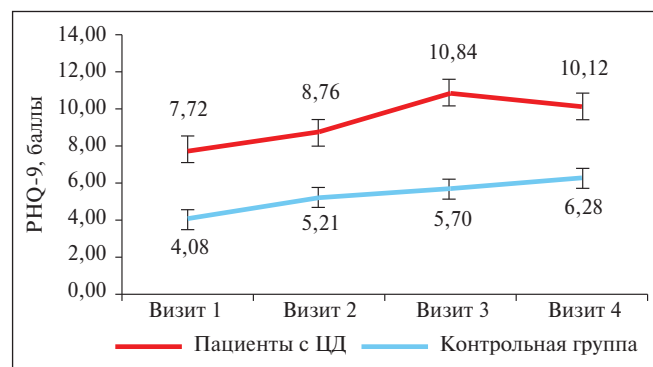


Рис. 4. Динамика депрессивных расстройств по шкале PHQ-9 в течение года у пациентов с ЦД и лиц контрольной группы

Fig. 4. Dynamics of depressive disorders on the PHQ-9 scale during the year in patients with CD and persons in the control group

они могут представлять собой первичные признаки дистонии. В то же время социальная стигматизация, связанная с изменением «концепции тела» и осознанием физического дефекта, может быть вовлечена, среди прочих факторов, в генез или обострение депрессии и тревоги при ЦД [32].

Дополнительную информацию о потенциальном происхождении тревожных и депрессивных расстройств мы можем получить, анализируя их динамику. После успешного курса ботулинотерапии выраженность тревожной симптоматики подверглась существенной редукции, в то время как депрессивная симптоматика незначительно усилилась. Оценивая результаты регрессионного анализа, можно убедиться, что объективно наблюдаемые симптомы ЦД выступают в качестве одного из существенных предикторов формирования тревожной симптоматики. По-видимому, тревога развивается по нозогенным механизмам — психологическое восприятие имеющихся симптомов, переживания по поводу косметического дефекта и т. д. [33].

В свою очередь, депрессивная симптоматика не только не уменьшилась, но имела тенденцию к увеличению после успешного курса ботулинотерапии.

Возможное предположение о потенциальном депрессогенном воздействии ботулотоксина представляется необоснованным по двум причинам.

Во-первых, тяжесть ЦД по шкале Tsui значимо никак не влияла на выраженность депрессии ни в начале, ни после курса терапии. Вследствие этого можно предположить, что генез депрессий при ЦД отличается от генеза тревоги и может быть связан с определенными общими биологическими механизмами.

Во-вторых, несмотря на статистически значимые отличия, в целом размер эффекта в отношении динамики де-

прессии представляется незначительным. Суммарный прирост средних значений как в группе контроля, так и у пациентов с ЦД составил около 2,5 балла. Подобная динамика шкал PHQ-9 и GAD-7 не может расцениваться как имеющая серьезное клиническое значение.

В связи с этим можно сделать предварительный вывод о том, что ботулинотерапия может быть эффективным способом коррекции тревожной симптоматики у пациентов с ЦД, в то время как наличие депрессии требует подключения дополнительных терапевтических модальностей (психотерапия, психофармакотерапия, транскраниальная магнитная стимуляция и т. д.).

Ограничением данного исследования является субъективность оценки психического состояния пациентов с помощью одних лишь психометрических методик. Соответственно, перспективой дальнейших исследований является более детальное обследование пациентов с ЦД психиатром. Необходимо проведение развернутого клинического интервью с целью верификации психиатрического диагноза согласно современным классификациям с разработкой схем комбинированной неврологической терапии, психофармакотерапии и психотерапии.

Заключение. У пациентов с ЦД отмечается существенное снижение КЖ, а также повышение выраженности депрессивных и тревожных расстройств. При этом их механизмы и ответ на терапию ботулотоксином существенно различаются. Тревога в значительной степени вызвана симптомами ЦД и подвергается существенной редукции на фоне успешной ботулинотерапии. В свою очередь депрессивные расстройства мало связаны с моторными проявлениями ЦД и не отвечают на терапию ботулотоксином.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berman BD, Junker J, Shelton E, et al. Psychiatric associations of adult-onset focal dystonia phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jul;88(7):595-602. doi: 10.1136/jnnp-2016-315461. Epub 2017 Apr 24.
- Wise MG, Rundell JR. Anxiety and neurological disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1999 Apr;4(2):98-102. doi: 10.1053/SCNP00400098
- Medina Escobar A, Pringsheim T, Goodarzi Z, Martino D. The prevalence of depression in adult onset idiopathic dystonia: Systematic review and metaanalysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jun;125:221-30. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.036. Epub 2021 Mar 1.
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475
- Lehn A, Mellick G, Boyle R. Psychiatric disorders in idiopathic-isolated focal dystonia. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):668-74. doi: 10.1007/s00415-014-7244-8. Epub 2014 Jan 22.
- 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. eCollection 2017 Feb.
- 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.
- Ferrazzano G, Berardelli I, Conte A, et al. Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: clinical and pathophysiological implications. *J Neurol*. 2019 Nov;266(11):2780-5. doi: 10.1007/s00415-019-09484-w. Epub 2019 Jul 29.
- Салоухина НИ, Нодель МР, Толмачева ВА. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. *Журнал неврологии и психиатрии им. 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 nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, редактор. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии. Всероссийское общество неврологов. Президиум. Москва; 2014. [Gusev EI, editor. *Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu distonii. Vserossiyskoye obshchestvo nevrologov. Prezidium* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dystonia. All-Russian Society of Neurologists. Presidium]. Moscow; 2014 (In Russ.)].
- Тимербаева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. Москва: Практическая медицина; 2014. 416 с. [Timerbaeva SL, editor. *Azbuka botulinoterapii: nauchno-prakticheskoe izdanie* [The ABC of botulinum toxin therapy: scientific and practical publication]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 416 p. (In Russ.)].
- Levis B, Benedetti A, Thombs BD; DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ*. 2019 Apr 9;365:11476. doi: 10.1136/bmj.11476. Erratum in: *BMJ*. 2019 Apr 12;365:11781.
- Donker T, van Straten A, Marks I, Cuijpers P. Quick and easy self-rating of Generalized Anxiety Disorder: validity of the Dutch web-based GAD-7, GAD-2

- and GAD-SI. *Psychiatry Res.* 2011 Jun 30;188(1):58-64. doi: 10.1016/j.psychres.2011.01.016. Epub 2011 Feb 19.
14. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001 Sep;16(9):606-13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
15. EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990 Dec;16(3):199-208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
16. Junker J, Berman BD, Hall J, et al. Quality of life in isolated dystonia: non-motor manifestations matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Feb 9;jnnp-2020-325193. doi: 10.1136/jnnp-2020-325193. Epub ahead of print.
17. 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/ftnrv-v355
18. Чернуха ТН, Лихачев СА. Особенности психоэмоционального статуса пациентов с мышечной дистонией. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа (Минск).* 2016;6(4):506-15. [Charnukha TN, Likhachev SA. Peculiarities of a psychoemotional status of patients with dystonia. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa (Minsk).* 2016;6(4):506-15 (In Russ.).]
19. 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.
20. 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.
21. 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
22. 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
23. 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(3):135-40. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-135-140 (In Russ.).]
24. 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.).]
25. 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
26. 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.
27. Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts. *Mov Disord.* 2013 Jun 15;28(7):914-20. doi: 10.1002/mds.25501
28. Castela M, Marques RE, Duarte GS, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 12;12(12):CD003633. doi: 10.1002/14651858.CD003633.pub3
29. Griffiths S, Hay P, Mitchison D, et al. Sex differences in the relationships between body dissatisfaction, quality of life and psychological distress. *Aust N Z J Public Health.* 2016 Dec;40(6):518-22. doi: 10.1111/1753-6405.12538. Epub 2016 Jul 3.
30. Zoons E, Tijssen MAJ, Dreissen YEM, et al. The relationship between the dopaminergic system and depressive symptoms in cervical dystonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(8):1375-82. doi: 10.1007/s00259-017-3664-x. Epub 2017 Mar 17.
31. Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, et al. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S111-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.001. Epub 2015 Sep 3.
32. Moll M, Rosenthal D, Hefter H. Quality of life in long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia: Results of a cross sectional study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Dec;57:63-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.019. Epub 2018 Jul 31.
33. Смулевич АБ, редактор. Психосоматические расстройства. Руководство для практических врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2000, 73 с. [Smulevich AB, editor. *Psikhosomaticheskiye rasstroystva. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey* [Psychosomatic disorders. Manual for practitioners]. Moscow: Medpress-inform; 2020. 73 p. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.04.2022/15.06.2022/19.06.2022

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.

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

Юзбашян П.Г. <https://orcid.org/0000-0002-7441-5546>

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

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

Салоухина Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-9234-3179>

Нодель М.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>

Романов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Клинический случай механической реканализации повторной церебральной эмболии в острейшем периоде ишемического инсульта, протекавшего с геморрагической трансформацией

Муртазалиева Д.М., Закарьяева А.Р., Струценко М.В., Осипов И.Ю., Шогенов З.С.

ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева

Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, 10

В настоящее время не существует единого алгоритма лечения острой тандемной окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА). В статье представлено наблюдение пациентки с ишемическим инсультом, который развился спустя 10 дней после первого ишемического эпизода, проходившего с геморрагической трансформацией. В качестве реперфузионной терапии проведены тромбэктомия из сегмента М1 левой СМА и одномоментное стентирование левой ВСА. Применение двойной антиагрегантной терапии в нагрузочной дозе в данном клиническом случае было обосновано риском тромбоза стента, однако это повышало риск повторной геморрагической трансформации. Наблюдение за пациенткой в течение 90 дней после данного сосудистого события показало благоприятный клинический исход без геморрагических осложнений. Приведенный клинический случай относится к крайне редким и показывает один из возможных подходов в ведении пациентов с тандемным поражением брахиоцефальных артерий при внутримозговых геморрагических осложнениях в анамнезе. Для разработки единого алгоритма ведения острой тандемной окклюзии при повторных ишемических инсультах необходимо большее количество наблюдений.

Ключевые слова: ишемический инсульт; механическая тромбэктомия; перфузионная компьютерная томография; реперфузионная терапия; тандемная окклюзия.

Контакты: Джавгарат Магомедовна Муртазалиева; djana.murt@gmail.com

Для ссылки: Муртазалиева ДМ, Закарьяева АР, Струценко МВ и др. Клинический случай механической реканализации повторной церебральной эмболии в острейшем периоде ишемического инсульта, протекавшего с геморрагической трансформацией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-44-50

A clinical case of mechanical recanalization of recurrent cerebral embolism in the hyperacute period of ischemic stroke with hemorrhagic transformation

Murtazalieva D.M., Zakaryeva A.R., Strutsenko M.V., Osipov I.Yu., Shogenov Z.S.

City Clinical Hospital named after V.V. Veresayev, Department of Health of Moscow, Moscow
10, Lobnenskaya St., Moscow 127644, Russia

Currently, there is no single algorithm for the treatment of acute tandem occlusion of the internal carotid artery (ICA) and middle cerebral artery (MCA). The article presents the clinical case of ischemic stroke, which developed 10 days after the first ischemic episode with hemorrhagic transformation. As reperfusion therapy, thrombectomy from the M1 segment of the left MCA and simultaneous stenting of the left ICA were performed. The use of dual antiplatelet therapy at a loading dose in this clinical case was justified by the risk of stent thrombosis, but this increased the risk of recurrent hemorrhagic transformation. Follow-up of the patient for 90 days after this vascular event showed a favorable clinical outcome without hemorrhagic complications. The presented clinical case is extremely rare and shows one of the possible approaches in the management of patients with tandem lesions of the brachiocephalic arteries with a history of intracranial hemorrhagic complications. To develop a unified algorithm for managing acute tandem occlusion in recurrent ischemic strokes, more observations are needed.

Keywords: ischemic stroke; mechanical thrombectomy; perfusion computed tomography; reperfusion therapy; tandem occlusion.

Contact: Dzhangarat Magomedovna Murtazalieva; djana.murt@gmail.com

For reference: Murtazalieva DM, Zakaryeva AR, Strutsenko MV, et al. A clinical case of mechanical recanalization of recurrent cerebral embolism in the hyperacute period of ischemic stroke with hemorrhagic transformation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-44-50

Современное лечение ишемического инсульта (ИИ) заключается в использовании реперфузионных методик с целью реканализации окклюзированного сосуда. В 1996 г. в США впервые одобрено использование систем-

ной тромболитической терапии (ТЛТ) для лечения ИИ и опубликованы клинические рекомендации [1]. В 2005 г. представлены результаты исследования MERCI (2005), в котором оценивались безопасность и эффективность ми-

кропроводников для фрагментации и разрушения тромбов. Следующим большим шагом в развитии реперфузионных методик стала публикация (2015) результатов крупных многоцентровых рандомизированных исследований (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME, REVAS-CAT и American Heart Association / American Stroke Association). В этих работах оценивалась эффективность более современных устройств (стент-ретриверов) у пациентов с окклюзией крупных церебральных сосудов и доказано превосходство эндоваскулярного лечения ИИ, вызванного окклюзией крупного церебрального сосуда, по сравнению с ТЛТ [2]. Тогда же тромбозэкстракции присвоили класс доказательности I, уровень A.

В повседневной клинической практике часть пациентов с ИИ не подвергаются механической реканализации из-за временных ограничений: выполнение механической тромбэктомии (ТЭ) при доступности только компьютерной томографии (КТ) и КТ-ангиографии возможно лишь в течение 6 ч от начала симптомов инсульта. В случае, когда от момента возникновения первых симптомов инсульта прошло более 6 ч, решающее значение для выбора дальнейшей тактики лечения и определения ее потенциальной эффективности имеет нейровизуализация [3]. В настоящее время в арсенале современных клиник имеется перфузионная компьютерная томография (ПКТ), которая дает возможность более широкого применения механической реканализации. ПКТ позволяет определить распространенность зоны ишемии и разграничить зону необратимо поврежденной ткани и пенумбру. Ключевым моментом в определении пенумбры является наличие только функциональных, но не морфологических изменений, которые могут быть устранены при восстановлении адекватного кровотока [4]. Исследования в области ПКТ показывают, что при отборе пациентов на реперфузионную терапию безопасно и эффективно ориентироваться на объем необратимых ишемических изменений, а объемы ядра инфаркта и зоны пенумбры достоверно предсказывают окончательную зону инфаркта, которая в последующем визуализируется при нативном КТ-исследовании [5].

Тем не менее тактика ведения пациентов с острым ИИ должна определяться индивидуальными особенностями патогенеза, клиническими проявлениями и течением заболевания.

Данные о механической реперфузии после повторного ИИ в том же артериальном бассейне в литературе представлены в основном описанием отдельных клинических случаев. Так, описан клинический случай пациента 57 лет, которому в течение 72 ч трижды выполнялась механическая ТЭ из сегмента М1 левой средней мозговой артерии (СМА) [6]. Также результаты ретроспективного анализа [7] 27 пациентов, дважды подвергшихся ТЭ из одного сосудистого бассейна, были сопоставимы с исходами однократно проведенной ТЭ с точки зрения частоты осложнений и функционального исхода. Смертность в группе повторной ТЭ была несколько выше по сравнению с группой первичной ТЭ (33% против 29%).

Однако нами в доступной литературе не найдено описания клинических случаев стентирования прецеребральных артерий у пациента, перенесшего инфаркт головного мозга с геморрагической трансформацией (ГТ). В связи

с этим с целью расширения представлений о существующих вариантах лечения данной группы пациентов мы считаем целесообразным привести результаты собственного наблюдения.

Пациентка Р., 63 лет, доставлена в стационар экстренно, с жалобами на отсутствие движений в правой руке и правой ноге. Из анамнеза известно, что за 3 нед до настоящей госпитализации перенесла ИИ в бассейне левой СМА с ГТ, которая по шкале ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) соответствовала геморрагическому инфаркту 2-го типа: у пациентки по данным КТ головного мозга отмечались сливные петехии в ишемической зоне без масс-эффекта. Несмотря на выявленную окклюзию сегмента М1 левой СМА, судя по выписному эпикризу из медицинской организации, реперфузионная терапия не проводилась, вероятно, в связи с наличием ГТ в зоне ишемии. Пациентка выписана с минимальным неврологическим дефицитом в виде асимметрии лица, тяжесть инсульта по Шкале инсульта Национального института здравоохранения (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) составила 1 балл. При выписке подтип инсульта по Классификации ишемического инсульта TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) указан как неуточненный, в качестве вторичной профилактики рекомендованы ацетилсалициловая кислота (АСК) 75 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут.

Спустя 10 дней пациентка доставлена в клиническую больницу им. В.В. Вересаева (Москва) в связи с возникшей после ночного сна клинической картиной повторного ИИ в бассейне левой СМА.

Из анамнеза жизни известно о наличии коморбидной сосудистой патологии: артериальная гипертензия 3-й степени, III стадии, высокий риск (4) сердечно-сосудистых осложнений, постоянно получала терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В неврологическом статусе отмечался глубокий правосторонний гемипарез (до плечи в руке, до 1 балла в ноге) со снижением мышечного тонуса в правых конечностях; также отмечались речевые и чувствительные нарушения. По NIHSS неврологический дефицит оценен в 10 баллов.

При проведении КТ головного мозга выявлен очаг инфаркта в области базальных ядер левого полушария, по Шкале оценки ранних признаков инфаркта головного мозга (Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS) — 9 баллов (рис. 1). КТ-ангиография сосудов головного мозга и брахиоцефальных артерий (БЦА) выявила окклюзию левой СМА в сегменте М1 (рис. 2).

Данные ПКТ свидетельствовали о наличии обширной зоны гипоперфузии в области кровоснабжения левой СМА (рис. 3). В клиническом, биохимическом анализе крови, по результатам электрокардиографии, КТ органов грудной клетки отклонений не выявлено. Согласно рекомендациям по проведению реперфузионной терапии в остром периоде ИИ, системная ТЛТ противопоказана в случае повторного ИИ в период до 3 мес, в связи с чем от выполнения ТЛТ решено воздержаться.

Церебральная ангиография выявила тандемную окклюзию внутренней сонной артерии (ВСА) и СМА слева (рис. 4, а; рис. 5, а).

Решено выполнить эндоваскулярное вмешательство по ТЭ из бассейна пораженной церебральной и прецеребральной артерий.

Тромбоэкстракцию пациентке Р. выполнили 17.09.2021 в условиях местной анестезии, трансфеморальным доступом справа.

Через окклюзированный сегмент устья ВСА в дистальное русло проведен проводник, однако остальные инструменты для тромбоаспирации через зону окклюзии завести не удалось. Выполнена баллонная ангиопластика зоны субокклюзии ВСА баллонными катетерами 2,25×15 мм и 3×20 мм (рис. 4, б), после чего был получен магистральный кровоток по ВСА при сохраняющемся осложненном 90% стенозе ВСА (рис. 4, в). Далее с помощью микрокатетера 3 МАХ и ACE 68 (PENUMBRA) при поддержке проводника выполнена двукратная тромбоаспирация из сегмента М1 левой СМА. Получено большое количество тромбов различной давности. Учитывая сохраняющуюся опасность повторного тромбоза и эмболии из осложненной бляшки левой ВСА, перед клиницистами встал вопрос о возможности стентирования БЦА у пациентки с повторным ИИ и ранним восстановительным периодом перенесенного ИИ в том же

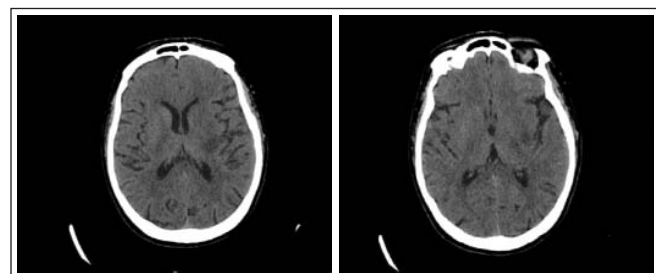


Рис. 1. Компьютерные томограммы головного мозга пациентки Р. при поступлении в Клиническую больницу им В.В. Вересаева. Выявляется очаг инфаркта в области базальных ядер левого полушария. Поскольку тяжесть неврологического дефицита на момент повторного обращения не соответствовала выявленному очагу инфаркта, мы трактовали его как последствия первого ишемического эпизода

Fig. 1. Computed tomography of the brain of patient R. upon admission to the Clinical Hospital named after V.V. Veresaev. There is an infarction lesion in the basal nuclei area of the left hemisphere. Since the severity of the neurological deficit at the time of re-admission did not correspond to the identified focus of infarction, we interpreted it as the consequences of the first ischemic episode

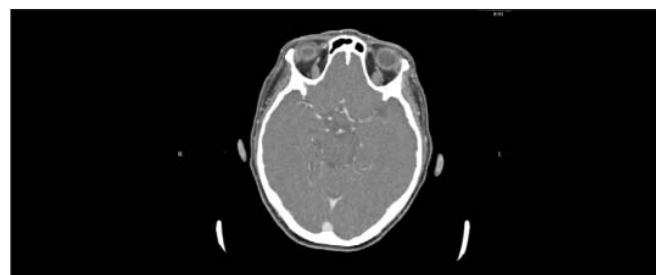


Рис. 2. Изображение, полученное при КТ-ангиографии сосудов головного мозга пациентки Р. Отмечается обрыв просвета левой СМА в сегменте М1

Fig. 2. Image obtained by CT angiography of the cerebral vessels of patient R. There is an interruption in the lumen of the left MCA in the M1 segment

бассейне с ГТ. По итогам коллегиального решения пациентка интраоперационно получила клопидогрел 600 мг, выполнено стентирование пораженного сегмента артерии.

При контрольной ангиографии получен удовлетворительный магистральный кровоток по ВСА и церебральным артериям. Получен финальный кровоток ТАСІ ІІІ по СМА слева (рис. 5, б). Место пункции ушито закрывающим устройством.

Пациентка в стабильном состоянии была переведена в профильное отделение реанимации, назначена двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел 75 мг + АСК 100 мг).

Спустя сутки у пациентки появились движения в правой руке, наросла сила в правой ноге.

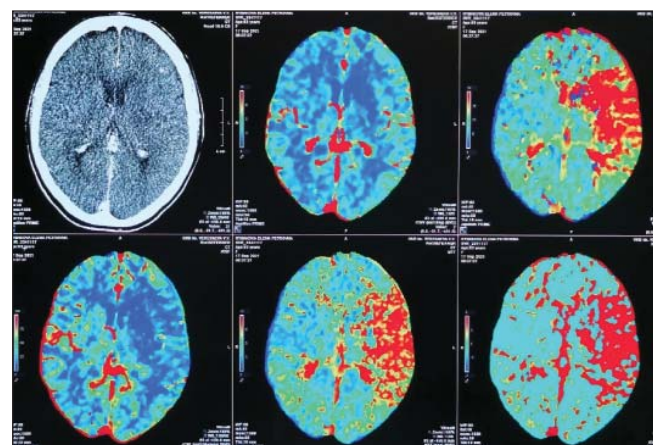


Рис. 3. Изображения, полученные при ПКТ головного мозга пациентки Р. Объем пенумбры превышает объем ядра инфаркта¹

Fig. 3. Images obtained by perfusion computed tomography of the brain of patient R. The volume of the penumbra exceeds the volume of the infarction nucleus

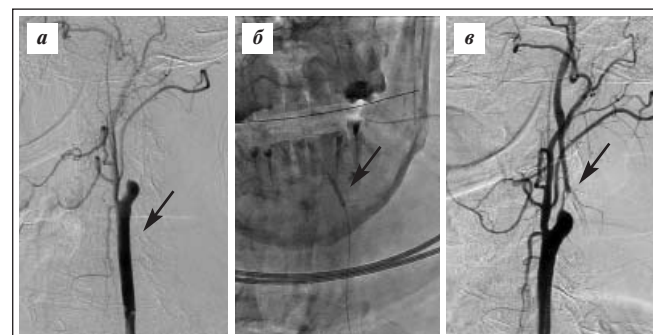


Рис. 4. Ангиограммы левой ВСА пациентки Р. а — острая окклюзия левой ВСА; б — ангиопластика окклюзированного сегмента ВСА; в — восстановление магистрального кровотока по ВСА после дилатации с сохранением осложненного субтотального стеноза

Fig. 4. Angiography of the left ICA of patient R. а — acute occlusion of the left ICA; б — angioplasty of the occluded ICA segment; в — restoration of the main blood flow along the ICA after dilatation with the preservation of complicated subtotal stenosis

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

Контрольная КТ головного мозга через 24 ч выявила очаг инфаркта в области базальных ядер левого полушария с единичным очагом геморрагического включения (рис. 6). В сравнении с данными КТ при поступлении в клинику, очаг инфаркта несколько расширился и включал наружную капсулу, головную часть хвостатого ядра и чечевицеобразное ядро. Спустя 10 дней пациентка переведена на второй этап реабилитации, оценка по шкале NIHSS на момент выписки составила 2 балла, по модифицированной шкале Рэнкина — 2 балла. Из отделения медицинской реабилитации пациентка выписана на 14-й день, на момент выписки оценка по шкале NIHSS составила 2 балла, по модифицированной шкале Рэнкина — 1 балл.

Обсуждение. Пациенты с ИИ, у которых симптомы заболевания развились после ночного сна, долгое время счи-

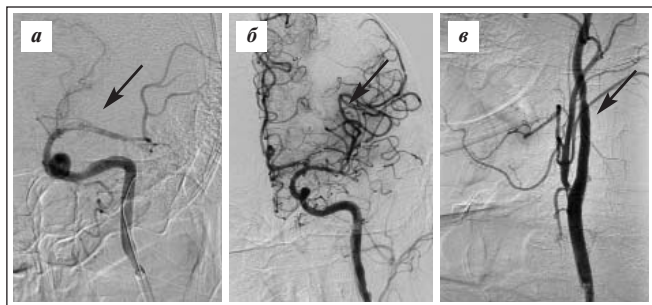


Рис. 5. Тромбоэкстракция из левой СМА и стентирование левой ВСА пациентки Р.

a — окклюзия левой СМА в сегментах М1 и М2 с частичным заполнением дистальных ветвей; б — полное восстановление кровотока после выполнения тромбоаспирации из левой СМА; в — результат стентирования левой ВСА (имплантирован стент CASPER)

Fig. 5. Thromboextraction from the left MCA and stenting of the left ICA of patient R.

a — occlusion of the left MCA in the M1 and M2 segments with partial filling of the distal branches; b — complete restoration of blood flow after thromboaspiration from the left MCA; c — result of stenting the left ICA (implanted CASPER stent)

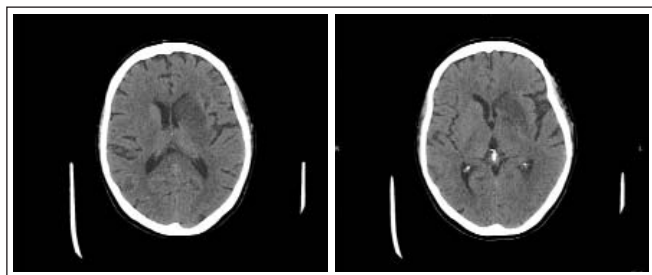


Рис. 6. Контрольная КТ головного мозга пациентки Р. через 24 ч после ТЭ. Выявляются увеличение зоны ишемии в области базальных ядер левого полушария, единичный очаг геморрагического включения

Fig. 6. Control CT scan of the brain of patient R. 24 hours after thrombectomy. An increase in the ischemia zone in the region of the basal nuclei of the left hemisphere and a single focus of hemorrhagic inclusion were revealed

тались неподходящими для проведения реканализации в связи с неизвестным временем начала заболевания. Однако за последнее десятилетие подход к таким пациентам изменился: расширились терапевтические возможности в лечении пациентов с ИИ, время возникновения симптомов у которых неизвестно. Существует несколько крупномасштабных исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность реперфузионной терапии после пробуждения. Так, результаты крупномасштабного многоцентрового исследования WAKE-UP показали, что проведение внутривенной ТЛТ на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с комбинацией двух последовательностей: DWI и FLAIR — является безопасным и эффективным, увеличивая долю благоприятных исходов на 11,5% [8]. Кроме того, в 2018 г. опубликованы результаты другого крупномасштабного исследования — DEFUSE-3. В этом исследовании оценивалась эффективность эндоваскулярного лечения в терапевтическом окне от 6 до 16 ч. Отбор пациентов для эндоваскулярного вмешательства основывался на данных ПКТ: объем сформированного инфаркта должен был быть менее 70 мл, а отношение пенумбры к ядру инфаркта — 1,8 и более. Показано, что в группе эндоваскулярного лечения число благоприятных исходов больше (45% по сравнению с 17% в контрольной группе), но, что еще важно, летальность в группе ТЭ составила 14% по сравнению с 26% в контрольной группе [9].

Кроме того, острая тандемная окклюзия ВСА и СМА на сегодняшний день остается нерешенной проблемой в плане выбора оптимального хирургического подхода и дальнейших лечебных алгоритмов. Важность проблемы диктуется тем, что тандемная окклюзия ВСА и СМА встречается у 1/3 пациентов с ИИ, которым проводится эндоваскулярная ТЭ из бассейна сонной артерии [10]. В мировой и отечественной литературе, посвященной эндоваскулярному лечению пациентов с тандемной окклюзией, описываются в основном два подхода к реваскуляризации: 1) использование антеградной методики с реваскуляризацией проксимальной окклюзии на уровне ВСА и последующей ТЭ из СМА; 2) ретроградная методика, когда первым этапом осуществляется реваскуляризация из бассейна СМА, а вторым — реконструкция окклюзированной ВСА [11].

В исследовании L. Rangel-Castilla и соавт. [12] сравнивались эффективность и безопасность применения различных эндоваскулярных методик у этой группы пациентов. В исследовании участвовали 45 пациентов с тандемной окклюзией ВСА, ТЛТ до операции была проведена у 15 больных (что составило 33%). У 38 пациентов выполнялась антеградная методика реваскуляризации: стентирование ВСА с последующей ТЭ из СМА, а семь пациентов подверглись ретроградной методике реваскуляризации. По мнению авторов данного исследования, антеградная методика в сочетании с аспирационной ТЭ является наиболее эффективным и безопасным методом лечения пациентов с тандемной окклюзией ВСА. Однако, как признают сами авторы исследования, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы с участием большего количества пациентов.

В отечественной литературе также описаны отдельные клинические случаи реваскуляризации при тандемном поражении ВСА. Так в 2019 г. описано два клинических случая эндоваскулярного лечения пациентов с тандемной

окклюзией [13]. Обоим пациентам проведена внутривенная ТЛТ с последующим эндоваскулярным лечением: применена антеградная методика реваскуляризации, при этом ГТ ишемического очага развилась у обоих пациентов. Однако один пациент был выписан из стационара с минимальным дефицитом, а второй — с глубоким парезом в конечностях до плечей.

Описанный клинический случай, на наш взгляд, представляет интерес по нескольким причинам. В настоящее время в литературе практически нет данных о безопасности и эффективности проведения механической ТЭ у пациентов с повторным нарушением мозгового кровообращения в том же артериальном бассейне. Также наличие стеноза требовало установки стента и применения двойной антиагрегантной терапии, в том числе в нагрузочной дозе, при этом пациентка еще находилась в остром периоде инсульта в этом же бассейне, протекавшего с ГТ. Таким образом, перед клиницистами встал вопрос о дальнейшей тактике лечения, в первую очередь в плане безопасности назначения нагрузочной дозы антиагрегантов.

Эффективное и безопасное применение антитромбоцитарной терапии после стентирования экстракраниальных артерий имеет решающее значение во вторичной профилактике инсульта в этой группе пациентов. Хорошо известно, что двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) в нагрузочной дозе: клопидогрел 300 мг и АСК 250 мг или тикагрелор 180 мг — снижает риск тромбоза стента после его имплантации [14]. В исследовании POINT оценивались эффективность и безопасность ДААТ (клопидогрел и АСК) по сравнению с монотерапией АСК, третья группа пациентов получала плацебо. Было выявлено, что у пациентов с малым ИИ (NIHSS >3) и транзиторной ишемической атакой, получавших ДААТ, риск повторных ишемических событий ниже, однако риск развития внутримозгового кровоизлияния выше, чем в группе монотерапии [15]. Также было отмечено, что длительная (более 90 дней) ДААТ коррелирует с высоким риском внутричерепных кровоизлияний, который превышает потенциальную пользу. На наш взгляд, важно подчеркнуть, что к участию в этом исследовании не привлекались пациенты с тяжестью инсульта по шкале NIHSS, соответствующей инсульту средней или тяжелой степени. В литературе имеется небольшое количество данных об использовании ДААТ при инсультах средней тяжести. В небольшом исследовании, в котором приняли участие 377 пациентов с ИИ, не было найдено существенных отличий в безопасности назначения ДААТ и монотерапии антиагрегантами при ИИ с NIHSS ≥4 баллов [16]. Тем не менее внедрение этих данных в практику преждевременно, и необходимы дополнительные рандомизированные крупномасштабные исследования. Современные рекомендации Американской ассоциации сердца по ведению пациентов, перенесших ИИ с ГТ, аналогичны рекомендациям по ведению больных с внутримозговым кровоизлиянием [17]. Поэтому строгая оценка соотношения риска и пользы при назначении лечения остается важным фактором для пациентов, перенесших инсульт [18].

В литературе широко обсуждаются возможные причины развития ГТ и методы прогнозирования рисков ее развития. Известно, что ГТ — это прямое следствие нарушения гематоэнцефалического барьера в результате ише-

мии и наиболее грозное осложнение ИИ. Вероятность развития ГТ наиболее высока при обширных ИИ, когда в результате фибринолиза происходит спонтанное восстановление кровотока в некротизированную ткань мозга [19]. Данный механизм более характерен для кардиоэмболических инсультов. Другим механизмом развития ГТ является восстановление микроциркуляторного кровотока через лептоменингеальную сеть, чаще при высоких уровнях артериального давления. Ряд авторов указывают на механизм развития ГТ вследствие устойчивого воспалительного ответа на ишемическое повреждение головного мозга. Систематический обзор, выполненный под руководством W.N. Whiteley и соавт. [20], выделил основные предикторы ГТ: возраст пациента, тяжесть инсульта по NIHSS, гликемия, нарушение ритма сердца, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, прием антиагрегантов, выраженность лейкоэроза, ранние признаки обширного ИИ по данным КТ/МРТ головного мозга.

Для оценки риска ГТ в клинической практике разработано множество шкал [21], между ними имеются различия в наборе предикторов, однако наиболее часто повторяются следующие пункты: балл по NIHSS, возраст, уровень глюкозы.

При выполнении реперфузионных методик наличие бессимптомной ГТ трактуется как маркер восстановления кровотока [18, 21–25].

В описанном нами клиническом случае наличие предшествующей ГТ стало первым пунктом отдельного обсуждения в момент принятия решения о выборе тактики лечения, так как восстановление кровотока в ранее ишемизированной ткани мозга с ГТ повышало риск развития повторной тяжелой ГТ. Однако малый объем ишемического очага и практически полное восстановление пациентки, средняя тяжесть повторного инсульта (10 баллов по шкале NIHSS), средний возраст пациентки (63 года), показатели гликемии в пределах нормы, отсутствие хронической сердечной недостаточности и другой коморбидной патологии давали шанс на благоприятный прогноз при механической реканализации.

Кроме того, в описанном клиническом случае обращает на себя внимание рецидивирующее течение инсульта на фоне приема препарата АСК в дозе 75 мг и встает вопрос о назначении эффективной вторичной профилактики. Опыт применения препаратов из группы антиагрегантов указывает на вариабельность ответа больных на терапию. Все чаще в литературе встречается термин «резистентность к антиагрегантной терапии», указывающий на ситуации, когда назначенная пациенту с целью вторичной профилактики антиагрегантная терапия оказывается неэффективной, и на целесообразность проведения теста с АСК на агрегацию тромбоцитов [26]. Произошедший спустя 10 дней повторный инсульт указывает на неэффективность выбранной терапии.

В данном клиническом случае вторичной профилактикой стала ДААТ в связи с проведенным стентированием левой ВСА.

Отсутствие дальнейших цереброваскулярных осложнений, в том числе ГТ, во время наблюдения пациентки в стационаре и спустя 90 дней после выписки свидетельствует в пользу такого подхода.

- Adams HP, Brodt TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1711-8.
- Ding D. Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A New Standard of Care. *J Stroke*. 2015 May;17(2):123-6. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.123. Epub 2015 May 29.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):914-23. doi: 10.1056/NEJMoa1212793. Epub 2013 Feb 8.
- Сергеев ДВ, Лаврентьева АН, Кротенкова МВ. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(3):30-7. doi: 10.17816/psaic397 [Sergeev DV, Lavrentyeva AN, Krotchenkova MV. Method of perfusion computed tomography in the diagnosis of acute ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2008;2(3):30-7. doi: 10.17816/psaic397 (In Russ.)].
- Albers GW, Goyal M, Jahan R, et al. Ischemic core and hypoperfusion volumes predict infarct size in SWIFT PRIME. *Ann Neurol*. 2016 Jan;79(1):76-89. doi: 10.1002/ana.24543. Epub 2015 Dec 12.
- Laible M, Möhlenbruch M, Hacke W, et al. Repeated Intra-Arterial Thrombectomy within 72 Hours in a Patient with a Clear Contraindication for Intravenous Thrombolysis. *Case Rep Vasc Med*. 2015;2015:872817. doi: 10.1155/2015/872817. Epub 2015 Jan 27.
- Pirson FAV, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, et al. Repeated Endovascular Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: Results From a Nationwide Multicenter Database. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):526-32. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027525. Epub 2019 Dec 23.
- Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611-22. doi: 10.1056/NEJMoa1804355. Epub 2018 May 16.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708-18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. Epub 2018 Jan 24.
- Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al; Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):e109-37. doi: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09. Epub 2003 Jul 17. Erratum in: *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2774.
- Frenkel MB, Renfrow JJ, Singh J, et al. Combined interventional and surgical treatment of tandem middle cerebral artery embolus and internal carotid artery occlusion: case report. *J Neurosurg*. 2018 Sep;129(3):718-22. doi: 10.3171/2017.6.JNS162368. Epub 2017 Nov 17.
- Rangel-Castilla L, Rajah GB, Shakir HR, et al. Management of acute ischemic stroke due to tandem occlusion: should endovascular recanalization of the extracranial or intracranial occlusive lesion be done first? *Neurosurg Focus*. 2017 Apr;42(4):E16. doi: 10.3171/2017.1.FOCUS16500
- Хрипун АИ, Миронков АБ, Лихарев АЮ и др. Эндоваскулярное лечение тандемной острой окклюзии внутренней сонной и средней мозговой артерии при остром ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3-2):37-44. doi: 10.17116/jnevro201911903237 [Khripun AI, Mironkov AB, Likharev AY, et al. Endovascular treatment of tandem occlusion of internal carotid and middle cerebral arteries in acute ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3-2):37-44. doi: 10.17116/jnevro201911903237 (In Russ.)].
- Enomoto Y, Yoshimura S. Antiplatelet therapy for carotid artery stenting. *Intervent Neurol*. 2013 Sep;1(3-4):151-63. doi: 10.1159/000351686
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. Epub 2018 May 16.
- Khazaa O, Rothstein A, Husain MR, et al. Dual-Antiplatelet Therapy May Not Be Associated With an Increased Risk of In-hospital Bleeding in Patients With Moderate or Severe Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021 Sep 20;12:728111. doi: 10.3389/fneur.2021.728111
- Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Vasc Med*. 2021 Dec 6;2021:4244267. doi: 10.1155/2021/4244267
- Hankey GJ. Dual antiplatelet therapy in acute transient ischemic attack and minor stroke. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):82-3. doi: 10.1056/NEJMe1305127. Epub 2013 Jun 26.
- Хасанова ДР, Калинин МН, Ибатуллин ММ, Рахимов ИШ. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2):47-59. [Khasanova DR, Kalinin MN, Ibatullin MM, Rakhimov ISH. The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2019;13(2):47-59 (In Russ.)].
- Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331. Epub 2012 Sep 20.
- Петров МГ, Кучеренко СС, Топузова МП. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):41-50. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50 [Petrov MG, Kucherenko SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):41-50. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50 (In Russ.)].
- Hao Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Risk of intracranial hemorrhage after endovascular treatment for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Interv Neurol*. 2017 Mar;6(1-2):57-64. doi: 10.1159/000454721. Epub 2017 Jan 19.
- Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol*. 2014 May;261(5):905-12. doi: 10.1007/s00415-014-7297-8. Epub 2014 Mar 4.
- Thevathasan A, Naylor J, Churilov L, et al. Association between hemorrhagic transformation after endovascular therapy and poststroke seizures. *Epilepsia*. 2018 Feb;59(2):403-9. doi: 10.1111/epi.13982. Epub 2017 Dec 30.
- Kalinin MN, Khasanova DR, Ibatullin MM. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2017 Sep 7;17(1):177. doi: 10.1186/s12883-017-0958-3
- Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 18;128(2):166-71. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.010. Epub 2008 Feb 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.03.2022/22.06.2022/27.06.2022

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.

Муртазалиева Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-8162-2359>

Закарьяева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5563-4890>

Струценко М.В. <https://orcid.org/0000-0002-4608-302X>

Осипов И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-1211>

Шогенов З.С. <https://orcid.org/0000-0001-8277-2255>

СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений

Петелин Д.С., Гамирова А.Н., Воскресенская О.Н., Волець 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

Апатия относится к числу наиболее распространенных проявлений нейродегенеративной патологии, в том числе болезни Альцгеймера (БА). Несмотря на столь существенную роль апатии в течении заболевания, не существует однозначных рекомендаций по терапии и профилактике данного симптомокомплекса. Некоторые классы психотропных препаратов, часто назначаемые при БА, в частности, антидепрессанты из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), могут сами вызывать апатию.

Авторами представлена серия клинических наблюдений с описанием четырех случаев ухудшения состояния пациентов с БА на фоне терапии СИОЗС. Обсуждаются особенности клинического течения заболевания, предложены новые стратегии по лекарственной терапии.

Ключевые слова: апатия; нейродегенеративные заболевания; болезнь Альцгеймера; антидепрессанты; СИОЗС.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhome1@yandex.ru

Для ссылки: Петелин ДС, Гамирова АН, Воскресенская ОН, Волець БА. СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):51–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53

SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series

Petelin D.S., Gamirova A.N., Voskresenskaya O.N., Volel B.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia

Apathy is one of the most common manifestations of neurodegenerative pathology, including Alzheimer's disease (AD). Despite such a significant role of apathy in the course of the disease, there are no unambiguous recommendations for the treatment and prevention of this symptom complex. Some classes of psychotropic drugs commonly prescribed for AD, such as antidepressants of the SSRI class, may themselves cause apathy. The authors present a series of clinical observations describing four cases of deterioration in the condition of patients with AD during SSRI therapy. The features of the clinical course of the disease are discussed, new strategies for drug therapy are proposed.

Keywords: apathy; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; antidepressants; SSRIs.

Contacts: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For reference: Petelin DS, Gamirova AN, Voskresenskaya ON, Volel BA. SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):51–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53

Апатия относится к числу наиболее распространенных проявлений нейродегенеративной патологии, в первую очередь болезни Альцгеймера (БА). Наличие выраженной апатической симптоматики ассоциировано со значительным ухудшением качества жизни, большим бременем, ложающимся на родственников и медицинский персонал, а также с более высокой смертностью [1]. Несмотря на столь существенную роль апатии в течении БА, до настоящего времени не существует однозначных рекомендаций по терапии и профилактике данного симптомокомплекса. Так, разными авторами предлагались психостимуляторы, противопаркинсонические препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антидепрессанты и атипичные антипсихотики, однако ни один из этих препаратов не был должным образом протестирован в рандомизированных клинических ис-

следованиях [2]. Более того, некоторые классы психотропных препаратов, часто применяемых при БА, могут сами по себе вызывать апатию. В первую очередь речь идет об антидепрессантах из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Провоцирование апатии у уязвимых пациентов было хорошо задокументировано в литературе, однако в доступных публикациях речь идет преимущественно о лицах среднего возраста без неврологической отягощенности. При этом, по нашим предварительным данным, пациенты с нейродегенеративными заболеваниями могут быть более склонны к развитию/усилению апатии на фоне терапии СИОЗС.

В настоящей статье мы демонстрируем описание четырех случаев ухудшения состояния пациентов с БА на фоне терапии СИОЗС.

Пациентка М., 68 лет, с гипертонической болезнью умеренного течения в анамнезе, была доставлена в Клинику нервных болезней родственниками. По их словам, в течение последних двух лет состояние пациентки постепенно ухудшалось: она становилась все более бездеятельной, равнодушной, перестала следить за собой.

В ходе обследования не было выявлено каких-либо отклонений в лабораторных анализах. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга продемонстрировала признаки атрофии левого гиппокампа. При нейропсихологическом обследовании обнаружены умеренные когнитивные нарушения с преимущественным выявлением первичных гиппокампальных нарушений памяти, результаты исследования по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) — 28 баллов, по Батареи тестов для оценки лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery, FAB) — 15 баллов, в тесте рисования часов — 9 баллов. При психиатрическом обследовании была выявлена депрессия средней степени тяжести без соматических симптомов, по Шкале Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) — 28 баллов, по Шкале социальной ангедонии (Social Anhedonia Scale, SAS) — 29 баллов. Был установлен диагноз БА и коморбидный депрессивный эпизод средней степени без соматических симптомов. Назначена терапия донепезилом в дозе 5 мг на ночь и сертралином 50 мг утром.

Спустя 2 нед пациентка была повторно привезена родственниками в Клинику нервных болезней. По их мнению, самочувствие пациентки существенно ухудшилось: она стала более бездеятельной, равнодушной. При нейропсихологическом обследовании — без существенной динамики, при психиатрическом обследовании — уменьшение выраженности депрессии (MADRS — 21 балл), увеличение выраженности апатии (SAS — 37 баллов).

Состояние было расценено как усиление апатии на фоне приема серотонинергического антидепрессанта. В связи с сохранением депрессивной симптоматики было принято решение продолжить антидепрессивную терапию с заменой сертралина на вортиоксетин в дозе 10 мг.

Спустя 2 нед пациентка была вновь осмотрена. Состояние квалифицировано как улучшение: балл MADRS редуцировался до 17; отмечено существенное уменьшение выраженности апатии: SAS — 25 баллов. При нейропсихологическом обследовании отмечена незначительная положительная динамика: улучшение балла FAB до 17, MMSE — до 29.

Пациент К., 75 лет, в течение последних трех лет получает терапию галантамином в дозе 10 мг/сут по поводу БА с умеренным эффектом. На последнем приеме пожаловался на ухудшение самочувствия: снизилось настроение, появились подавленность, чувство безразличия, бессилие. После психиатрического обследования была диагностирована депрессия легкой степени без соматических симптомов (MADRS — 25 баллов, SAS — 27 баллов). Неврологический и когнитивный статус — без заметной динамики по сравнению с результатами прошлых обследований. Был назначен флуоксетин в дозе 20 мг/сут.

На повторном приеме спустя месяц сообщил о незначительном ухудшении самочувствия в форме нарастания бессилия, чувства безразличия. Был повторно тестирован психиатром, зарегистрировано объективное ухудшение (MADRS —

29 баллов, SAS — 36 баллов). Флуоксетин заменен на агомелатин в дозе 25 мг на ночь.

Спустя месяц терапии агомелатином и галантамином психический статус с существенной положительной динамикой (MADRS — 19 баллов, SAS — 21 балл).

Пациентка Р., 58 лет, самостоятельно обратилась на консультацию к психотерапевту по поводу впервые возникших жалоб на утомляемость, бессилие, апатию, снижение аппетита, головокружения. Был установлен диагноз депрессивного эпизода средней степени с соматическими симптомами, назначена терапия эсциталопрамом в дозе 10 мг/сут (MADRS — 31 балл). Самостоятельно пришла на повторный прием спустя 3 нед терапии и сообщила, что принимала предписанное лечение в соответствии с рекомендациями врача, однако отметила существенное ухудшение самочувствия — выросли апатия, утомляемость; жаловалась, что стало тяжело выполнять даже самые простые дела по дому. Для уточнения причины выявленного ухудшения проведено детальное соматоневрологическое обследование. В лабораторных анализах без отклонений, на МРТ — выраженная атрофия левого гиппокампа. При неврологическом обследовании была выявлена первичная гиппокампальная амнестическая симптоматика, результаты MMSE — 23 балла, FAB — 14 баллов, тест рисования часов — 8 баллов. При психиатрическом обследовании выявлено ухудшение по шкале MADRS (33 балла) за счет высокого балла в пункте 7 (утомляемость), выраженность апатии по шкале SAS — 39 баллов.

У пациентки была диагностирована БА, назначена терапия донепезилом в дозе 10 мг на ночь. От приема антидепрессивной терапии пациентка отказалась.

При повторной оценке состояния через 4 нед было выявлено незначительное улучшение: MMSE — 26 баллов, FAB — 15 баллов, тест рисования часов — 9 баллов, MADRS — 26 баллов, SAS — 21 балл.

Пациентка А., 67 лет, самостоятельно обратилась на консультацию к неврологу в связи с жалобами на подавленность, чувство безрадостности, мысли пессимистического характера (стала думать о том, что прожила жизнь зря, что ранее свойственно не было), вялость и утомляемость. При клиническом и нейропсихологическом обследовании была выявлена депрессия средней степени тяжести с соматическими симптомами (MADRS — 26 баллов), а также элементы афазии и апраксии, позволившие диагностировать дебют БА (MMSE — 24 балла, тест рисования часов — 7 баллов). Назначена терапия донепезилом в дозе 10 мг и эсциталопрамом в дозе 10 мг.

На повторном приеме спустя месяц сообщила о том, что за время лечения существенно уменьшилась подавленность, полностью редуцировались мысли пессимистического характера, вернулась способность радоваться жизни, однако вялость и утомляемость заметно выросли — стало тяжело ухаживать за квартирой, выходит на улицу только с целью посещения ближайшего магазина. При психопатологическом и нейропсихологическом обследовании были получены следующие результаты: MADRS — 14 баллов, MMSE — 26 баллов, тест рисования часов — 8 баллов, SAS — 37 баллов. Была рассмотрена возможность замены антидепрессанта, однако при обсуждении пациентка попросила оставить в лекарственной схеме эсциталопрам с учетом быстрого и выраженного эффекта

в отношении депрессивной симптоматики. В результате доза была снижена до 5 мг/сут.

На следующем приеме еще через месяц — состояние с положительной динамикой, выраженность апатии существенно снизилась, пациентка стала более деятельной, активной, депрессивная симптоматика не рецидивировала. Результаты обследования с использованием шкал: MADRS — 13 баллов, MMSE — 25 баллов, тест рисования часов — 8 баллов, SAS — 20 баллов. Было рекомендовано продолжение терапии в тех же дозах.

Обсуждение

В четырех представленных клинических случаях было продемонстрировано, что у некоторых пациентов с БА назначение СИОЗС может ухудшать их состояние за счет усиления апатии. В первых двух наблюдениях апатия редуцировалась после назначения антидепрессанта с альтернативным механизмом действия. В третьем наблюдении постепенное улучшение самочувствия произошло на фоне длительной монотерапии ингибитором ацетилхолинэстеразы. В четвертом наблюдении апатия существенно уменьшилась после уменьшения дозы СИОЗС.

Усиление апатии на фоне терапии СИОЗС связано с реципрокным взаимодействием серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии в некоторых отделах головного мозга. Так, по данным W. Barnhart и соавт. [3], апатия формируется либо вследствие подавления выброса дофамина в лобных долях за счет ингибирующего действия серотонина, либо из-за прямого подавления дофаминергических нейронов в среднем мозге. Вероятно, развитие СИОЗС-обусловленной апатии является относи-

тельно редким у молодых людей и лиц среднего возраста без сопутствующих заболеваний. В случае БА дофаминергическая система головного мозга, наряду с холинергической, компрометирована, что делает пациентов более уязвимыми к подобным побочным эффектам [4].

Согласно данным литературы, коррекция серотонин-обусловленной апатии подразумевает три основных подхода: снижение дозы СИОЗС, замена на антидепрессант с другим механизмом действия (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина — СИОЗСН, трициклический антидепрессант, мirtзапин или бупропион) или аугментацию терапии препаратом, повышающим уровень дофамина (психостимулятор или противопаркинсонический препарат) [5]. В случае с пожилыми пациентами полипрагмазия при назначении психофармакотерапии является нежелательной в связи с наличием большого числа препаратов сопутствующей лекарственной терапии и высокой чувствительностью пациентов. Поэтому оптимальной следует считать стратегию по замене СИОЗС на антидепрессант с другим механизмом действия либо уменьшению дозы препарата (в том случае, если отмечается хороший ответ на терапию и он сохраняется при использовании субтерапевтических доз).

Заключение

Пациенты с БА могут быть более чувствительны к СИОЗС-обусловленной апатии. При лечении депрессий у таких пациентов следует рассматривать возможность назначения антидепрессантов с альтернативным механизмом действия (норадренергические, дофаминергические и мультимодальные препараты).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events — a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008 Aug 18;128(2):166-71. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.010. Epub 2008 Feb 1.
2. Ishii S, Weintraub N, Mervis JR. Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2009 Jul;10(6):381-93. doi: 10.1016/j.jamda.2009.03.007
3. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract.* 2004 May;10(3):196-9. doi: 10.1097/00131746-200405000-00010
4. Pan X, Kaminga AC, Wen SW, et al. Dopamine and Dopamine Receptors in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019 Jul 11;11:175. doi: 10.3389/fnagi.2019.00175
5. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont).* 2010 Oct;7(10):14-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2022/14.07.2022/18.07.2022

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>

Гамирова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>

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

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

Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли

Ахмеджанова Л.Т.¹, Баринов А.Н.², Леонтьева М.С.¹, Мандра Е.В.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра неврологии
и психотерапии Медицинской академии АО «Группа компаний «Медси», Москва

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

Ведение пациентов с хронической тазовой болью (ХТБ) представляет собой серьезную проблему, решение которой заключается в комплексном междисциплинарном подходе. В статье изложены неврологические аспекты заболевания, включающие в себя скелетно-мышечные и неврогенные причины боли. Лечение пациентов должно быть направлено как на анатомическую причину боли, так и на коррекцию эмоциональных нарушений. Важными факторами являются разъяснительная работа и вовлечение пациента в программу лечения. При наличии ноцицептивного источника боли в виде миофасциальных или суставных болей лечение проводится в соответствии с общими рекомендациями по терапии скелетно-мышечных болей и включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов. Представлено собственное клиническое наблюдение, отражающее комплексный подход к лечению пациентки с ХТБ.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли; тазовая боль; миофасциальный болевой синдром; туннельные невропатии тазовой области; ацеклофенак; толперизон; габапентин.

Контакты: Луиза Талгатовна Ахмеджанова; luiziana78@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Леонтьева МС, Мандра ЕВ. Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-54-61

Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome

Akhmedzhanova L.T.¹, Barinov A.N.², Leontyeva M.S.¹, Mandra E.V.¹

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

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

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²3A, Gruzinsky Lane, Moscow 123056, Russia

The management of patients with chronic pelvic pain (CPP) is a serious problem, the solution of which is in the complex interdisciplinary approach. The article describes the neurological aspects of the disease, including musculoskeletal and neurogenic causes of pain. Treatment of patients should be aimed at both the anatomical cause of pain and the correction of emotional disorders. Education and patient involvement in the treatment program are important. In the presence of a nociceptive source of pain in the form of myofascial or joint pain, treatment is carried out in accordance with general recommendations for the treatment of musculoskeletal pain and includes non-steroidal anti-inflammatory drugs and myorelaxants administration. We present our own clinical observation, which reflects a comprehensive approach to the treatment of a patient with CPP.

Keywords: chronic pelvic pain syndrome; pelvic pain; myofascial pain syndrome; tunnel neuropathies of the pelvic region; aceclofenac; tolperisone; gabapentin.

Contact: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; luiziana78@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Leontyeva MS, Mandra EV. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):54–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-54-61

Хроническая тазовая боль (ХТБ) в настоящее время определяется как боль в области таза, которая длится свыше 6 мес и часто связана с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными последствиями, а также с симптомами, свидетельствующими о дисфункции нижних мочевыводящих путей, половых органов, кишечника, мышц тазового дна [1]. Каждый пациент с ХТБ — это своеобразная личная трагедия, грустная история страданий, снижения качества жизни, большие расходы

на обследование и лечение, нередко необоснованное и неэффективное.

Распространенность ХТБ среди женщин составляет около 26% [2, 3]. Показана связь ХТБ с синдромом хронической усталости, посттравматическим стрессовым расстройством, депрессией, нарушением сна [3]. Медико-социальная значимость синдрома ХТБ (СХТБ) крайне велика. Так, женщины с СХТБ, в сравнении с женщинами без этого синдрома, принимают в три раза больше ле-

карств, в четыре раза чаще подвергаются гинекологическим операциям и в пять раз чаще — гистерэктомии. Также у женщин с СХТБ в 50% случаев отмечалась умеренная и высокая тревога и в 25% случаев — умеренная и тяжелая депрессия [3]. Пациенты с СХТБ и депрессией испытывают более интенсивную боль и сообщают о значительно более низком качестве жизни в сравнении с пациентами с СХТБ без депрессии. Наличие эмоциональных нарушений сопровождается более значительным снижением трудоспособности, социальной активности и качества жизни пациентов. В метаанализе, направленном на изучение психосоциальных факторов у мужчин с хроническим простатитом и ХТБ, также показаны высокая распространенность психологических расстройств и высокий уровень катастрофизации [4]. Значительные эмоциональные нарушения в период обострения болевого синдрома регистрируются у 18% пациентов с СХТБ; почти 35% пациентов имеют в анамнезе суицидальные попытки или намерения [5].

СХТБ включает в себя широкий спектр заболеваний и состояний и представляет собой своеобразный «вызов» врачам многих специальностей. В настоящее время широко распространение получила классификация тазовой боли, разработанная первоначально для простатита/СХТБ (UPOINTS) [6]. Согласно данной классификации, тазовая боль может быть обусловлена урологическими (Urinary), психосоциальными (Psychosocial), органоспецифическими (Organ specific), инфекционными (Infection), неврологическими нарушениями (Neurologic), болезненностью скелетных мышц тазового дна (Tenderness of skeletal muscles) и сексуальными расстройствами (Sexual). Следуя данной классификации ХТБ, можно построить диагностический алгоритм, направленный на исключение всех возможных причин. Комплексное обследование должно включать: 1) урологическое (дневник мочеиспусканий, цистоскопия, ультразвуковое исследование, урофлоуметрия); 2) психологическое (на предмет наличия депрессии, негативных жизненных событий, значимых потерь); 3) гастроэнтерологическое; 4) колопроктологическое; 5) гинекологическое обследование; 6) исключение инфекционных заболеваний (бактериологическое исследование мочи, эякулята, влагалищных соскобов, кала); 7) неврологическое и нейроортопедическое (исследование состояния чувствительности сакральных рефлексов, мышечного тонуса и пальпация мышц тазового дна, передней брюшной стенки и ягодичных мышц); 8) сексологическое обследование.

Исходя из современной классификации боли, можно выделить три основные группы СХТБ.

1. *Ноцицептивная тазовая боль* — адекватная физиологическая реакция на болевые раздражители. Ноцицептивная тазовая боль включает в себя висцеральную боль при онкологических, инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевого пузыря, предстательной железы, мочеочников и уретры, женских половых органов, кишечника и прямой кишки, эндометриозе, спаечном процессе и венозном застое в малом тазу, болезни Крона, геморрое и анальной трещине. Но на практике нередко тазовая боль обусловлена скелетно-мышечными причинами, такими как миофасциальный болевой синдром, тендиниты, энтезиты, бурситы, артриты (коксартрит, симфизит, сакроилиит, артрит крест-

цово-копчиковых сочленений), асептический некроз головки бедренной кости.

2. *Невропатическая тазовая боль* — боль, возникающая из-за прямого повреждения или болезни соматосенсорной системы. Причинами невропатической боли являются невропатии полового (ПН), бедренно-полового, подвздошно-пахового, пояснично-подвздошного, запирающего нервов, реже — радикулопатии нервных корешков T_{XII}, L_I, L_{II}, пояснично-крестцовая плексопатия.

3. *Ноципластическая боль* — боль, которая проявляется выраженным ноцицептивным ответом в отсутствие явного повреждающего фактора. Ноципластическая боль может сочетаться с ноцицептивной и/или невропатической болью (т. е. формально не является диагнозом исключения, однако для исключения причин висцеральной и невропатической боли требуется комплексное обследование). Диагноз «ноципластическая боль» позволяет в определенном смысле взять паузу перед установлением истинной причины болевого синдрома и продолжать диагностический поиск с привлечением психотерапевтов, онкологов и врачей других специальностей, команда которых будет пытаться выяснить первопричину и механизмы возникновения болевого синдрома у конкретного пациента.

В клинической практике несколько видов тазовой боли нередко сочетаются, что отражает представленное клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 30 лет, обратилась с жалобами на постоянную боль ноющего, стреляющего, жгучего характера интенсивностью 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в области ануса, влагалища, больше слева, ощущение «инородного тела» в прямой кишке, периодическую ноющую боль в копчике и в левой ягодице, имеющую четкую локализацию, возникающую при длительном положении сидя, при давлении на копчик и левую ягодицу. Иногда болевой синдром принимал пульсирующий характер в области копчика в сидячем положении. В ночное время боли не наблюдалось. Из анамнеза известно, что вышеописанные симптомы беспокоят пациентку в течение 3 лет. Начало заболевания пациентка связывает с длительным пребыванием в положении сидя. Пациентка была многократно обследована неврологом, гинекологом, колопроктологом, проводились компьютерная томография (КТ) крестца и копчика, магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-копчиковых сочленений, пояснично-крестцового отдела позвоночника, органов малого таза с контрастным усилением. По результатам обследований выявлены дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, крестцово-копчикового сочленения. Патологических изменений не обнаружено. Также была проведена лечебно-диагностическая лапароскопия, направленная на исключение эндометриоза, при которой также не выявлено патологических изменений.

Пациентка гиперстенического телосложения (индекс массы тела — 28). Нейроортопедический статус: сглаженный поясничный лордоз, болезненность при пальпации грушевидной мышцы слева, крестцово-подвздошного сочленения (КПС) слева. Пробы Бонне–Бобровниковой, Пьедаля, Генслена, Жилета слева — положительные. Неврологический осмотр: зоны снижения болевой и температурной чувствительности в зоне иннервации левого ПН.

По Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS): тревога — 12 баллов, депрессия — 8 баллов.

Учитывая характер и локализацию болевого синдрома, а также данные осмотра, был предположен диагноз: «Синдром грушевидной мышцы слева. Дисфункция левого КПС. Компрессионная невропатия левого ПН». Для уточнения диагноза проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) левого ПН и грушевидной мышцы с двух сторон, при котором выявлено нарушение кабельного строения ПН в подгрушевидном пространстве с паттерном ущемления (см. рисунок). Для подтверждения неврогенного характера болевого синдрома, связанного с компрессией ПН, под ультразвуковым контролем проведено двукратное диагностическое введение анестетиков с разной продолжительностью действия в область левого ПН в подгрушевидном пространстве: 1 мл 0,5% раствора новокаина, — на фоне которого наблюдался значительный регресс невропатического болевого синдрома (стреляющей боли, жжения и ощущения инородного тела в прямой кишке) в течение 1 ч. После повторного лечебно-диагностического введения через день 1 мл 2% раствора артикаина невропатический болевой синдром полностью регрессировал на 3 ч. Применение рандомизированного перинеурального введения малого количества анестетиков с разной продолжительностью действия позволяет исключить плацебо-эффект ритуала блокады и уточнить источник невропатической боли.

Проведено лечение: ацеклофенак (Аэртал®) 100 мг 2 раза в день — 10 дней, толперизона гидрохлорид (Мидокалм® Лонг) 450 мг 1 раз в день — 10 дней, лечебно-диагностическое введение 1 мл раствора Мидокалм® под электромиографическим контролем в область левой грушевидной мышцы с последующей постизометрической релаксацией грушевидной мышцы, габапентин (Тебантин®) 300 мг 3 раза в день в течение 1 мес, дулоксетин в дозе 60 мг/сут продолжительностью 3 мес и нейротропный комплекс витаминов группы В. Также с пациенткой была проведена образовательная школа тазовой боли: разъяснительная беседа о природе заболевания и необходимости снижения массы тела и физических упражнений (кинезиотерапии), когнитивная реконструкция с выявлением и коррекцией дезадаптивных установок.

После лечебно-диагностического введения толперизона гидрохлорида в грушевидную мышцу и начала фармакотерапии ноцицептивная ноющая боль в коччике и левой ягодиче уменьшилась до 2 баллов по ВАШ, а через 10 дней терапии интенсивность болевого синдрома снизились до 1 балла по ВАШ, в течение месяца болевой синдром в области таза полностью регрессировал. Пациентке даны рекомендации по дальнейшему лечению с продолжением кинезиотерапии, снижением массы тела и возобновлением регулярной половой жизни.

В данном клиническом случае у пациентки наблюдалось сочетание ноцицептивной и невропатической боли в области таза. Рассмотрим основные патофизиологические варианты и основные направления лечения тазовой боли.

Клинические варианты ноцицептивной хронической тазовой боли, связанной с патологией мышц, связок и суставов

Одной из распространенных и часто плохо диагностируемых причин СХТБ является патология скелетно-мышечного аппарата таза [7]. К ней относятся миофасциальный болевой синдром (МФБС), а также патология связок и суставов тазовой области.

МФБС — это распространенное скелетно-мышечное заболевание, характеризующееся наличием миофасциальных триггерных точек (МФТТ), которые представляют собой плотные локализованные узелки, болезненные при пальпации. Вариантом МФБС является миофасциальный тазовый болевой синдром (МФТБС), для которого характерна боль в мышцах тазового дна и передней брюшной стенки. Распространенность МФТБС варьирует в широких пределах — от 22 до 94% случаев ХТБ [8, 9].

Механизм развития МФБС до конца не изучен. Предполагается, что мышечная перегрузка и/или острая или повторяющаяся микротравма приводят к хроническому напряжению и контрактуре мышечной ткани, что, в свою очередь, ведет к локальной гипоксии, ацидозу и образованию МФТТ [7]. Также МФТТ возникают в мышцах в ответ на острый или хронический стресс, вызванный хроническими микротравмами, нарушениями сна, усталостью, макротравмами, психосоциальным стрессом. Они также могут быть связаны с защемлением нерва после хирургических вмешательств [10].

Мышцы тазового дна наиболее подвержены формированию гипертонуса и риску образования МФТТ, что объясняется разнообразием их функций и тем фактом, что их сокращение и расслабление происходят несимметрично [11]. Наиболее часто активные триггеры регистрируются в грушевидной мышце и мышце, поднимающей анус, реже — в прямых и косых мышцах живота, сгибателях бедра [12]. Также мышцы тазового дна уязвимы в отношении психологического и физиологического стресса [11]. Наличие корреляции между МФТБС и психосоматическими факторами подтверждено последними исследованиями [13]. В то же время зависимости между наличием воспалительного простатита и образованием МФТБС среди мужчин не обнаружено [14].

Синдром грушевидной мышцы (СГМ).

Грушевидная мышца берет начало на передней поверхности крестца, а ее сухожилие прикрепляется к медиальной поверхности большого вертела. При СГМ происходит сдавление седалищного нерва крестцово-остистой связкой и измененной грушевидной мышцей. СГМ характеризуется следующими основными симптомами: 1) боль в ягодичной мышце, усиливающаяся в положении сидя; 2) болезненность при пальпации в области большой седалищной вырезки; 3) боль при любом маневре с участием грушевидной мышцы; 4) ограничение сгибания прямой ноги в тазобедренном суставе [15]. Также при СГМ у женщин



Ультразвуковая картина сдавления ПН в подгрушевидном пространстве
Ultrasound picture of compression of the pudendal nerve in the sub-piriform space

возможна диспареуния [16]. При нейрогенном варианте СГМ, при котором наблюдается сдавление седалищного нерва, боль в ягодичной области характеризуется пациентами как стреляющая, жгучая, иррадирующая по задней поверхности бедра; могут наблюдаться онемение в ягодиче и ощущение покалывания по ходу седалищного нерва [15].

МФБС мышц промежности. Мышцы тазового дна принято делить на два слоя: поверхностные, являющиеся частью мочеполовой диафрагмы, и глубокие, также называемые диафрагмой таза. К мышцам мочеполовой диафрагмы относятся: поверхностная поперечная мышца промежности, седалищно-пещеристая мышца, луковично-губчатая мышца, глубокая поперечная мышца промежности и сфинктер мочеиспускательного канала. Диафрагма таза представлена наружным сфинктером заднего прохода, мышцей, поднимающей задний проход, и копчиковой мышцей. Каждая из этих мышц может способствовать возникновению тазовой боли в качестве первичного источника, вторичного источника или как компонент более распространенного расстройства. МФТТ при этом могут иметь различную локализацию: надлобковая область, нижняя часть живота, задняя и внутренняя поверхность бедер, ягодичи и поясница [17].

Пациенты с МФБС мышц промежности обычно описывают нециклическую схваткообразную или колющую боль в нижней части живота. Также пациенты могут сообщать о диспареунии, нарушениях мочеиспускания, запорах, боли в вульве, влагалище, прямой кишке, ягодичах или бедрах. При этом данные симптомы не зависят от локализации триггерной точки [18]. Большинство пациентов с МФБС мышц промежности описывают боль как самопроизвольно исчезающую, длящуюся от 30 с до нескольких часов. Некоторые обнаруживают, что избегание или смена некоторых видов деятельности помогает предотвратить или снизить продолжительность болевого приступа [11].

Копчиковый болевой синдром (кокцигодиния). По данным американских ученых, почти 50% женщин, обратившихся с жалобами на СХТБ, имели кокцигодинию в качестве основного или сопутствующего заболевания [19]. Топографическая анатомия копчиковой кости имеет свои особенности в зависимости от пола. Так, у женщин крестец и копчик расположены более кзади, при этом копчик имеет большую длину в сравнении с мужчинами. Именно данными различиями объясняется преобладание кокцигодинии среди женщин в сравнении с мужчинами в соотношении 5:1 [20]. Кокцигодиния проявляется болью в области копчика и перианальной зоне. Боль провоцируется сидением на жестком стуле, длительной ездой на велосипеде, дефекацией, половым актом и обычно носит ноющий характер, ослабляется при ходьбе и в положении лежа. При физикальном обследовании диагностируется локальная болезненность при пальпации копчика [20]. Также необходимо проведение пальцевого ректального исследования для исключения геморроя, гипертрофии предстательной железы или карциномы. Патофизиология кокцигодинии остается неизвестной, но в большинстве случаев имеется связь с травмой, родами, недавней операцией на поясничном отделе позвоночника, эпидуральными инъекциями и ректальными хирургическими вмешательствами [21].

Дисфункция (артрит или воспаление околосуставных мягких тканей — связочного аппарата) КПС клинически характеризуется болью и болезненностью при пальпации

в проекции КПС (зона Фортина) с иррадиацией в ногу в отсутствие объективных неврологических симптомов. Боль может также иррадиировать в паховую область, ягодицу, бедро, по задненаружной поверхности ноги до пятки. Боль возникает или усиливается при вставании из положения сидя, при наклонах кпереди, длительном нахождении в положении сидя или стоя и уменьшается после ходьбы. Она обычно интенсивнее в первой половине дня и уменьшается к вечеру. Для диагностики дисфункции КПС применяют провокационные тесты: Генслена, Патрика, дистракционный, компрессионный. О блоке КПС на стороне поражения свидетельствуют положительные пробы Пьедаля и Жиллета. Частота выявляемости дисфункции КПС повышается при сочетанном использовании нескольких диагностических тестов (минимум трех) [22]. В исследованиях также было показано значительное преобладание патофизиомеханических нарушений, в частности дисфункции КПС, в группе с ХТБ в сравнении с обследуемыми без ХТБ [23].

Диагностика всех вариантов скелетно-мышечной боли основана на анамнезе заболевания и клиническом обследовании. При сборе анамнеза особое внимание следует уделить предшествующим хирургическим вмешательствам в вовлеченных в патологический процесс областях, а также наличию в прошлом физического, сексуального и/или эмоционального насилия, подавленных эмоций и сексуальных влечений, учитывая высокий уровень МФТС в данной популяции. Когнитивная реконструкция (сбор анамнеза в состоянии измененного сознания с использованием регрессивного гипноанализа) позволяет вывести в зону осознанности указанные психологические факторы, способствующие возникновению и поддержанию МФТС как автоматизированной мышечной реакции [17].

Рентгенологическое исследование показано при кокцигодинии для уточнения положения (смещения) копчика, наличия остеофитов (копчиковых «шпор»), патологической гипермобильности [24]. МРТ и КТ применяются для исключения кист Тарлова и вторичных причин ХТБ (инфекционного и метастатического поражения костей таза, асептического некроза головки бедренной кости, переломов и новообразований).

В большинстве случаев при отсутствии «красных флажков» дополнительные инструментальные методы обследования не позволяют провести дифференциальную диагностику СХТБ. Однако большинство пациентов, страдающих СХТБ, настаивают на проведении рентгенографии или МРТ позвоночника. Заключение инструментальных методов обследования нередко усиливают катастрофизацию и кинезиофобию у пациентов, имеющих исходно высокий уровень тревожных расстройств, и являются ятрогенной причиной ухудшения симптоматики, требующей психотерапевтической коррекции. Эти ятрогенные триггеры активируют дезадаптивные стратегии преодоления боли, вызывают усиление боли, активируя бессознательные психические процессы, ведущие к формированию СХТБ, диспареунии, аддикций и усилению аффективных расстройств. Поэтому рекомендуется назначать дополнительные методы исследования только по показаниям, а результаты их трактовать в позитивном ключе, избегая устрашающих формулировок и двусмысленностей.

Клинические варианты невропатической ХТБ

Невропатическая боль в тазовой области чаще всего связана с поражением периферических нервов, иннервирующих данную область. Общие причины поражения нервов тазовой области: перенесенные хирургические вмешательства, травмы, злокачественные новообразования, высокие внутримышечные инъекции.

Невропатия ПН характеризуется болью и чувствительными нарушениями в одной или более областях, которые иннервируются ПН или его ветвями (прямая кишка, задний проход, уретра, промежность и гениталии). Существуют Нантские критерии невропатии ПН, которые включают также боль, которая усиливается в положении сидя, не вызывает нарушений сна, регресс боли после диагностической блокады [25]. Помимо боли в вышеуказанных областях могут наблюдаться и неболевые феномены — парестезии, дизестезии, ощущение инородного тела в прямой кишке, неполного опорожнения мочевого пузыря. Это может быть объяснено периферической сенситизацией, возникновением нейрогенного воспаления, а также перекрестной сенситизацией в органах малого таза, получающих иннервацию от ПН на сегментарном и супрасегментарных уровнях. Также больные могут отмечать легкие сфинктерные расстройства в виде частичного стрессового недержания мочи и кала при кашле и чиханье.

Компрессия ПН может развиваться на четырех уровнях: 1) в подгрушевидном пространстве; 2) между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками; 3) в канале Олкока, который формируется расщепленной фасцией внутренней запирающей мышцы; 4) при сдавлении терминальных ветвей нерва.

Невропатия подвздошно-подчревного нерва может наблюдаться как в виде осложнения оперативного вмешательства, так и вследствие ношения тугого ремня или узких джинсов («джинсовая болезнь»). В клинической картине пациенты отмечают боль в области паха, снижение чувствительности в зоне иннервации нерва, а при сочетанном поражении с подвздошно-паховым нервом — одностороннюю слабость косых мышц живота.

Невропатия подвздошно-пахового нерва (синдром Гольдберга—Амеляра) характеризуется следующей триадой симптомов: 1) жгучая боль по ходу иннервации нерва; 2) объективные чувствительные нарушения в зоне иннервации нерва; 3) положительный эффект от диагностической блокады. Болевой синдром обычно наблюдается в паховой области и усиливается при разгибании ноги, поэтому пациенты предпочитают позу «начинающего лыжника» с согнутым вперед туловищем [26].

Невропатия бедренно-полового нерва (синдром Мейджи—Лайона) проявляется болью в аногенитальной и ягодичной области и на переднезадней поверхности верхней трети бедра, усиливающейся при ходьбе, в положении сидя, при дефекации, выпадением кремастерного рефлекса. Проба на растяжение крестцово-остистой связки (приведение согнутого бедра к противоположному плечу) провоцирует боль [27].

Невропатия запирающего нерва, или «синдром запирающего канала», включает такие симптомы, как боль в паху и медиальной части бедра, слабость приводящих мышц бедра. При осмотре у пациентов могут наблюдаться глубинная боль и/или снижение чувствительности по вну-

тренней поверхности бедра от лобковой области до медиальной части колена, снижение рефлекса с приводящих мышц.

При обследовании пациентов следует помнить, что зоны иннервации тазовых нервов могут значительно перекрываться. Поэтому для верификации диагноза следует провести УЗИ нервов тазовой области и двухэтапное диагностическое введение в область повреждения нерва местных анестетиков с различной продолжительностью действия [28]. В случае снижения болевого синдрома более чем на 50% можно утверждать, что данный нерв принимает участие в генезе болевого синдрома.

Для диагностики тазовых туннельных невропатий информативной также является магнитно-резонансная нейрография на высокопольном томографе 3 Тл, которая, помимо прочего, позволяет определить причину поражения нервов. Так, по результатам одного из исследований, в 43,4% случаев поражение нервов было связано с периневральными рубцами и послеоперационными изменениями по ходу нервов, гораздо реже в качестве причины встречались невромы, киста Нука, паховая грыжа [29].

Лечение СХТБ

Лечение СХТБ является сложным, в его основе лежит междисциплинарный, персонализированный подход, а также непосредственное участие пациента в терапевтическом процессе. При обнаружении текущего заболевания органов малого таза необходимо его немедленное лечение. Однако часто устранение периферических источников боли является важной, но недостаточной стратегией. Лечение боли без коррекции сопутствующих эмоциональных расстройств, как правило, недостаточно эффективно [2].

На данный момент наиболее вероятной считается биопсихосоциальная модель хронической боли, которая предполагает, что индивидуальные различия в ощущениях боли, скорее всего, обусловлены взаимодействием биологических, психологических и социальных факторов [2, 30, 31]. В связи с этим на первом месте в лечении ХТБ стоит обучение пациента. Врачу необходимо донести до пациента доброкачественную природу его заболевания, при этом дав понять, что биологические аспекты не игнорируются, что ощущаемая им боль является реальной и воспринимается врачом всерьез [32]. Следует поговорить об эмоциях и мыслях пациента, связанных с болью, и о возможном их влиянии на процессы восприятия боли [33]. Наличие у пациента алекситимии (невозможности или сложности переживания определенных эмоций, чувств, избегания их) является основным предиктором развития психосоматических реакций. Вытеснение эмоций (например, стыда, страха и т. п.) сопровождается автоматизированными мышечными (спазмом мышц тазового дна и промежности, запирающих, грушевидных, подвздошно-поясничных и других мышц) и вегетативными (эндокринными и экзокринными) реакциями. Поэтому обучение пациента (школа тазовой боли), включающее когнитивную реконструкцию, является важной частью лечебного процесса. Именно ознакомление пациента с природой болевого синдрома в совокупности с другими формами лечения приводит к значимому снижению интенсивности и катастрофизации боли [2, 7, 10, 33, 34]. Когнитивно-поведенческая терапия также включает в себя дыхательные уп-

ражнения, обучение методам контроля (сокращения и расслабления) тазовых мышц и тренировку мочевого пузыря [35, 36].

Физические упражнения имеют высокий уровень доказательности в лечении многих хронических болевых состояний, в том числе в лечении ХТБ. Так, по результатам двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние йоги на течение ХТБ, отмечалось значимое снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов [37, 38]. Физические упражнения могут быть использованы в комбинации с другими методами, включая мануальную терапию, упражнения по типу мобилизации мышечного контроля, точечный массаж и биологическую обратную связь [39].

Фармакотерапия в лечении ХТБ основана на характере болевого синдрома. В качестве первой линии терапии в лечении ноцицептивной скелетно-мышечной боли, особенно во время обострений, сопровождающихся увеличением интенсивности боли, показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это обусловлено также доступностью, хорошей переносимостью, низкой стоимостью и привычностью данной группы препаратов для пациентов [1].

Одним из наиболее эффективных препаратов группы НПВП с благоприятным профилем безопасности является ацеклофенак, производное фенилуксусной кислоты с выраженными противовоспалительными и обезболивающими свойствами. Это мощный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксанов с селективностью в отношении ЦОГ-2 [40]. По результатам исследований, среди всех НПВП у ацеклофенака был отмечен наименьший относительный риск поражения желудочно-кишечного тракта, риск развития желудочно-кишечных кровотечений и инфаркта миокарда [41, 42]. Ацеклофенак подходит и для длительного применения; он быстро всасывается, а его биодоступность достигает почти 100%. С 2002 г. ацеклофенак под торговым названием Аэртал® с успехом применяется в России для купирования как острой, так и хронической боли.

В России Аэртал® представлен на рынке в виде трех лекарственных форм: таблеток, порошка для приготовления суспензии и крема; он зарекомендовал себя как надежный и безопасный анальгетик. В комплексе с мануальной терапией препарат купировал острую и хроническую боль в спине в 89,2% случаев. При этом стоит отметить, что симптомы диспепсии появились лишь у 8,3% пациентов; это подтверждает низкий риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема Аэртала® [43].

Ацеклофенак доказал свою эффективность и в лечении других видов тазовой боли. Так, крупное рандомизированное исследование показало значимое снижение интенсивности боли у пациенток с дисменореей, принимавших ацеклофенак (100 мг), в сравнении с плацебо. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата [44].

При лечении МФБС клинически доказана эффективность комбинации НПВП и миорелаксантов в сочетании с кинезио- и эрготерапией. Толперизон — миорелаксант центрального действия, отлично зарекомендовавший себя в клинической практике. Толперизон обладает высокой афинностью к нервной ткани, эффективно снижает мышеч-

ный тонус и обладает умеренным анальгезирующим эффектом. Мидокалм® Лонг — новая форма толперизона с пролонгированным высвобождением. Препарат выпускается в форме таблеток, каждая из которых содержит 450 мг толперизона гидрохлорида, что составляет суточную дозу. Прием одной таблетки Мидокалм® Лонг обеспечивает постоянную концентрацию препарата в плазме крови в течение 24 ч. Статистически значимое снижение оценки боли по ВАШ, отсутствие таких побочных эффектов, как нарушение координации, седация и сонливость, а также однократность приема позволяют значительно повысить комплаенс пациентов [45]. Прием препарата не только уменьшает выраженность боли при МФБС тазового дна, но и предотвращает возникновение миокомпрессионных невропатий.

При невропатическом характере боли, согласно российским и международным рекомендациям, следует назначать антиконвульсанты и антидепрессанты. На настоящий момент препаратом выбора среди антидепрессантов при лечении невропатической боли является дулоксетин. Дулоксетин входит в клинические рекомендации лечения ХТБ [7]. Также антидепрессанты, в том числе и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, эффективны при лечении сопутствующей депрессии и тревоги [3]. Информация о применении трициклических антидепрессантов для лечения ХТБ крайне ограничена, однако существует исследование, продемонстрировавшее слабую эффективность amitriptilina в лечении данного заболевания. В этом исследовании показана также относительная целесообразность применения габапентина при тазовой боли, обусловленная лучшим противоболевым действием и переносимостью в сравнении с amitriptilinom [46]. В последующих рандомизированных исследованиях также были продемонстрированы эффективность габапентина в отношении ХТБ и положительное влияние препарата на эмоциональную сферу [47, 48].

При неэффективности неинвазивных методик и наличии признаков компрессии нерва с отеком при УЗИ применяется лечебно-диагностическое перинеуральное введение местных анестетиков и глюкокортикоидов в область повреждения нерва [28]. При отсутствии отека нерва введение глюкокортикоидов нецелесообразно и может применяться ботулинотерапия с внутривнутренним введением ботулотоксина А в дерматом пораженного нерва. Хирургическое лечение проводится только при доказанной компрессии нерва новообразованием.

Тщательное обследование позволяет чаще обнаруживать у больных, помимо психосоматической, органическую, неврогенную или скелетно-мышечную природу хронического болевого синдрома. Участие невролога в обследовании пациентов с СХТБ значительно ускоряет и уточняет диагностику, а также оптимизирует терапию. Дифференцированный подход в определении источника тазовой боли помогает уменьшить интенсивность болевого синдрома, повысить приверженность пациента рекомендациям врача по расширению двигательного режима и изменению образа жизни, значительно увеличить физическую активность пациентов. Понимание типа болевого синдрома и ведущих механизмов развития тазовой боли у конкретного пациента позволяет рекомендовать персонализированную терапию, направленную на устранение не только симптомов, но и первопричины заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siqueira-Campos VM, de Deus MSC, Poli-Neto OB, et al. Current Challenges in the Management of Chronic Pelvic Pain in Women: From Bench to Bedside. *Int J Womens Health*. 2022 Feb;14:225-44. doi: 10.2147/IJWH.S224891
2. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin A. Chronic Pelvic Pain in Women: A Review. *JAMA*. 2021 Jun;325(23):2381-91. doi: 10.1001/jama.2021.2631
3. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Mar;62(1):22-36. doi: 10.1097/GRE.0000000000000412
4. Huang X, Qin Z, Cui H, et al. Psychological factors and pain catastrophizing in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2020 Apr;9(2):485-93. doi: 10.21037/tau.2020.01.25
5. Крючкова МН, Солдаткин ВА. Синдром хронической тазовой боли: психопатологические аспекты. *Вестник урологии*. 2017;5(1):52-63. doi: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-52-63
[Kryuchkova MN, Soldatkin VA. Chronic pelvic pain syndrome: a psychopathological aspects. *Vestnik urologii = Urology Herald*. 2017;5(1):52-63. doi: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-52-63 (In Russ.)].
6. Magri V, Marras E, Restelli A, et al. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTs phenotyped patients. *Exp Ther Med*. 2015 Mar;9(3):658-66. doi: 10.3892/etm.2014.2152
7. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol*. 2020 Mar;135(3):e98-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003716
8. Ross V, Determan C, Hallisey A. Myofascial Pelvic Pain: An Overlooked and Treatable Cause of Chronic Pelvic Pain. *J Midwifery Womens Health*. 2021 Mar;66(2):148-60. doi: 10.1111/jmwh.13224
9. Cameron B, Sabourin J, Sanaee MS, et al. Pelvic floor hypertonicity in women with pelvic floor disorders: A case control and risk prediction study. *Neurol Urodyn*. 2019 Feb;38(2):696-702. doi: 10.1002/nau.23896
10. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. No. 164-Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Nov;40(11):e747-e787. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.015
11. Elkadry E, Moynihan L. Clinical manifestations and diagnosis of myofascial pelvic pain syndrome in women. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2019. Accessed May 2022. Available from: <https://www.uptodate.com>
12. Дубоссарская ЮА, Дубоссарская ЗМ. Синдром хронической тазовой боли на уровне междисциплинарного общения. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013;3(67):5-16.
[Dubossarskaja JuA, Dubossarskaja ZM. Chronic pelvic pain syndrome at the level of interdisciplinary communication. *Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny = Medical Aspects of a Woman's Health*. 2013;3(67):5-16 (In Russ.)].
13. Klotz SGR, Ketels G, Löwe B, Brünahl CA. Myofascial Findings and Psychopathological Factors in Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Pain Med*. 2020 Feb;21(2):e34-e44. doi: 10.1093/pm/pny097
14. Круглов ВА, Асфандияров ФР, Выборнов СВ, Сеидов КС. Лечение больных с синдромом хронической тазовой боли в одиночном центре. *Вестник урологии*. 2018;6(4):27-35. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-27-35
[Kruglov VA, Asfandiyarov FR, Vybornov SN, Seyidov KS. Treatment of patients with chronic pelvic pain syndrome: result of single-center follow up study. *Vestnik urologii = Urology Herald*. 2018;6(4):27-35. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-27-35 (In Russ.)].
15. Hopyan K, Danielyan A. Four symptoms define the piriformis syndrome: an updated systematic review of its clinical features. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018 Feb;28(2):155-64. doi: 10.1007/s00590-017-2031-8
16. Probst D, Stout A, Hunt D. Piriformis Syndrome: A Narrative Review of the Anatomy, Diagnosis, and Treatment. *PM R*. 2019 Aug;11(1):S54-S63. doi: 10.1002/pmrj.12189
17. Bonder JH, Chi M, Rispoli L. Myofascial Pelvic Pain and Related Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Aug;28(3):501-15. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.005
18. Wolff BJ, Joyce CJ, Brincat CA, et al. Pelvic floor myofascial pain in patients with symptoms of urinary tract infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145(2):205-11. doi: 10.1002/ijgo.12784
19. Neville CE, Carrubba AR, Li Z, et al. Association of coccygodynia with pelvic floor symptoms in women with pelvic pain. *PM R*. 2021 Sep. doi: 10.1002/pmrj.12706. Online ahead of print.
20. Elkhassab Y, Ng A. A Review of Current Treatment Options for Coccygodynia. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Mar;22(4):28. doi: 10.1007/s11916-018-0683-7
21. Kwon HD, Schrot RJ, Kerr EE, Kim KD. Coccygodynia and coccygectomy. *Korean J Spine*. 2012 Dec;9(4):326-33. doi: 10.14245/kjs.2012.9.4.326
22. Солоха ОА, Ахмеджанова ЛТ, Кузьминова ТИ, Лавренко ДС. Боль в спине: от диагностики к лечению. *Медицинский совет*. 2020;(2):34-42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42
- [Solokha OA, Akhmedzhanova LT, Kuzminova TI, Lavrenko DS. Back pain: from diagnosis to treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):34-42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42 (In Russ.)].
23. Извозчиков СБ, Камчатнов ПР, Селицкий ГВ, Каприн АД. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему. *Клиницист*. 2011;5(2):62-7. doi: 10.17650/1818-8338-2011-2-62-67
[Izvozchikov SB, Kamchatnov PR, Selitskiy GV. Chronic pelvic pain syndrome – modern look to the problem. *Klinitsist = The Clinician*. 2011;5(2):62-7. doi: 10.17650/1818-8338-2011-2-62-67 (In Russ.)]
24. Maigne JY, Lagauche D, Doursounian L. Instability of the coccyx in coccydynia. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Sep;82(7):1038-41. doi: 10.1302/0301-620x.82b7.10596
25. Labat JJ, Riant T, Robert R, et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurol Urodyn*. 2008;27(4):306-10. doi: 10.1002/nau.20505
26. Kohan L, McKenna C, Irwin A. Ilioinguinal Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Jan;24(1):2. doi: 10.1007/s11916-020-0833-6.
27. Баринов АН. Диагностика и лечение тазовой боли. *Медицинский совет*. 2015;(10):66-76. doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-66-76
[Barinov AN. Diagnosis and treatment of pelvic pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(10):66-76. doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-66-76 (In Russ.)].
28. Drakonaki EE, Adriaensen MEAPM, Al-Bulushi HIJ, et al. Sonoanatomy of the ilioinguinal, iliohypogastric, genitofemoral, obturator, and pudendal nerves: a practical guide for US-guided injections. *J Ultrason*. 2022 Feb;22(88):e44-e50. doi: 10.15557/JoU.2022.0008
29. Poh F, Xi Y, Rozen SM, et al. Neurography in Groin and Genital Pain: Ilioinguinal, Iliohypogastric, and Genitofemoral Neuralgia. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Mar;212(3):632-43. doi: 10.2214/AJR.18.20316
30. Miller-Matero LR, Saulino C, Clark S, et al. When treating the pain is not enough: a multidisciplinary approach for chronic pelvic pain. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Apr;19(2):349-54. doi: 10.1007/s00737-015-0537-9
31. Twiddy H, Lane N, Chawla R, et al. The development and delivery of a female chronic pelvic pain management programme: a specialised interdisciplinary approach. *Br J Pain*. 2015 Nov;9(4):233-40. doi: 10.1177/2049463715584408
32. Lumley MA, Schubiner H. Psychological Therapy for Centralized Pain: An Integrative Assessment and Treatment Model. *Psychosom Med*. 2019 Mar;81(2):114-24. doi: 10.1097/PSY.0000000000000654

33. Wijma AJ, van Wilgen CP, Meeus M, Nijs J. Clinical biopsychosocial physiotherapy assessment of patients with chronic pain: The first step in pain neuroscience education. *Physiother Theory Pract.* 2016 Jul;32(5):368-84. doi: 10.1080/09593985.2016.1194651
34. Brünahl CA, Klotz SGR, Dybowski C, et al. Combined Cognitive-Behavioural and Physiotherapeutic Therapy for Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (COMBI-CPPS): study protocol for a controlled feasibility trial. *Trials.* 2018 Jan;19(1):20. doi: 10.1186/s13063-017-2387-4
35. Grinberg K, Sela Y, Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr;17(9):3005. doi: 10.3390/ijerph17093005
36. Рачин СА, Шаров МН, Зайцев АВ и др. Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):12-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16
[Rachin SA, Sharov MN, Zaitsev AV, et al. Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):12-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16 (In Russ.)].
37. Goncalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J Altern Complement Med.* 2017 Jan;23(1):45-52. doi: 10.1089/acm.2015.0343
38. Saxena R, Gupta M, Shankar N, et al. Effects of yogic intervention on pain scores and quality of life in females with chronic pelvic pain. *Int J Yoga.* 2017 Apr;10(1):9-15. doi: 10.4103/0973-6131.186155
39. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan;1(1):CD011279. doi: 10.1002/14651858.CD011279.pub2
40. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
41. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080
42. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
43. Череватенко РФ. Роль ацеклофенака (Аэртала) в комплексном лечении неспецифической люмбагии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;(12):96-9. doi: 10.17116/hirurgia201812196
[Cherevatenko RF. The role of aceclofenac (Aertal) in the complex treatment of nonspecific lumbalgia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2018;(12):96-9. doi: 10.17116/hirurgia201812196 (In Russ.)].
44. Letzel H, Megard Y, Lamarca R, et al. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Dec;129(2):162-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.01.004
45. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида (Мидокалм®) 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22
[Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].
46. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* 2005 Nov;117(21-22):761-8. doi: 10.1007/s00508-005-0464-2
47. Lewis SC, Bhattacharya S, Wu O, et al. Gabapentin for the Management of Chronic Pelvic Pain in Women (GaPPI): A Pilot Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2016 Apr;11(4):e0153037. doi: 10.1371/journal.pone.0153037
48. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020 Sep;396(10255):909-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31693-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.04.2022/07.07.2022/12.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

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

Леонтьева М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5275-3571>

Мандра Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>

Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию

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

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Представлено клиническое наблюдение пациента с подострой неспецифической болью в нижней части спины и коморбидным паническим расстройством; показан современный подход к ведению данной категории пациентов. Подострая боль в спине — это переходная стадия от острой боли к хронической. Клинически боль становится постоянной, изнуряющей пациента и снижает его качество жизни, а патофизиологически боль трансформируется из ноцицептивной в дисфункциональную. Хронизация скелетно-мышечной боли не происходит в условиях психического и социального благополучия, у пациента обязательно присутствуют так называемые «желтые флажки» — факторы, которые способствуют центральной сенситизации и хронизации боли. В представленном клиническом случае были выявлены наиболее распространенные «желтые флажки» — тревога, неправильное представление о причинах боли в спине, катастрофизация боли, ограничительное «болевое» поведение. Перечисленные факторы часто встречаются среди пациентов с подострой болью в спине. Важно своевременно выявить «желтые флажки» и проводить лечение с учетом их коррекции. Для лечения данной категории пациентов назначения только обезболивающей терапии недостаточно, необходим междисциплинарный подход, включающий рациональную фармакотерапию, психологические методы и кинезиотерапию.

Пациенту проводилось междисциплинарное лечение, включающее нелекарственные и лекарственные методы и соответствующее российским и зарубежным клиническим рекомендациям по терапии подострой неспецифической боли в нижней части спины и панического расстройства. Нелекарственное лечение состояло из образовательных бесед, рекомендаций в отношении повседневной активности, когнитивно-поведенческой терапии, кинезиотерапии. Перечисленные методы были направлены на формирование у пациента правильных представлений о своем состоянии, на снижение катастрофизации боли и тревоги, на повышение физической и социальной активности пациента. Известно, что у многих пациентов с болевыми синдромами наблюдается недостаточная приверженность лечению и следованию медицинским рекомендациям. Приверженность пациента нелекарственным методам поддерживалась за счет образовательных бесед и когнитивно-поведенческой терапии. Учитывая предшествующий многократный прием нестероидных противовоспалительных средств и во избежание риска развития побочных эффектов, в настоящий план фармакотерапии препараты данной группы не включались. В качестве фармакотерапии пациенту был назначен препарат Алфлутон®. Через 10 дней лечения наблюдалось выраженное облегчение боли, а через 3 нед лечения боль в спине регрессировала, тревога значительно снизилась. У пациента сформировались правильные представления о своем состоянии, об образе жизни. Наблюдение за пациентом в течение 12 мес показало, что повторных эпизодов боли в спине и панических атак не было. Пациент продолжал регулярно заниматься кинезиотерапией, поддерживать активный образ жизни.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; люмбагия; тревога; подострая боль; «желтые флажки»; катастрофизация; диагностика; лечение.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronica@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):62–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67

Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity

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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

A clinical observation of a patient with subacute nonspecific lower back pain and comorbid panic disorder is presented; it illustrates a modern approach to the management of this type of patients. Subacute back pain is the transition from acute to chronic pain. Clinically, the pain becomes constant, exhausting the patient and reducing his quality of life, and pathophysiologically, the pain transforms from nociceptive to dysfunctional. Chronicity of musculoskeletal pain does not occur in conditions of mental and social well-being, the patient necessarily has the so-called “yellow flags” — factors that contribute to central sensitization and chronic pain. In the presented clinical case, the most common “yellow flags” were identified — anxiety, misunderstanding about the causes of back pain, pain catastrophizing, restrictive “pain” behavior. These factors are often found among patients with subacute back pain. It is important to identify “yellow flags” timely and treat patient taking into account their correction. For the treatment of this category of patients, the prescription of pain therapy alone is not enough, an interdisciplinary approach is needed, which will include rational pharmacotherapy, psychological methods and kinesiotherapy.

The patient underwent interdisciplinary treatment, including non-drug and drug therapies and in accordance with Russian and foreign clinical guidelines for the treatment of subacute nonspecific lower back pain and panic disorder. Non-drug treatment consisted of educational talks, recommendations for daily activities, cognitive behavioral therapy, and kinesiotherapy. These methods were aimed at forming the patient's correct

ideas about his condition, at reducing the catastrophizing of pain and anxiety, and at increasing the patient's physical and social activity. It is known that many patients with pain syndromes have insufficient adherence to treatment and adherence to medical recommendations. Patient adherence to non-drug treatments was maintained through educational conversations and cognitive-behavioral therapy. Taking into account the previous multiple intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs and in order to avoid the risk of side effects, drugs of this group were not included in the present pharmacotherapy plan. The patient was prescribed Alflutop as a pharmacotherapy. After 10 days of treatment, a marked relief of pain was observed, and after 3 weeks of treatment, back pain regressed, and anxiety significantly decreased. The patient has formed correct ideas about his condition, about his lifestyle. Follow-up of the patient for 12 months showed that there were no repeated episodes of back pain and panic attacks. The patient continued to regularly engage in kinesiotherapy and maintain an active lifestyle.

Keywords: lower back pain; lumbalgia; anxiety; subacute pain; “yellow flags”; catastrophizing; diagnostics; treatment.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67

Скелетно-мышечная (неспецифическая) боль в нижней части спины (БНЧС) — одна из самых частых причин обращения к неврологу [1, 2], поэтому вопросы ее эффективного лечения остаются актуальными и практически значимыми [3, 4]. По временному критерию БНЧС считается острой, если ее продолжительность не превышает 4 нед [4]. БНЧС называется хронической, если она длится более 12 нед [3]. Важно отметить, что острая БНЧС отличается от хронической не только по временному параметру. Главное отличие — это патофизиологические механизмы, которые лежат в основе развития и поддержания острой и хронической БНЧС. Острая БНЧС является ноцицептивной, а хроническая — дисфункциональной или ноципластической. Клиническим и патофизиологическим переходом от острой формы к хронической является подострая БНЧС. Врач может поставить диагноз подострой неспецифической БНЧС, если скелетно-мышечная боль длится более 4 нед, но ее продолжительность пока не превышает 12 нед.

Развитие у пациента подострой неспецифической БНЧС говорит о наличии факторов хронизации — «желтых флажков», из-за которых боль перейдет в хроническую форму. К «желтым флажкам» относятся неправильные представления пациента о боли, катастрофизация боли, неправильное «болевое» поведение, социальные проблемы, эмоциональные расстройства [3–6]. Выявление и эффективная коррекция «желтых флажков» уже на стадии подострой боли позволят предупредить формирование хронической БНЧС, что потенциально предотвратит нетрудоспособность пациента и экономические потери со стороны как самого пациента, так и работодателя, здравоохранения в целом.

Для лечения пациента с подострой неспецифической БНЧС эффективен междисциплинарный подход, включающий оптимальную фармакотерапию, информирование пациента о болезни, психологические методы и кинезиотерапию [3, 5, 6]. К стандартной фармакотерапии подострой боли в спине относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако в клинической практике назначение пациенту НПВП нередко невозможно из-за наличия противопоказаний, повышенного риска развития побочных эффектов от приема НПВП (желудочно-кишечных осложнений на фоне приема неселективных НПВП, сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема

высокоселективных НПВП). Для оптимизации фармакотерапии могут назначаться миорелаксанты, витамины группы В, что позволяет снижать дозы и продолжительность приема НПВП. При наличии симптомов депрессии возможно назначение антидепрессантов. Если у пациента имеются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, остеоартрит, остеохондроз, показано назначение препаратов из группы SYSADOA (от англ. symptomatic slow-acting drugs — симптоматические препараты замедленного действия). В процессе лечения необходимо уделять внимание не только болевому синдрому, но и «желтым флажкам». Среди пациентов с подострой неспецифической БНЧС распространены тревога, эмоциональные расстройства, катастрофизация, кинезиофобия [3]. Все перечисленные факторы являются психологическими. Коррекция психологических факторов с помощью нелекарственных методов лечения приводит к регрессу боли и значимому повышению работоспособности у большинства пациентов с подострой БНЧС [7]. Понимание того, каким образом психологические факторы взаимосвязаны с болью и каким образом коррекция психологических факторов снижает боль, повышает приверженность пациента междисциплинарному лечению.

Представляем клинический случай ведения пациента с подострой неспецифической БНЧС и коморбидным паническим расстройством.

Пациент Н., 38 лет, обратился в Клинику нервных болезней им. А.А. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на умеренную боль (5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале) в пояснично-крестцовой области, которая усиливается при движении, при длительном пребывании в положении сидя и при ходьбе. Боль распространяется по задней и наружной поверхности правого бедра до колена. Боль в спине беспокоит с 18 лет. Ранее эпизоды боли в спине были кратковременными (по несколько дней), возникали с частотой от 1 до 3 раз в год. Настоящее обострение боли в спине возникло после поднятия тяжести и неловкого движения на даче 6 нед назад.

Пациент сообщил, что в течение последнего года, из-за эпидемиологической ситуации, связанной с COVID-19, у него снизилась физическая активность, увеличилась масса тела на 7 кг. Пациент работает экономистом дистанционно 4 раза

в неделю, ездит в офис для очной работы 1 раз в неделю. Много времени проводит за компьютером, за смартфоном: от 5 до 8 ч в день. Не женат, 3 мес назад расстался с девушкой. В течение последних нескольких месяцев беспокоят панические атаки: эпизоды страха, ощущения «нехватки воздуха», сердцебиения, несистемного головокружения. Панические атаки возникают с частотой 1–2 раза в неделю, по поводу чего обследовался у эндокринолога, кардиолога, пульмонолога; органической патологии не было выявлено.

Последний эпизод боли в спине пытался лечить самостоятельно, принимал НПВП в течение недели. Препарат облегчал боль на несколько часов, а затем боль возобновлялась. Обратился к неврологу в частную клинику, была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника. По заключению специалистов МРТ, выявлены дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, признаки остеохондроза, межпозвоночная грыжа диска на уровне L_{IV-V} справа. Пациенту назначен прием НПВП, миорелаксанта, витаминов группы В в течение 2 нед, с временным эффектом. Потом проведены инъекции с дексаметазоном и анестетиком в область межпозвоночного сустава, крестцово-подвздошного сочленения с временным эффектом. Далее, несмотря на то что выявленная межпозвоночная грыжа диска не сдавливает структуры нервной системы, пациенту все равно была рекомендована консультация нейрохирурга. Пациенту было предложено рассмотреть возможность хирургического лечения. Боль была ошибочно представлена пациенту как органическая, связанная исключительно с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, остеохондрозом, межпозвоночной грыжей. У пациента сложились неправильные представления о его боли в спине, развился страх наступления инвалидности из-за «смещения грыжи и сдавления нервов». После поиска информации в интернете и совета коллеги пациент стал носить фиксирующий корсет на области поясницы, старался избегать физических нагрузок, больше лежать или сидеть. Изучал в интернете на непрофессиональных сайтах «причины и прогнозы болей в спине», у него сложилось неверное представление о том, что его боль в спине может быть неизлечима.

При обращении в Клинику нервных болезней на первом амбулаторном приеме было проведено исследование соматического, неврологического и нейроортопедического статуса пациента. Не обнаружено двигательных, чувствительных, тазовых, координаторных нарушений. Выявлены сглаженность поясничного лордоза, небольшое усиление боли при наклоне вправо. Болезненность при пальпации фасеточного сустава L_{IV-V} справа. Отсутствует феномен централизации при повторном сгибании, боль не усиливается при перкуссии позвоночных структур (отсутствие данных, свидетельствующих о дискогенной природе боли). Симптомы натяжения нервных корешков (Ласега, Вассермана) отрицательные. Определяется болезненность при глубокой пальпации в проекции крестцово-подвздошного сочленения справа с воспроизведением типичного паттерна боли, симптомы блока крестцово-подвздошного сочленения, болезненность в тестах на сжатие и растяжение таза. Проба Патрика на движение в тазобедренном суставе отрицательная, перкуссия тазобедренного сустава безболезненная.

Оценка эмоционального состояния проводилась с помощью опросников. По Тесту личностной и ситуативной тре-

возности Спилберга–Ханина была выявлена высокая личная и ситуативная тревожность: 50 и 55 баллов соответственно. По Шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований выявлена легкая депрессия (19 баллов). По Шкале катастрофизации боли отмечена высокая катастрофизация боли (38 баллов).

Соматический анамнез не отягощен. В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не обнаружено патологии. Анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис — отрицательные. В анамнезе нет онкологических, системных воспалительных заболеваний.

В ходе беседы с пациентом были выявлены «желтые флажки» при боли в спине: неправильные представления о боли, катастрофизация, тревога, «болевое» ограничительное поведение.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, отсутствия «красных флажков» (симптомов и признаков специфической боли в спине), клинических рекомендаций российских экспертов [3, 4] был поставлен диагноз: «Подострая неспецифическая (скелетно-мышечная боль) в нижней части спины». По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) данный диагноз кодируется как М.54.5 «Боль внизу спины (люмбалгия)» [8]. Пациент был консультирован психиатром, диагностировано паническое расстройство.

На основании клинических рекомендаций российских экспертов [3, 4] пациенту, страдающему подострой неспецифической болью в спине и коморбидным тревожным расстройством, было назначено следующее лечение:

1. Проведение образовательной беседы о причинах и прогнозе боли в спине, о важности поддержания физической активности, о причинах панических атак, роли тревоги, катастрофизации и «болевого» ограничительного поведения в хронизации боли.
2. Фармакотерапия препаратом Алфлутоп® по схеме: 2 мл внутримышечно 1 раз в день, через день, всего 10 инъекций.
3. Занятия кинезиотерапией под руководством врача лечебной физкультуры в течение 1 мес, а затем ежедневные самостоятельные упражнения в течение 30–45 мин. Занятия кинезиотерапией включали определение оптимальных физических нагрузок для пациента и режим двигательной активности, выработку правильных поз при работе за компьютером, с документами, при стоянии и ходьбе. Кинезиотерапия включала упражнения из пилатеса, стретчинга, кардиотренировок, йоги.
4. Ежедневные пешие прогулки по 45–60 мин.
5. Индивидуальные сессии когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), которые включали психологическую работу с болью в спине, тревогой, катастрофизацией, «болевым» ограничительным поведением. Всего было проведено 8 сессий, с частотой 1 раз в неделю. Сессии КПТ включали несколько модулей. На когнитивном модуле обсуждались ошибочные катастрофичные представления пациента о боли, они методично заменялись на альтернативные и реалистичные. Поведенческий модуль заключался в совместном планировании физической активности и последующей проверке реализации этого плана. При необходимости проводилась коррекция плана физической активности. Релаксационный модуль состоял из упражнений по релаксации, а модуль по осознанности включал медитативную практику — майндфулнесс (терапию осознанностью).

Через 10 дней лечения наблюдалось выраженное облегчение боли и повышение физической активности. Через 3 нед лечения боль в спине регрессировала, тревога значительно снизилась. Пациент хорошо переносил фармакотерапию препаратом, побочных эффектов не наблюдалось. У пациента сформировались правильные представления о своем состоянии, об образе жизни. Нормализовалось настроение, регрессировали панические атаки. Пациент продолжал регулярно заниматься кинезиотерапией, поддерживать активный образ жизни. Наблюдение за пациентом в течение 12 мес показало, что повторных эпизодов боли в спине и панических атак не было. Пациенту удалось нормализовать массу тела.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует эффективный и патогенетически обоснованный подход к ведению пациента с подострой неспецифической БНЧС, с признаками дегенеративно-дистрофических изменений и остеохондроза по данным МРТ, с коморбидным тревожным расстройством по заключению психиатра. Диагностика и лечение подострой неспецифической боли в спине проводились на основании российских и зарубежных клинических рекомендаций [3–6]. Диагноз подострой неспецифической боли в спине был установлен на основании клинической картины заболевания, продолжительности боли 6 нед и отсутствия «красных флажков» [3, 5]. У пациента ранее отмечалась только острая неспецифическая БНЧС, которая обычно быстро регрессировала. К предрасполагающим факторам боли в спине у пациента относились гиподинамия, длительное пребывание в статических позах, повышение массы тела. Последний эпизод боли в спине перешел из острой формы в подострую из-за наличия «желтых флажков»: неправильных представлений о боли, тревоги, катастрофизации, симптомов депрессии, «болевого» ограничительного поведения. «Желтые флажки» — это факторы, которые способствуют хронизации БНЧС и поддерживают хроническое течение боли [3]. На сегодняшний день опубликованы данные о том, что на фоне пандемии COVID-19 увеличилось число людей с тревожными расстройствами, депрессией, нарушениями сна, причем на рост данных расстройств влияют изменения привычного образа жизни, вынужденная гиподинамия, психологические проблемы, стресс [9–12]. В связи с этим на амбулаторных приемах важно обращать внимание не только на первичную жалобу — боль в спине, но и на психологическое состояние, образ жизни и качество сна пациента. Через нормализацию психологического состояния, образа жизни и сна удается справиться с болевым синдромом у большинства пациентов с подострой болью в спине [7, 13].

Практически значимый этап лечения пациента с неспецифической БНЧС — формирование правильных представлений о причинах, прогнозе боли и поведении пациента при болевом синдроме [14, 15]. Ранее пациент имел неправильные представления о своей боли, и это способствовало развитию катастрофизации, тревоги и «болевого» ограничительного поведения. «Межпозвоночные грыжи, остеохондроз, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника» как причины боли в спине, неизлечимость боли, возможность инвалидизации, необходимость носить фиксирующие пояса и сни-

зить физическую активность — распространенные ошибочные представления о БНЧС, которые формируются у пациентов вследствие ятрогении и «самодиагностики» с помощью интернета [14, 15]. Путем образовательных бесед и психологических методов удалось изменить представления пациента о его заболевании, снизить тревогу и повысить физическую активность. Для изменения «болевого» ограничительного поведения и выработки нового двигательного режима необходимо применение кинезиотерапии, которая обладает достоверной эффективностью и высоким уровнем рекомендаций для профилактики и лечения неспецифической боли в спине. Показано, что кинезиотерапия не только приводит к облегчению боли, но и повышает функциональную активность в течение дня, улучшает эмоциональное состояние [3, 5, 6].

В качестве оптимальной фармакотерапии применялся препарат Алфлутоп® по схеме: 2 мл внутримышечно 1 раз в день, через день, всего 10 инъекций. Пациенту был назначен данный препарат, так как эпизоды боли в спине наблюдались с 18 лет, курсы НПВП, миорелаксантов и витаминов группы В были неэффективны для последнего эпизода боли в спине, а по данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника были выявлены дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, остеохондроз. Наличие остеохондроза, дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника у пациента с болью в спине — показание для назначения данного препарата, который относится к группе SYSADOA. В патогенезе подострой скелетно-мышечной БНЧС не только имеет место ноцицептивный компонент (провоспалительные цитокины), но и начинает формироваться дисфункциональный компонент (феномен центральной сенситизации). Алфлутоп® воздействует и на ноцицептивный, и на дисфункциональный компоненты боли в спине. Ранее было показано, что на фоне терапии этим препаратом происходит снижение уровня фактора некроза опухоли α в плазме крови [16]. По выводам авторов последних клинических исследований, Алфлутоп® оказывает значимое влияние не только на периферические ноцицептивные компоненты болевого синдрома, но и на процесс модуляции ноцицептивных стимулов. Авторы заключили, что снижение центральной сенситизации при терапии данным препаратом может быть связано с подавлением продукции ряда медиаторов воспаления (интерлейкинов 8, 6, 1 β , фактора некроза опухоли), которые могут прямо влиять на ноцицептивные нейроны заднего рога спинного мозга [16–19]. Эффективность схемы назначения препарата была подтверждена результатами клинических исследований [16, 17, 20].

Заключение

Продemonстрирован клинический пример эффективного лечения пациента с подострой неспецифической БНЧС и коморбидным тревожным расстройством. Скелетно-мышечная (неспецифическая) БНЧС — самый распространенный вид боли в спине. В условиях пандемии COVID-19 у людей изменился привычный образ жизни, снизилась физическая активность, увеличилось число как новых случаев, так и хронизации боли в спине. На клиническом примере показано, что у пациентов с подострой неспецифической БНЧС особенно важно выявлять такие

«желтые флажки», как неправильные представления о боли, тревога, депрессия, катастрофизация боли, «болевое» ограничительное поведение. Междисциплинарная программа лечения для пациента Н. была составлена на основании клинических рекомендаций российских экспертов по лечению БНЧС и включала оптимальную фармакотерапию, образовательные беседы, психологические мето-

ды, кинезиотерапию. В качестве фармакотерапии пациенту был назначен препарат Алфлутоп®. С помощью перечисленных методов удалось изменить представления пациента о своем состоянии, повысить функциональную активность в течение дня, нормализовать массу тела, улучшить настроение, избавить пациента от боли в спине и панических атак.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
- Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
- Monticone M, Ambrosini E, Portoghese I, Rocca B. Multidisciplinary program based on early management of psychological factors reduces disability of patients with subacute low back pain: one-year results of a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Dec;57(6):959-67. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06696-X. Epub 2021 May 5.
- World Health Organization. International statistical classification of disease and relation health problems. 10th ed. Geneva, Switz: World Health Organization; 1992. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10/Volume2_en_2010.pdf
- Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 [Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (In Russ.)].
- Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:901-7. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.026. Epub 2020 May 8. Erratum in: *Brain Behav Immun*. 2021 Feb;92:247.
- Li Y, Qin Q, Sun Q, et al. Insomnia and psychological reactions during the COVID-19 outbreak in China. *J Clin Sleep Med*. 2020 Aug 15;16(8):1417-8. doi: 10.5664/jcsm.8524
- Cenat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021 Jan;295:113599. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113599. Epub 2020 Nov 26.
- Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaiykin AI. *Bol' v nizhney chasti spiny: mify i real'nost'* [Pain in the lower back: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Головачева ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с. [Parfenov VA, Golovacheva VA. *Khronicheskaya bol' i yeye lecheniye v neurologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. (In Russ.)].
- Живолупов СА, Самарцев ИН, Пономарев ВВ. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10): 38-44. doi: 10.17116/jnevro202112110138 [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Ponomarev VV. Quantative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):38-44. doi: 10.17116/jnevro202112110138 (In Russ.)].
- Самарцев ИН, Живолупов СА, Баранцевич ЕР, Данилов АВ. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):24-30. doi: 10.17116/jnevro202112102124 [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Barantsevich ER, Danilov AV. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):24-30. doi: 10.17116/jnevro202112102124 (In Russ.)].

18. Gao Y, Bai L, Zhou W, et al. PARP-1-regulated TNF- α expression in the dorsal root ganglia and spinal dorsal horn contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *Brain Behav Immun*. 2020;88:482-96. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.019

19. Zhou R, Xu T, Liu X, et al. Activation of spinal dorsal horn P2Y₁₃ receptors can promote the expression of IL-1 β and IL-6

in rats with diabetic neuropathic pain. *J Pain Res*. 2018;11:615-28. doi: 10.2147/JPR.S154437

20. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*.

2004;42(4):80-4. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809

[Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):80-4. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.06.2022/21.07.2022/23.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

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

Роль оксидативного стресса в развитии болезни Альцгеймера

Николенко В.Н.^{1,2}, Ризаева Н.А.^{1,2}, Булыгин К.В.^{1,2}, Анохина В.М.¹, Болотская А.А.¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Окислительный стресс является одним из основных механизмов развития болезни Альцгеймера (БА); он тесно связан с другими ключевыми механизмами нейродегенерации, такими как митохондриальная дисфункция, воспаление, нарушение регуляции гомеостаза металлов, неправильный фолдинг белков. Нами рассмотрена роль бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных тау-клубочков в развитии БА. Анализируется роль в патогенезе заболевания продуктов окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот, которые могут рассматриваться в качестве маркеров ранней формы БА. Рассмотрены основные механизмы митохондриальной дисфункции, повреждающего действия аккумулирующихся металлов при оксидативном стрессе, а также роль гипоперфузии головного мозга в его возникновении.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; бета-амилоид; тау-клубочки; митохондриальная дисфункция; гипоперфузия головного мозга.

Контакты: Анастасия Александровна Болотская; NastasiaBolotskaia@mail.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Ризаева НА, Булыгин КВ и др. Роль оксидативного стресса в развитии болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-68-74

The role of oxidative stress in the development of Alzheimer's disease

Nikolenko V.N.^{1,2}, Rizaeva N.A.^{1,2}, Bulygin K.V.^{1,2}, Anokhina V.M.¹, Bolotskaya A.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow

^{1,2}, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ²1, Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russia

Oxidative stress is one of the main mechanisms for the development of Alzheimer's disease (AD); it is closely related to other key mechanisms of neurodegeneration such as mitochondrial dysfunction, inflammation, dysregulation of metal homeostasis, and protein misfolding. We have considered the role of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tau-glomeruli in the development of AD. We analyzed the role of the products of oxidation of proteins, lipids and nucleic acids in the pathogenesis of the disease, which can be considered as markers of an early stage of AD. The main mechanisms of mitochondrial dysfunction, the damaging effect of accumulating metals under oxidative stress, as well as the role of brain hypoperfusion in its occurrence are considered.

Keywords: Alzheimer's disease; beta-amyloid; tau-glomeruli; mitochondrial dysfunction; cerebral hypoperfusion.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Bolotskaya; NastasiaBolotskaia@mail.ru

For reference: Nikolenko VN, Rizaeva NA, Bulygin KV, et al. The role of oxidative stress in the development of Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-68-74

Болезнь Альцгеймера (БА), описанная в 1907 г. немецким психиатром Алоисом Альцгеймером, представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей памяти, когнитивными и поведенческими нарушениями, которые в конечном итоге приводят к деменции [1]. В возникновении БА могут играть роль как генетические, так и экологические факторы риска, но самым большим фактором риска является возраст: в 65 лет вероятность развития БА составляет около 3%, а к 85 годам она возрастает до более чем 30% [2, 3]. В 2015 г. во всем мире БА страдали 23–35 млн человек. Кроме того, по оценкам, к 2050 г. из-за старения населения распространенность БА возрастет до 106,8 млн [4]. Клинические проявления БА возникают в результате дисфункции и гибели

нейронов, особенно в тех популяциях нервных клеток, которые отвечают за память и познание [5]. Предполагается, что патофизиологический процесс инициируется внеклеточным фибриллярным отложением бета-амилоида (Aβ) с последующей внутринейрональной гиперфосфорилированной агрегацией тау-белка [5, 6].

В настоящее время выделяют две формы БА. Первая форма (также известная как наследственная форма БА, НФБА) встречается примерно в 1–5% всех случаев, диагностированных как БА [7]. Она характеризуется ранним началом (до 65 лет) и часто связана с мутациями в гене белка — предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) и генах пресенилина-1 (presenilin-1, PS-1) или пресенилина-2 (presenilin-2, PS-2) — компонентов комплекса гамма-

секретазы [8]. Вторая форма БА, обычно спорадическая (СФБА), характеризуется более поздним началом (обычно после 65 лет) и затрагивает значительный процент пожилого населения (более 40% людей в Европе и США старше 85 лет страдают от СФБА) [9]. Было высказано предположение, что распространенность БА выше у женщин по сравнению с мужчинами [10]. Аполипопротеин В4 (Apolipoprotein E4, ApoE4) также относится к факторам риска развития БА, и было показано, что женщины — носительницы аллеля ApoE4 имеют более высокий риск развития данного заболевания [10, 11].

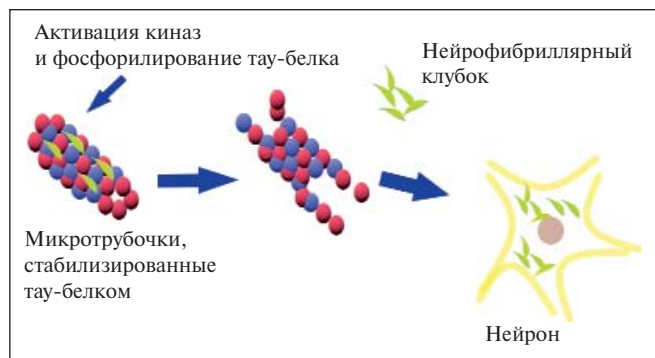
Роль бета-амилоидных бляшек в развитии БА

Большая часть APP подвергается неамилоидогенной обработке путем последовательного расщепления альфа- и гамма-секретазами в пределах Аβ-домена, что приводит к образованию непатогенных фрагментов Аβ, растворимых предшественников амилоида (soluble b-amyloid precursor protein alpha, sAPPa) и С-концевых фрагментов (C-terminal fragments, CTFs) [12]. В качестве альтернативы, APP подвергается последовательному протеолитическому расщеплению бета- и гамма-секретазами с образованием или нетоксичных пептидов Аβ-40, или нейротоксичных Аβ-42, а также sAPPb (soluble b-amyloid precursor protein beta) и CTF [13].

Пептиды Аβ (преимущественно Аβ-42) «слипаются» вместе и образуют бета-амилоидные бляшки (amyloid-β plaques, ABPs), которые могут приводить к различным последствиям, в том числе к гиперфосфорилированию тау-белка, нарушению процессов передачи сигналов между клетками и гибели нейронов [14]. Кроме того, сам по себе Аβ нейротоксичен по своей природе и способствует гибели нейронов [15].

Роль нейрофибриллярных тау-клубочков при БА

Нейроны крепко удерживаются вместе при помощи цитоскелета, частично состоящего из микротрубочек, обеспечивающих путь для транспортировки молекул



Модель разрушения микротрубочек в нейроне при гиперфосфорилировании тау-белка.
Model of destruction of microtubules in a neuron during hyperphosphorylation of tau protein

к различным частям клетки. Тау-белки, расположенные на поверхности микротрубочек, стабилизируют структуру их упаковки [16]. ABPs, образующиеся во внеклеточных областях, запускают внутриклеточную программу, которая приводит к активации киназ. Активированные киназы переносят фосфатную группу на тау-белок, и фосфорилированный тау-белок теряет связь с белками-тубулинами на поверхности микротрубочек. Затем все фосфорилированные тау-белки собираются вместе и образуют нейрофибриллярный клубок (см. рисунок). Гиперфосфорилированный тау-белок индуцирует дезорганизацию микротрубочек, что в конечном итоге приводит к потере нейроном сигнальной функции. Это явление вызывает гибель клетки [17].

И Аβ, и тау-белок агрегируют и вызывают нарушение синаптической пластичности и гибель нейронов [18].

Окислительный стресс – важный патогенетический механизм прогрессирования БА

В последнее время все больше фактов свидетельствует о том, что окислительный стресс играет ключевую роль в развитии множества нейродегенеративных заболеваний, включая БА [19–21].

Окислительный стресс — это нарушение процессов производства активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота, а также антиоксидантной защиты, что приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний [22]. При прогрессировании БА основными механизмами индукции окислительного стресса являются дисфункция митохондрий, повышенное накопление металлов, воспаление, гиперфосфорилирование тау-белка и агрегация Аβ [23]. Инактивация и дефицит антиоксидантных ферментов, включая глутатионпероксидазу (human plasma glutathione peroxidase, GSHPx), липидпероксидазу (lipidperoxidase, LPO), супероксиддисмутазу (superoxide dismutase, SOD) и каталазу (Cat), также играют важную роль в индукции окислительного стресса [24].

Мозг человека составляет всего 2% от массы тела, но потребляет около 20% кислорода, поставляемого дыхательной системой; это означает, что он более восприимчив к окислительному стрессу, чем любой другой орган [25, 26]. АФК воздействуют на ядерную и митохондриальную ДНК (мтДНК), липиды, белки, цитоскелет, обмен кальция, работу митохондрий, перенос сигнала через плазматическую мембрану и эндоцитоз, энергетический обмен. Аномальный клеточный метаболизм, в свою очередь, может влиять на выработку и накопление Аβ и гиперфосфорилированного тау-белка, которые усугубляют дисфункцию митохондрий [27] и выработку АФК [28].

Маркеры окислительного стресса

Было продемонстрировано окислительное повреждение почти всех типов макромолекул в головном мозге пациентов с БА, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты [29]. Также имеются доказательства того, что окислительные изменения при БА не ограничиваются мозгом, а распространяются на кровяное русло [30].

Окисление липидов. Фосфолипиды мозга характеризуются высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, особенно докозагексаеновой и арахидоновой.

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Когда увеличивается количество свободных радикалов, содержание этих жирных кислот в мозге постепенно снижается. Гидропероксиды липидов нестабильны и могут разлагаться, образуя различные продукты, в том числе малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль, кетоны, эпоксиды и углеводороды в присутствии железа [31]. Продукция F2-изопростана – стереоизомера простагландинов, который образуется при окислении жирных кислот, в основном арахидоновой, в обход циклооксигеназы, и обнаруживается в спинномозговой жидкости пациентов с БА, используется в качестве индикатора уровня окислительного стресса [32].

Окисление белков. При БА был продемонстрирован повышенный уровень карбонильных белков в периферической крови, маркеров повреждения белков окислением. Реакции активных форм кислорода и азота с тирозином приводят к выработке 3-нитротирозина и дитирозина [33]. Кроме того, нитрование белка является ранним событием в патогенезе данной болезни. Например, уровень нитрования белка в нижней теменной доле и в гиппокампе у пациентов с мантийноклеточной лимфомой (mantle cell lymphoma, MCL) намного выше, чем у здоровых людей [34].

Окисление нуклеиновых кислот. 8-ОН-дезоксигуанозин (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG) и 8-гидроксигуанозин (8-hydroxyguanosine, 8-OHD) являются окисленными продуктами ДНК и РНК соответственно и используются в качестве маркеров окислительного стресса в крови пациентов с БА [35]. Интересно, что образование 8-OHdG, по-видимому, предшествует появлению всех типичных признаков БА, таких как тау-клубочки и бляшки Аβ, и происходит за десятилетия до агрегации Аβ у пациентов с БА [36].

МикроРНК. Тот факт, что для пациентов с БА характерны изменения концентраций микроРНК в головном мозге и биологических жидкостях, натолкнул исследователей на мысль использовать эти некодирующие последовательности в качестве биомаркеров заболевания. Хотя на данный момент нет явной микроРНК, которая бы подходила на данную роль, направление является достаточно перспективным [37, 38].

Митохондриальная дисфункция

В последнее время все чаще агрегация Аβ не рассматривается как начальное событие патогенеза БА; скорее агрегация Аβ является последующим событием заболевания [39]. Исследования показывают, что митохондриальная дисфункция может предшествовать заболеванию или играть роль в иницировании патологических молекулярных каскадов при БА [19, 40]. Гипотеза митохондриального каскада впервые была предложена R.H. Swerdlow в 2004 г., и в соответствии с ней митохондриальная дисфункция считается ранним и основным событием в патофизиологическом каскаде нейродегенеративного процесса [41]. Так, аутосомно-доминантная НФБА и СФБА не являются этиологически одинаковыми [42]. При аутосомно-доминантной НФБА избыточное накопление Аβ отрицательно влияет на митохондриальные функции, что дополнительно инициирует другие связанные с БА патологические процессы, такие как окислительный стресс или нейровоспаление [41]. В случае же СФБА, в противоположность НФБА, митохон-

дриальная дисфункция приводит к накоплению Аβ, который, в свою очередь, нарушает функционирование митохондриальной транспортной цепи [41].

Митохондриальная дисфункция включает в себя изменения ферментов дыхательной цепи с образованием АФК, структурных аномалий митохондрий, развитием окислительного стресса и последующего апоптоза. При митохондриальной дисфункции активность ферментов, участвующих в выработке энергии, таких как цитохром-с-оксидаза, комплекс IV, пируватдегидрогеназы, митохондриальная изоцитратдегидрогеназа, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа и аденозинтрифосфат- (АТФ-) синтаза, снижается, в то время как активность сукцинатдегидрогеназы (комплекс II) и малатдегидрогеназы увеличивается [43]. Это ставит под угрозу нормальное поддержание мембранного потенциала и, в конечном итоге, продукцию АТФ.

Дисфункция митохондрий, особенно вследствие нарушения цепи переноса электронов, тесно связана с продукцией АФК. Дефицит цитохромоксидазы и нарушение антиоксидантных механизмов приводят к увеличению выработки АФК и уменьшению запасов энергии в клетке. SOD – антиоксидантный фермент, который защищает митохондрии от окислительного стресса, преобразуя O_2 в H_2O_2 с помощью Mn-SOD (Mn-superoxide dismutase) или Cu-Zn-SOD (Cu-Zn-superoxide dismutase) в межмембранном митохондриальном пространстве. Инактивация Mn-SOD дополнительно способствует дисфункции митохондрий, окислительному стрессу и апоптозу [44].

Некоторые исследования показали, что APP и Аβ могут локализоваться в митохондриях [40]. R.H. Swerdlow впервые описал митохондриальный APP в культуре нейронов коры головного мозга трансгенных мышей [41]. Дальнейшие исследования показали, что APP не полностью перемещается в митохондрии и образует в мозге при БА стабильный комплекс с митохондриальной транслоказой внешней и внутренней мембраны митохондрий, которая, вероятно, блокирует механизм импорта белка в митохондрии и вызывает митохондриальную дисфункцию [42]. Точно так же С.А. Hansson Petersen и соавт. [45] показали, что Аβ перемещается в митохондрии посредством взаимодействия с транслоказой внешней мембраны и локализуется в митохондриальных кристах. Аβ также нарушает способность митохондриальных белков-предшественников к импорту, причем ингибирующая способность положительно коррелирует с амилоидогенной активностью [38]. Накопление митохондриального Аβ коррелирует с ранним дефицитом синапсов в моделях БА у мышей [44]. Такие синаптические белки, как нейротанин, постсинаптический нейрональный белок, визининоподобный белок-1 (visilin-like protein 1, VILIP-1) и синаптотатмин-1 служат биомаркерами для обнаружения потери синапсов и степени тяжести БА [46]. Аβ нарушает цепь переноса электронов, снижая активность ключевых ферментов. В изолированных митохондриях обработка митохондрий Аβ *in vitro* вызывает окислительное повреждение митохондриальной мембраны, нарушает полярность липидов и подвижность белков, ингибирует ключевые ферменты дыхательной цепи. В результате проницаемость мембран митохондрий и высвобождение цитохрома с увеличиваются и возникает апоптоз [47].

Также известно, что внутриклеточный Аβ нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриях, это связано с уменьшением потенциала мембраны митохондрий, активности цитохромоксидазы и, в итоге, уменьшением продукции АТФ [46].

С продукцией свободных радикалов связано также аномальное деление митохондрий. В частности, чрезмерное деление митохондрий приводит к увеличению продукции АФК. Повышенный синтез APP повреждает системы слияния-деления митохондрий [47]. Разобщающие белки (uncoupling proteins, UCPs) представляют собой семейство митохондриальных аниононосителей, которые прикреплены к внутренней мембране и выполняют разнообразные физиологические функции. UCP2 и UCP3 активируются в ответ на окислительный стресс для защиты митохондрий. Однако этот защитный эффект нарушается в клетках, сверхэкспрессирующих APP или мутантный APP, что в дальнейшем приводит к прогрессирующей дисфункции митохондрий и продукции АФК [48]. Важную роль в митохондриальной дисфункции при БА играют мутации в мтДНК. Исследователи выявили причинно-следственную связь между мутациями мтДНК и продуцированием АФК в пораженных тканях пациентов с митохондриальными заболеваниями [49].

Рассмотрение БА с точки зрения митохондриальной дисфункции также объясняет неудачи терапии, направленной на уменьшение уровня Аβ, у пациентов со СФБА. Гипотеза митохондриального каскада предполагает, что накопление Аβ является следствием нарушения функции митохондрий и может представлять собой регуляторный механизм, вышедший из-под контроля [43, 50]. Таким образом, рассмотрение Аβ исключительно как клеточного токсина не решает проблему митохондриальной дисфункции и факторов, ее вызывающих.

Аккумуляция металлов

В нескольких исследованиях показано, что при БА нарушается гомеостаз основных биометаллов (например, кальция, магния, марганца, меди, цинка и железа). Эти металлы вносят значительный вклад в метаболизм и агрегацию тау-белка и Аβ [51].

Взаимодействие металлов с Аβ приводит к окислительному стрессу [52]. Связываясь с медью или железом, Аβ за счет окислительно-восстановительной активности вырабатывает АФК, а хелаторы металлов снижают уровень Аβ и предотвращают его агрегацию [53]. Аβ связывает Cu^{2+} , образуя купроэнзимоподобный комплекс. В ходе этого процесса электрон переносится из Аβ к Cu^{2+} , превращая Cu^{2+} в Cu^+ и образуя радикал Аβ ($\text{A}\beta^{\cdot+}$). Кроме того, Cu^{2+} может отдавать два электрона кислороду, генерируя образование H_2O_2 и дополнительно вызывая образование гидроксильных радикалов (реакция Фентона):



Подобно взаимодействию меди с Аβ, связывание железа с Аβ приводит к восстановлению Fe^{3+} до Fe^{2+} и образованию H_2O_2 [54].

Как один из ключевых компонентов амилоидных бляшек, цинк также считается связанным с БА. Известно, что цинк связывается с гистидиновыми остатками на С-конце Аβ и способствует образованию агрегатов [55]. Было также

обнаружено, что цинк в восстановительных условиях вызывает агрегацию тау-белка [56].

Гиперфосфорилированный тау-белок

Результаты большинства исследований показывают, что тау-белок участвует в нейродегенерации, связанной с окислительным стрессом [57]. Инактивация протеинфосфатазы 1 / протеинфосфатазы 2А (proteinphosphatase 1 / proteinphosphatase 2a, PP1/PP2A) посредством окислительного стресса *in vitro* и *in vivo* участвует в гиперфосфорилировании тау-белка и пролонгированном фосфорилировании внеклеточной рецепторной киназы (extracellular receptor kinase, ERK) 1/2 [58]. Таким образом, ингибирование PP1 и PP2A, опосредованное окислительным стрессом, при БА может объясняться повышенной активностью ERK1/2 и последующим гиперфосфорилированием тау-белка и образованием нейрофибриллярных клубочков.

Окисленные формы РНК и апоптоз нейронов

До недавнего времени большое внимание в исследованиях уделялось окислительному повреждению ДНК; сегодня, напротив, в центр внимания постепенно переходит РНК, в частности потому, что РНК более, чем ДНК, уязвима в отношении окислительного стресса [59]: она обычно представлена одной цепочкой, а также менее защищена белками [15]. На сегодняшний день имеются данные, позволяющие рассматривать окисленные формы РНК в качестве важного звена патогенеза БА [15]. В частности, известно, что окисленные формы РНК могут индуцировать запрограммированную клеточную гибель — апоптоз. Так, окисленная форма микро РНК miR-184, содержащая 8-охо-Guo, способна связываться с несвойственными ей мишенями — антиапоптотическими белками (B-cell lymphoma-extralarge, Bcl-x-; Bcl-wedding), тем самым вызывая дисбаланс про- и антиапоптотических факторов в пользу первых [15]. Поли(с)связывающий белок 1 (poly(C)-binding protein 1, PCB1) связывается с окисленной формой мРНК и активирует каспазу-3 [60]. Окисленная транспортная РНК может образовывать комплекс с цитохромом с в межмембранном пространстве и, вызывая его выход из митохондрий, индуцировать митохондриально-зависимый апоптоз [61].

Церебральная гипоперфузия при БА

Хроническая гипоперфузия головного мозга, которая может быть вызвана как болезнью мелких церебральных сосудов, так и атеросклерозом сосудов более крупного калибра, является важным фактором, способствующим развитию и прогрессированию БА [62]. Так, известно, что ишемический инсульт, атеросклероз, артериальная гипертензия, диабет и сердечно-сосудистые заболевания могут быть иницирующими факторами в возникновении БА [63]. Интересно, что сама БА тоже приводит к изменению морфологии сосудистой стенки в артериях среднего и небольшого калибра — церебральной амилоидной ангиопатии [64], что, в свою очередь, вносит еще больший вклад в гипоперфузию.

Гипоперфузия вызывает митохондриальную дисфункцию, нарушает транспорт Аβ, увеличивает продукцию АФК, снижая биодоступность NO и повреждая сосудистые структуры, а также серьезно влияет на объемную

скорость кровотока головного мозга, что в конечном итоге приводит к снижению когнитивных функций [65–67]. Кроме того, гипоперфузия приводит к активации каскадов коагуляции и комплемента [1]. Окислительный стресс тканей мозга также может стимулировать сверхэкспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (inducible nitric oxide synthase, iNOS) и нейрональной синтазы оксида азота (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) в клетках мозга и вызывать их последующее повреждение [68]. Постоянное накопление продуктов окислительного стресса, таких как пероксинитрит, по-видимому, является вторичным и ускоряющим фактором повреждения гематоэнцефалического барьера при гипоксии/гипоперфузии или БА [68]. Все эти изменения, вероятно, способствуют прогрессирующему снижению когнитивных функций, что характерно для пациентов с БА [69, 70].

Заключение

Многочисленные данные подтверждают, что окислительный стресс занимает важное место в патогенезе БА. Он тесно связан с образованием Аβ, гиперфосфорилированием тау-белка, вызывает митохондриальную дисфункцию, способствует аккумуляции металлов. Кроме того, согласно гипотезе митохондриального каскада, митохондриаль-

ная дисфункция при спорадической форме БА может рассматриваться как наиболее раннее и основное событие в развитии данного нейродегенеративного процесса. Хроническая гипоперфузия сосудов мозга может являться центральным инициирующим фактором дисфункции митохондрий, увеличивая производство АФК, что в конечном итоге приводит к снижению когнитивных функций и развитию БА. Но и сама БА также приводит к изменению морфологии сосудистой стенки, что вносит еще больший вклад в гипоперфузию. Интересно, что в качестве альтернативы антиоксидатной терапии, учитывая, что потеря митохондриальной структурной и функциональной целостности, вероятно, связана с нарушением энергетического метаболизма и повышенным окислительным стрессом при БА или предшествует ей, восстановление пула функционирующих митохондрий, а также воздействие на механизмы, приводящие к митохондриальной дисфункции, тоже имеют большие перспективы для терапевтического воздействия [71]. Согласно последним данным, окисленные формы микроРНК можно рассматривать в качестве важного звена в патогенезе БА; на сегодняшний день ведутся исследования, призванные выявить прогностические и диагностические маркеры среди окисленных микроРНК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shi X, Ohta Y, Liu X, et al. Chronic Cerebral Hypoperfusion Activates the Coagulation and Complement Cascades in Alzheimer's Disease Mice. *Neuroscience*. 2019;416:126–36. doi: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2019.07.050
- 2019 ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES Includes a Special Report on Alzheimer's Detection in the Primary Care Setting: Connecting Patients and Physicians. Available from: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
- DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019 Aug 2;14(1):32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
- Collin F, Cheignon C, Hureau C. Oxidative stress as a biomarker for Alzheimer's disease. *Biomark Med*. 2018 Mar;12(3):201–3. doi: 10.2217/bmm-2017-0456. Epub 2018 Feb 13.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59. doi: 10.1007/BF00308809
- Van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid-β-independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Jan;21(1):21–35. doi: 10.1038/s41583-019-0240-3. Epub 2019 Nov 28.
- Cruchaga C, Haller G, Chakraverty S, et al; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Consortium. Rare variants in APP, PSEN1 and PSEN2 increase risk for AD in late-onset Alzheimer's disease families. *PLoS One*. 2012;7(2):e31039. doi: 10.1371/journal.pone.0031039. Epub 2012 Feb 1.
- Wolfe MS. When loss is gain: reduced presenilin proteolytic function leads to increased Abeta42/Abeta40. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease. *EMBO Reports*. 2007;8(2):136–40. doi: 10.1038/SJ.EMBOR.7400896
- Thies W, Bleiler L. Alzheimer's Association. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2011 Mar;7(2):208–44. doi: 10.1016/j.jalz.2011.02.004
- Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, et al. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1077–83. doi: 10.3233/JAD-180141
- Abyadeh M, Djafarian K, Heydarinejad F, et al. Association between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Alzheimer's Disease in an Iranian Population: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1077–83. doi: 10.3233/JAD-180141
- Vetrivel KS, Thinakaran G. Amyloidogenic processing of beta-amyloid precursor protein in intracellular compartments. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S69–73. doi: 10.1212/01.wnl.0000192107.17175.39
- Hooli BV, Mohapatra G, Mattheisen M, et al. Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. *Neurology*. 2012;78(16):1250–7. doi: 10.1212/WNL.0B013E3182515972
- Uddin MS, Kabir MT. Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Molecular Hallmarks of Underlying Vulnerability. In: Ashraf G, Alexiou A, editors. *Biological, Diagnostic and Therapeutic Advances in Alzheimer's Disease*. Singapore: Springer; 2019. P. 91–115. doi: 10.1007/978-981-13-9636-6_5
- Nunomura A, Perry G. RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease: Focus on microRNAs. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 30;2020:2638130. doi: 10.1155/2020/2638130
- Boutajangout A, Wisniewski T. Tau-based therapeutic approaches for Alzheimer's disease – a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(5):381–5. doi: 10.1159/000358875
- Wippold FJ, Cairns N, Vo K, et al. Neuropathology for the neuroradiologist: plaques and tangles. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):18–22. doi: 10.3174/AJNR.A0781
- Begcevic I, Brinc D, Brown M, et al. Brain-related proteins as potential CSF biomarkers of Alzheimer's disease: A targeted mass spectrometry approach. *J Proteom*. 2018;182:12–20. doi: 10.1016/J.JPROT.2018.04.027
- Misrani A, Tabassum S, Yang L. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021 Feb 18;13:617588. doi: 10.3389/fnagi.2021.617588. eCollection 2021.
- Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2021;107:86–95. doi: 10.1016/J.NEUROBIOAGING.2021.07.014

21. Bello-Medina PC, Gonzalez-Franco DA, Vargas-Rodriguez I, Diaz-Cintra S. Oxidative stress, the immune response, synaptic plasticity, and cognition in transgenic models of Alzheimer disease. *Neurologia (Barcelona)*. 2021. doi: 10.1016/J.NRENG.2019.06.008
22. Martins RN, Villemagne V, Sohrabi HR, et al. Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies—Gains from AIBL and DIAN Cohort Studies. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;62(3):965-92. doi: 10.3233/JAD-171145
23. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, et al. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(7):592-607. doi: 10.1016/J.TIPS.2017.04.005
24. Gella A, Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhes Migrat*. 2009;3(1):88-93. doi: 10.4161/CAM.3.1.7402
25. Croteau E, Castellano CA, Fortier M, et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exper Gerontol*. 2018;107:18-26. doi: 10.1016/J.EXGER.2017.07.004
26. Gordon BA, Blazey TM, Su Y, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):241-50. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30028-0
27. Torres LL, Quaglio NB, De Souza GT, et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):59-68. doi: 10.3233/JAD-2011-110284
28. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:316523. doi: 10.1155/2013/316523. Epub 2013 Jul 25.
29. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(3):148-60. doi: 10.1038/S41583-019-0132-6
30. Perrotte M, Le Page A, Fournet M, et al. Blood-based redox-signature and their association to the cognitive scores in MCI and Alzheimer's disease patients. *Free Rad Biol Med*. 2019;130:499-511. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.10.452
31. Skoumalova A, Hort J. Blood markers of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2012;16(10):2291-300. doi: 10.1111/J.1582-4934.2012.01585.X
32. Jadoon S, Malik A. A Comprehensive Review Article on Isoprostanes as Biological Markers. *Biochem Pharmacol*. 2018;7(2):1-8. doi: 10.4172/2167-0501.1000246
33. Ahmed N, Ahmed U, Thornalley PJ, et al. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. *J Neurochem*. 2005;92(2):255-63. doi: 10.1111/J.1471-4159.2004.02864.X
34. Butterfield DA, Reed TT, Perluigi M, et al. Elevated levels of 3-nitrotyrosine in brain from subjects with amnesic mild cognitive impairment: implications for the role of nitration in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2007;1148:243-8. doi: 10.1016/J.BRAINRES.2007.02.084
35. Santos RX, Correia SC, Zhu X, et al. Mitochondrial DNA oxidative damage and repair in aging and Alzheimer's disease. *Antioxidant Redox Sign*. 2013;18(18):2444-57. doi: 10.1089/ARS.2012.5039
36. Federico A, Cardaioli E, Da Pozzo P, et al. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):254-62. doi: 10.1016/J.JNS.2012.05.030
37. Zhao Y, Jaber V, Alexandrov PN, et al. microRNA-Based Biomarkers in Alzheimer's Disease (AD). *Front Neurosci*. 2020;14:585432. doi: 10.3389/FNINS.2020.585432
38. Angelucci F, Cechova K, Valis M, et al. MicroRNAs in Alzheimer's disease: Diagnostic markers or therapeutic agents? *Front Pharmacol*. 2019;10(Jun):665. doi: 10.3389/FPHAR.2019.00665/BIBTEX
39. Uddin MS, Kabir MT, Jeandet P, et al. Novel Anti-Alzheimer's Therapeutic Molecules Targeting Amyloid Precursor Protein Processing. *Oxid Med Cell Long*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/7039138
40. Swerdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403-16. doi: 10.3233/JAD-170585
41. Swerdlow RH, Khan SM. A 'mitochondrial cascade hypothesis' for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypot*. 2004;63(1):8-20. doi: 10.1016/J.MEHY.2003.12.045
42. Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(8):1219-31. doi: 10.1016/J.BBADIS.2013.09.010
43. Cenini G, Voos W. Mitochondria as potential targets in Alzheimer disease therapy: An update. *Front Pharmacol*. 2019;10(Jul):902. doi: 10.3389/FPHAR.2019.00902/BIBTEX
44. Anantharaman M, Tangpong J, Keller JN, et al. Beta-amyloid mediated nitration of manganese superoxide dismutase: implication for oxidative stress in a APPNLH/NLH X PS-1P264L/P264L double knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2006;168(5):1608-18. doi: 10.2353/AJPATH.2006.051223
45. Hansson Petersen CA, Alikhani N, Behbahani H, et al. The amyloid beta-peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 2;105(35):13145-50. doi: 10.1073/pnas.0806192105. Epub 2008 Aug 29.
46. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2001;21(9):3017-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-09-03017.2001
47. Wang X, Su B, Fujioka H, Zhu X. Dynamin-like protein 1 reduction underlies mitochondrial morphology and distribution abnormalities in fibroblasts from sporadic Alzheimer's disease patients. *Am J Pathol*. 2008;173(2):470-82. doi: 10.2353/AJPATH.2008.071208
48. Wu Z, Zhang J, Zhao B. Superoxide anion regulates the mitochondrial free Ca²⁺ through uncoupling proteins. *Antioxidant Redox Sign*. 2009;11(8):1805-18. doi: 10.1089/ARS.2009.2427
49. Soltys DT, Pereira CPM, Rowies FT, et al. Lower mitochondrial DNA content but not increased mutagenesis associates with decreased base excision repair activity in brains of AD subjects. *Neurobiol Aging*. 2019;73:161-70. doi: 10.1016/J.NEUROBIOAGING.2018.09.015
50. Kumar A, Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Front Pharmacol*. 2015 Sep 24;6:206. doi: 10.3389/FPHAR.2015.00206
51. Ayton S, Lei P, Bush AI. Biomarkers and their therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2015 Jan;12(1):109-20. doi: 10.1007/s13311-014-0312-z
52. Greenough MA, Camakaris J, Bush AI. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2013;62(5):540-55. doi: 10.1016/J.NEUINT.2012.08.014
53. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem*. 2010;345(1-2):91-104. doi: 10.1007/S11010-010-0563-X
54. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(4):879-95. doi: 10.3233/JAD-2009-1010
55. Yoshiike Y, Tanemura K, Murayama O, et al. New insights on how metals disrupt amyloid beta-aggregation and their effects on amyloid-beta cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2001;276(34):32293-9. doi: 10.1074/JBC.M010706200
56. Mo ZY, Zhu YZ, Zhu HL, et al. Low micromolar zinc accelerates the fibrillization of human tau via bridging of Cys-291 and Cys-322. *J Biol Chem*. 2009;284(50):34648-57. doi: 10.1074/JBC.M109.058883
57. Elipenahli C, Stack C, Jainuddin S, et al. Behavioral improvement after chronic administration of coenzyme Q10 in P301S transgenic mice. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(1):173-82. doi: 10.3233/JAD-2011-111190

58. Schulz E, Wenzel P, Münzel T, Daiber A. Mitochondrial redox signaling: Interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jan 10;20(2):308-24. doi: 10.1089/ars.2012.4609. Epub 2012 Jul 13.
59. Moreira PI, Nunomura A, Nakamura M, et al. Nucleic acid oxidation in Alzheimer disease. *Free Radical Biol Med*. 2008;44(8):1493-505. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2008.01.002
60. Ishii T, Hayakawa H, Igawa T, et al. Specific binding of PCBPI to heavily oxidized RNA to induce cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jun 26;115(26):6715-20. doi: 10.1073/pnas.1806912115. Epub 2018 Jun 11.
61. Tanaka M, Jaruga P, Kяpfer PA, et al. RNA oxidation catalyzed by cytochrome c leads to its depurination and cross-linking, which may facilitate cytochrome c release from mitochondria. *Free Radical Biol Med*. 2012;53(4):854-62. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2012.05.044
62. Park JH, Hong JH, Lee SW, et al. The effect of chronic cerebral hypoperfusion on the pathology of Alzheimer's disease: A positron emission tomography study in rats. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-9. doi: 10.1038/s41598-019-50681-4
63. Austin BP, Nair VA, Meier TB, et al. Effects of Hypoperfusion in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(Suppl 3):123. doi: 10.3233/JAD-2011-0010
64. Solis E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The Link Between Amyloid- β and Neurovascular Dysfunction. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1179. doi: 10.3233/JAD-200473
65. Shang J, Yamashita T, Tian F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion alters amyloid- β transport related proteins in the cortical blood vessels of Alzheimer's disease model mouse. *Brain Res*. 2019 Nov 15;1723:146379. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146379. Epub 2019 Aug 12.
66. Takahashi M, Oda Y, Sato K, Shirayama Y. Vascular risk factors and the relationships between cognitive impairment and hypoperfusion in late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2018 Dec;30(6):350-8. doi: 10.1017/neu.2018.17. Epub 2018 Aug 22.
67. Govaerts K, Lechat B, Struys T, et al. Longitudinal assessment of cerebral perfusion and vascular response to hypoventilation in a bigenic mouse model of Alzheimer's disease with amyloid and tau pathology. *NMR Biomed*. 2019 Feb;32(2):e4037. doi: 10.1002/nbm.4037. Epub 2018 Nov 29.
68. Wang B, Han S. Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Attenuates Deficits in Synaptic Plasticity and Brain Functions Following Traumatic Brain Injury. *Cerebellum*. 2018 Aug;17(4):477-84. doi: 10.1007/s12311-018-0934-5
69. Miners JS, Schulz I, Love S. Differing associations between A β accumulation, hypoperfusion, blood-brain barrier dysfunction and loss of PDGFRB pericyte marker in the precuneus and parietal white matter in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Jan;38(1):103-15. doi: 10.1177/0271678X17690761. Epub 2017 Feb 2.
70. Herrera MI, Udovin LD, Toro-Urrego N, et al. Neuroprotection Targeting Protein Misfolding on Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Context of Metabolic Syndrome. *Front Neurosci*. 2018 May 31;12:339. doi: 10.3389/fnins.2018.00339
71. Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*. 2020 May 29;15(1):30. doi: 10.1186/s13024-020-00376-6

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.02.2022/13.06.2022/18.06.2022

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.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Ризаева Н.А. <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Бульгин К.В. <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>

Анохина В.М. <https://orcid.org/0000-0002-0401-3023>

Болотская А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>

Клинические особенности психических нарушений в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Тювина Н.А., Высокова В.О., Ефремова Е.Н., Лавриненко О.В.

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

Несмотря на прогресс в разработке методов лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19, еще недостаточно данных о влиянии глобальной пандемии на психическое здоровье людей, в частности о характере психических расстройств, возникающих в результате как воздействия SARS-CoV-2 на центральную нервную систему, так и влияния стрессогенных факторов, связанных с пандемией, на психическое состояние, что указывает на актуальность проблемы и необходимость проведения дальнейших исследований. В статье представлены данные о психических расстройствах, возникающих впервые в жизни под воздействием ограничительных мер, карантина и других обусловленных эпидемией факторов, в общей популяции. Также показана специфика влияния этих факторов на лиц с диагностированными психическими заболеваниями. Проанализированы работы, в которых приведены результаты исследований психических нарушений у пациентов в остром периоде инфекции и после выздоровления. Рассматриваются возможные последствия COVID-19 для психического здоровья людей.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; психические расстройства; клинические особенности психических расстройств.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Высокова ВО, Ефремова ЕН, Лавриненко ОВ. Клинические особенности психических нарушений в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-75-81

Clinical features of mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection

Tyuvina N.A., Vysokova V.O., Efremova E.N., Lavrinenko O.V.

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

Despite progress in the development of treatments and prevention for the new coronavirus infection COVID-19, there is still insufficient data on the impact of the global pandemic on people's mental health, in particular on the nature of mental disorders resulting from both the impact of SARS-CoV-2 on the central nervous system, and the impact of stress factors associated with the pandemic on the mental state, which indicates the relevance of the problem and the need for further research. The article presents data on mental disorders that occur for the first time in life under the influence of restrictive measures, quarantine and other factors caused by the epidemic in the general population. The specificity of the influence of these factors on persons diagnosed with mental illness is also shown. The papers that present the results of studies of mental disorders in patients in the acute period of infection and after recovery are analyzed. The possible consequences of COVID-19 for the mental health of people are considered.

Keywords: new coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; mental disorders; clinical features of mental disorders.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Vysokova VO, Efremova EN, Lavrinenko OV. Clinical features of mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-75-81

Пандемия новой коронавирусной инфекции продолжается уже два года. Вирус мутирует, появляются новые штаммы, что приводит к рецидивам эпидемии и колебаниям показателей заболеваемости и смертности. Несмотря на появление вакцин, увеличение мощностей стационаров и подготовку системы здравоохранения к новым волнам заболевания, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 остается одной из главных причин временной утраты трудоспособности и ухудшения соматического здоровья населения. Кроме того, инфекция наносит существенный вред психи-

ческому состоянию людей [1]. Социальное и экономическое влияние COVID-19 больше, чем предыдущих глобальных пандемий, что не может не сказываться на психическом благополучии населения [2]. При этом нельзя не отметить неблагоприятное влияние самой инфекции на центральную нервную систему и, как следствие, на психическое состояние [3].

За два года опубликовано большое количество исследований, посвященных проблеме психических нарушений в период пандемии. Однако в начале эпидемии в связи

с недостаточными данными об опасности новой коронавирусной инфекции, а также ограничительными мерами исследования проводились преимущественно дистанционно с помощью опросников для выявления распространенности и различных симптомов психических нарушений [4].

Уже на первом этапе в среднем у 20–30% обследуемых выявлялись тревожные и депрессивные расстройства [5–7]. В одном из первых онлайн-исследований, проводившемся на 1593 респондентах старше 18 лет, использовалась Шкала самооценки тревожности (Self-rating Anxiety Scale, SAS) и Шкала самооценки депрессии (Self-Rating Depression Scale, SDS). В этом исследовании симптомы тревоги и депрессии встречались у 8,3 и 14,6% опрошенных соответственно. Более того, симптомы тревоги и депрессии намного чаще встречались среди лиц, у которых кто-то из близких был помещен на карантин, по сравнению с остальными респондентами [5]. Аналогичное исследование оценивало симптомы депрессии и тревоги среди 8079 студентов с использованием Опросника здоровья пациента (Patient Health Questionnaire 9, PHQ-9) и Опросника генерализованного тревожного расстройства (GTR; Generalized Anxiety Disorder 7, GAD-7). Было показано, что распространенность симптомов депрессии, тревоги и их сочетания составила 43,7; 37,4 и 31,3% соответственно [8].

В Германии было проведено кросс-секционное исследование, в ходе которого были собраны данные онлайн-анкетирования по 15 704 жителям Германии в возрасте 18 лет и старше. Оценивались симптомы ГТР: беспричинная тревога, постоянное беспокойство, эмоциональное напряжение, раздражительность, страх, ночные пробуждения. Большая часть исследуемых указывали на незначительное проявление данных симптомов, лишь 16% соответствовали критериям ГТР. О выраженных симптомах чаще сообщали женщины и молодые люди. [7]. В отличие от немецких исследователей, ученые из Китая отмечают более значительный рост частоты ГТР, сопровождающегося также нарушениями сна и колебаниями настроения. Более трети исследуемых указывали на выраженные симптомы тревожных расстройств, включая страх заражения, постоянную потребность в информации о пандемии, невозможность отвлечься от мыслей о возможных последствиях заболевания, частые ночные пробуждения, трудности при засыпании и колебания настроения [9].

По мере развития пандемии, помимо дистанционных опросов, стали проводить более тщательные клинические исследования различных контингентов, включая находящихся в изоляции, на стационарном и амбулаторном лечении от коронавирусной инфекции, медицинских работников.

Психические расстройства, связанные с пандемией новой коронавирусной инфекции

Многие исследователи отмечают, что к факторам, влияющим на психическое состояние населения, относится существенное изменение привычного образа жизни — беспрецедентные ограничительные меры, такие как самоизоляция, карантин, закрытие границ и ограничение мобильности граждан в условиях пандемии [10]. В качестве причин

нарушений выступают как сами по себе изоляция и ограничительные меры, так и социально-экономические изменения в обществе [11]. Большую роль в формировании психических нарушений играют информационный фон, широкое освещение ситуации в СМИ, постоянное обновление информации о заражениях и смертности, отсутствие информации о реальной опасности, рисках и последствиях новой инфекции, а также большое количество недостоверных источников информации, усугубляющих психическое состояние [12]. Также из-за повышенной нагрузки на систему здравоохранения психиатрическая помощь не всегда оказывается вовремя и в той степени, которая необходима обращающимся [13].

При обследовании людей, находящихся на карантине, как правило, выявляются высокие показатели распространенности психических расстройств. Были описаны такие психопатологические симптомы, как сниженное настроение, раздражительность, бессонница, симптомы посттравматического стресса (оценка по пересмотренной Шкале влияния событий; Weiss and Marmar's Impact of Event Scale — Revised, IES-R), гнев и астения. Особенно распространены сниженное настроение (73%) и раздражительность (57%) [10].

При дифференцированной оценке факторов, влияющих на развитие депрессивных расстройств в период пандемии, установлено, что более молодые пациенты связывают депрессивные симптомы с отсутствием свободы передвижений и переходом на дистанционное обучение или работу [8], в то время как у пожилых людей отмечается депрессия, вызванная снижением уровня активности, качества сна и когнитивных функций [14]. Для одиноких людей характерен более высокий риск развития депрессивных расстройств во время пандемии COVID-19 [15].

Исследование пациентов, впервые обратившихся за помощью к психиатру во время первой и второй волны пандемии, также подтверждает появление психических расстройств, обусловленных эпидемической ситуацией. Всего было обследовано 1029 и 764 человека соответственно. Во время первой волны у четверти лиц наблюдались впервые возникшие симптомы психогенной депрессии: присутствие связи возникшего состояния с карантином, снижение настроения, постоянная тревога за будущее, страх повторения психотравмирующей ситуации. Во время второй волны количество людей, страдающих подобными нарушениями, и выраженность этих нарушений снизились. Авторы также отмечают в качестве основных предикторов депрессии женский пол, наличие хронических соматических заболеваний и экономические проблемы, возникшие вследствие пандемии [16].

Отечественные исследователи также подтверждают наличие связи между пандемией и ростом распространенности тревожно-депрессивных состояний. Так, описаны клинические случаи: реактивной депрессии, сопровождающейся страхом заражения и ипохондрическими переживаниями; большого депрессивного эпизода, возникшего в рамках рекуррентного депрессивного расстройства у пациентки на фоне пандемии; дистимии, обострившейся на фоне изоляции и существенных финансовых потерь, связанных с ограничительными мерами [17].

Многие ученые отмечают возникновение симптомов обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) на фоне

пандемии. Канадское исследование подтверждает связь с пандемией обострений ОКР. В ходе обследования более 6 тыс. человек в разных городах были обнаружены следующие симптомы ОКР, которые начались во время пандемии COVID-19: у 60,3% респондентов — навязчивые мысли, связанные с загрязнением, инфицированием микробами или вирусами, у 53,8% — навязчивое многократное мытье рук с последующей обработкой специальными дезинфицирующими средствами [18].

При обследовании 2182 работников сферы здравоохранения, среди которых было 927 медицинских работников и 1255 сотрудников, не связанных непосредственно с медициной, установлено, что распространенность впервые выявленных симптомов ОКР у медицинских работников была выше, чем у остальных (5,5% против 2,2%). Кроме того, были выявлены возможные факторы риска развития симптомов ОКР у медицинских работников: проживание в сельской местности, риск контакта с больными COVID-19 в стационарах и имеющиеся соматические заболевания. У остальных сотрудников соматические заболевания были единственным фактором риска [19].

Отмечается рост заболеваемости расстройствами пищевого поведения на фоне пандемии [20]. Установлено, что пандемия может вызвать развитие расстройств пищевого поведения у одних и усугубить существующую патологию у других [21]. Множество людей были вынуждены изменить привычный режим дня: больше времени проводили дома, меньше двигались, чаще заказывали еду на дом, следствием чего стало переизбыток или, напротив, ограничение питания, если масса тела менялась на фоне новых условий. Находит подтверждение и влияние роста активности в социальных сетях на формирование искаженного образа тела, что также приводит к ограничениям в питании. В отношении людей с ранее диагностированными расстройствами пищевого поведения можно отметить, что нарушение привычной терапии, сложность контроля за питанием и массой тела дистанционно, общая тревога и снижение настроения также приводят к ухудшению течения заболевания [22].

Таким образом, принятая на государственных уровнях политика ограничений повлекла за собой рост симптомов депрессии, тревоги и других психических нарушений среди населения. Из этого следует, что при разработке методов сдерживания распространения инфекции, особенно таких, как социальная изоляция и карантин, нужно следовать им не только в эпидемиологическом контексте, но и с учетом психического здоровья населения [23].

Влияние пандемии на лиц с диагностированными психическими заболеваниями

Пандемия оказала определенное влияние и на психически больных. Был проведен целый ряд исследований пациентов, обращающихся за помощью в связи с обострением уже диагностированного психического заболевания [24–27]. В некоторых исследованиях высказывается предположение, что люди с ранее выявленными психическими заболеваниями имеют склонность к ухудшению состояния в период стихийных бедствий и вспышек инфекционных заболеваний [27, 28], что указывает на необходимость

дополнительной поддержки этой группы населения в период пандемии и ввода определенных ограничительных мер [10].

Тем не менее данные о влиянии коронавирусной инфекции на течение психических заболеваний противоречивы. С одной стороны, сообщалось, что на фоне пандемии значительно усиливаются симптомы различных психических расстройств [29–33]. Лица, уже страдающие психическими заболеваниями, сталкиваются с дополнительными проблемами, которые могут повлиять на их ментальное здоровье: ограниченные ресурсы для медицинского и психотерапевтического лечения, низкая их доступность в условиях пандемии [34, 35]. Кроме того, усиление социальной изоляции и появление новых источников стресса может привести к утяжелению психопатологических симптомов и даже к обострению болезни [36–38].

Онлайн-опрос 115 человек с тяжелыми психическими заболеваниями (расстройства шизофренического спектра, большое депрессивное расстройство с психотическими симптомами и без психотических признаков) в сравнении с контрольной группой без психических расстройств, состоящей из 481 респондента, продемонстрировал, что показатели выраженности психических расстройств были значительно выше у лиц с большим депрессивным расстройством по сравнению с двумя другими группами. Женщины, молодые люди и лица с ранее существовавшими психическими заболеваниями демонстрируют особенно высокий уровень стресса и тревоги, связанных с пандемией. Ученые предполагают, что пациенты с расстройствами шизофренического спектра в большей степени сфокусированы на внутренних болезненных переживаниях и поэтому могут быть менее восприимчивыми к неблагоприятным ситуационным или поведенческим изменениям, вызванным пандемией [39].

В исследовании 101 пациента с аффективными расстройствами большинство пациентов сообщали об апатии из-за ограничений; половина обследуемых высказывали опасения по поводу заражения; в равной степени в выборке встречались беспокойство о финансовых проблемах, тревожные симптомы, снижение настроения; треть пациентов сообщали о появлении различных физических ощущений, приносящих дискомфорт, повышенной настороженности и бессоннице [40].

В США и Канаде провели исследование пациентов с диагностированными тревожными ($n=700$) и аффективными ($n=368$) расстройствами по сравнению со случайной выборкой респондентов, никогда не обращавшихся за помощью к психиатру ($n=500$), чтобы выявить влияние пандемии на состояние психически больных. Группа пациентов с тревожными расстройствами показала более высокие общие баллы по шкале стресса, непосредственно связанного с пандемией, и более высокие баллы по шкале страха перед опасностью и заражением, социально-экономическими последствиями, ксенофобией и симптомами травматического стресса, чем другие группы. Группа с аффективными расстройствами имела более высокие баллы по шкалам симптомов травматического стресса и социально-экономических последствий по сравнению с теми, у кого не было текущего психического расстройства. Пациенты с тревожными и аффективными расстройствами с большей вероятностью добровольно изолирова-

лись и чаще сообщали о более сильном беспокойстве, связанном с самоизоляцией, в сравнении с психически здоровыми [41].

В Китае было исследовано 76 пациентов с психическими расстройствами и 109 здоровых людей с использованием шкалы IES-R, Шкалы депрессии, тревоги и стресса (Depression, Anxiety, and Stress Scales-21, DASS-21) и Индекса тяжести бессонницы (Insomnia Severity Index, ISI). Результаты по всем шкалам были выше у пациентов с психическими расстройствами, чем у здоровых людей. Серьезные опасения по поводу своего физического здоровья, гнев и импульсивность, а также интенсивные суицидальные мысли были значительно более выражены у психически больных, чем в контрольной группе. Более трети душевнобольных соответствовали диагностическим критериям посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), около четверти пациентов страдали бессонницей от умеренной до тяжелой степени. Это исследование указывает на серьезность негативного воздействия эпидемии COVID-19 на психически больных при соблюдении строгих карантинных мер [42].

Большой интерес для ученых представляет патоморфоз ОКР в условиях пандемии. Так, при сравнительной оценке выраженности обсессивно-компульсивной симптоматики с помощью психиатрического интервью более чем у трети испытуемых состояние было квалифицировано как тяжелое, отмечались экзacerbация ранее зарегистрированных симптомов, связанных со страхом заражения, появление новых навязчивых идей и компульсий, а также усиление избегающего поведения [43]. В нескольких исследованиях изучалось изменение тяжести ОКР в разные периоды (до и во время пандемии). Так, рассматривались группы пациентов с ОКР в стадии ремиссии и людей, никогда не обращавшихся за психиатрической помощью. В группе ОКР был отмечен более высокий уровень депрессии, страха заражения, нарушений сна, аппетита, а также большая частота суицидальных мыслей по сравнению с контрольной группой. У 44,8% обследуемых выявлялись новые навязчивые идеи и компульсии, но навязчивости, связанные с риском заражения SARS-CoV-2, регистрировались лишь в 9,4% случаев. Обе группы одинаково опасались экономических последствий кризиса и потери социальных контактов. Обращает на себя внимание то, что, несмотря на общее ухудшение симптомов у большинства обследуемых из группы ОКР, только у трети увеличилась тяжесть расстройств по сравнению с их допандемическими показателями по Шкале Йеля–Брауна [44].

В то же время несколько других исследований указывают на отсутствие каких-либо изменений или даже улучшение в состоянии пациентов [45, 46]. Опрос 30 пациентов психиатрических клиник с ОКР, социальными фобиями, агорафобией, ГТР, паническим и смешанным тревожно-депрессивным расстройством показал незначительное либо полное отсутствие ухудшения состояния на фоне пандемии [45].

В Индии опрос 84 пациентов, у которых ранее диагностировали ОКР с преимущественно навязчивыми идеями загрязнения и навязчивым мытьем рук, показал, что только у пяти пациентов (6%) было обострение симптомов на фоне пандемии COVID-19. Большинство пациентов не сообщали об утяжелении симптомов из-за пандемии [46].

При исследовании пациентов с тяжелыми формами депрессии и ОКР было выявлено некоторое улучшение состояния: баллы по шкалам депрессии и тревоги, заполняемым больными до и во время пандемии, уменьшились. Интересно, что ослабление симптомов было тем больше, чем тяжелее течение заболевания [37].

Данные наблюдения могут иметь несколько возможных объяснений: при наличии ограничительных мер люди с тяжелыми психическими расстройствами могут испытывать некоторое расслабление, поскольку их мир и привычки становятся более синхронизированными с обществом, находящимся на карантине [10]; пребывание дома может помочь им выстроить структурированный и фиксированный распорядок дня, который является предпочтительным, обеспечивающим чувство безопасности [47].

Психические расстройства в остром периоде коронавирусной инфекции и отдаленные последствия COVID-19

Психические расстройства часто наблюдаются у больных коронавирусной инфекцией как в остром периоде заболевания, так и после выздоровления [48].

По данным А. Varatharaj и соавт. [49], при обследовании 125 госпитализированных больных у 23 (18,4%) диагностированы психические расстройства, среди них у десяти пациентов были впервые выявлены психотические расстройства, у шести был нейрокогнитивный (подобный деменции) синдром, у четырех отмечались аффективные расстройства. Также сообщается о пациенте с кататоническим ступором и об эпизоде мании.

Несмотря на внушительное количество гипотез о причинах возникновения психотических расстройств, наиболее обоснованна роль гипоксии. Предполагаемыми отягчающими факторами, приводящими к данному состоянию, являются тяжелое течение пневмонии, пожилой возраст пациентов и длительная искусственная вентиляция легких [50].

J.P. Rogers и соавт. [51] представили метаанализ имеющихся на данный период исследований о влиянии инфекции на психическое состояние, а также сопоставили эти данные с исследованиями о SARS и MERS. Было изучено 72 исследования, в которых были представлены данные как об острых, так и о постинфекционных психиатрических и нейропсихиатрических последствиях коронавирусной инфекции. По полученным данным, через 1 год от начала пандемии общая распространенность клинически значимых депрессивных, тревожных и посттравматических симптомов выросла в среднем на 20%. У большинства пациентов с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом — ключевым признаком тяжелого течения COVID-19 — через год наблюдаются нарушения памяти, концентрации внимания и скорости умственной обработки информации. Ни одно из исследований, включенных в этот обзор, не завершило систематическую нейропсихологическую оценку, за исключением одного сообщения о тяжелых случаях SARS-CoV-2, указывающего на развитие судорожного синдрома у трети пациентов. Острый респираторный дистресс-синдром и длительная искусственная вентиляция легких, усиливая гипоксию, ухудшают общее состояние больных в значительной сте-

пени. Авторы подчеркивают, что признаки, указывающие на делирий, часто встречаются на острой стадии как SARS и MERS, так и COVID-19; есть данные о депрессии, тревоге, утомляемости и ПТСР на постинфекционной стадии предыдущих эпидемий, но пока мало данных о COVID-19.

В Италии из 402 перенесших коронавирусную инфекцию через 1 мес после госпитализации более половины описывали симптомы ПТСР, депрессии, тревоги, бессонницы или ОКР, а у трети пациентов выявлялись клинически значимые нарушения [52]. В другом исследовании тревога, сниженное настроение и нарушения сна присутствовали у четверти пациентов через 6 мес наблюдения [53].

Масштабный анализ данных (n = 62 354), полученный из организаций здравоохранения в США, показал, что у пациентов без предшествующего психиатрического анамнеза после перенесенного COVID-19 отмечался рост заболеваемости психическими расстройствами по сравнению с другими соматическими заболеваниями, чаще всего выявлялись тревожные расстройства, бессонница и когнитивные нарушения [54].

В исследовании с участием 200 пациентов, перенесших COVID-19, были получены данные по шкалам самооценки ангедонии (Self-Assessment Anhedonia Scale, SAAS) и самооценки астении (Fatigue Assessment Scale, FAS). Выявлены высокие баллы по обоим шкалам, при этом показатели были меньше у тех пациентов, у ко-

торых прошло больше времени с момента отрицательного теста на COVID-19 [55].

Таким образом, в настоящее время есть все основания полагать, что новая коронавирусная инфекция оказывает существенное вредоносное влияние на нейропсихические функции как в остром периоде заболевания, так и после выздоровления.

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о том, что психические расстройства в период пандемии возникают как вследствие вынужденного изменения образа жизни, так и в результате непосредственного влияния вируса на организм в целом и головной мозг в частности. Вызванные различными факторами психические расстройства носят полиморфный характер. Кроме того, пандемия повлияла и на течение уже диагностированных психических заболеваний. Однако существующие данные о течении психических расстройств во время пандемии противоречивы и практически нет исследований, посвященных непосредственному влиянию COVID-19 на клиническую картину психических заболеваний. Актуальность проблемы не ослабевает в условиях продолжающейся пандемии, поэтому важно продолжать исследования психических расстройств для разработки рекомендаций по их своевременной профилактике и предотвращению ухудшения психического состояния у психически больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62_354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):130-40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4. Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan;8(1):e1.
2. Czeisler ME, Howard ME, Rajaratnam SMW. Mental Health During the COVID-19 Pandemic: Challenges, Populations at Risk, Implications, and Opportunities. *Am J Health Promot*. 2021;35(2):301-11. doi: 10.1177/0890117120983982b
3. Петрова НН, Пашковский ВЭ, Сивашова МС и др. Влияние психических расстройств на исход COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):40-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47 [Petrova NN, Pashkovskiy VE, Sivashova MS, et al. Impact of mental disorders on COVID-19 outcome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):40-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47 (In Russ.)].
4. Guo Q, Zheng Y, Shi J, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:17-27. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.038. Epub 2020 May 19.
5. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*. 2020 Apr 26;26:e924609. doi: 10.12659/MSM.924609
6. Rodriguez-Munoz A, Antino M, Ruiz-Zorrilla P, Sanz-Vergel A. Los Efectos Psicologicos de la Cuarentena por el COVID-19: Un estudio Longitudinal [Proyecto de Investigacion en Ejecucion]. Madrid: Universidad Complutense; 2020.
7. Bäuerle A, Teufel M, Musche V, et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health (Oxf)*. 2020;42(4):672-8. doi: 10.1093/pubmed/fdaa106
8. Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. 2020;87:40-8. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.028
9. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020 Jun;288:112954. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112954. Epub 2020 Apr 12. Erratum in: *Psychiatry Res*. 2021 May;299:113803.
10. Brooks SK, Webster RK, Smith LE. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26.
11. Reynolds DL, Garay JR, Deamond SL, et al. Understanding, compliance and psychological impact of the SARS quarantine experience. *Epidemiol Infect*. 2008 Jul;136(7):997-1007. doi: 10.1017/S0950268807009156. Epub 2007 Jul 30.
12. Кочетова ЮА, Климакова МВ. Исследования психического состояния людей в условиях пандемии COVID-19. *Современная зарубежная психология*. 2021;10(1):48-56. doi: 10.17759/jmfp.2021100105 [Kochetova YuA, Klimakova MV. Psychological State Researches in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya = Journal of Modern Foreign Psychology*. 2021;10(1):48-56. doi: 10.17759/jmfp.2021100105 (In Russ.)].
13. Cosic K, Popovic S, Sarlija M, Kesedzic I. Impact of Human Disasters and COVID-19 Pandemic on Mental Health: Potential of Digital Psychiatry. *Psychiatr Danub*. 2020 Spring;32(1):25-31. doi: 10.24869/psyd.2020.25
14. De Pue S, Gillebert C, Dierckx E, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on wellbeing and cognitive functioning of older adults. *Sci Rep*. 2021;11:4636. doi: 10.1038/s41598-021-84127-7

15. Soto-Anari M, Ramos-Henderson MA, Camargo L, et al. The impact of SARS-CoV-2 on emotional state among older adults in Latin America. *Int Psychogeriatr*. 2021;33:193-4. doi: 10.1017/S1041610221000090
16. Hamama-Raz Y, Goodwin R, Leshem E, Ben-Ezra M. The toll of a second lockdown: A longitudinal study. *J Affect Disord*. 2021;294:60-2. doi: 10.1016/j.jad.2021.06.080
17. Дороженко ИЮ. Депрессии в период пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):81-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-81-86 [Dorozhenok IYu. Depression during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):81-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-81-86 (In Russ.)].
18. Abba-Aji A, Li D, Hrabok M, et al. COVID-19 Pandemic and Mental Health: Prevalence and Correlates of New-Onset Obsessive-Compulsive Symptoms in a Canadian Province. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 24;17(19):6986. doi: 10.3390/ijerph17196986
19. Zhang WR, Wang K, Yin L, et al. Mental health and psychosocial problems of medical health workers during the COVID-19 epidemic in China. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):242-50. doi: 10.1159/000507639. Epub 2020 Apr 9.
20. Shah M, Sachdeva M, Johnston H. Eating disorders in the age of COVID-19. *Psychiatry Res*. 2020 Aug;290:113122. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113122. Epub 2020 May 29.
21. Rodgers RF, Lombardo C, Cerolini S, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *Int J Eat Disord*. 2020;53:1166-70. doi: 10.1002/eat.23318
22. Fernandez-Aranda F, Casas M, Claes L, et al. COVID-19 and implications for eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2020;28:239-45. doi: 10.1002/erv.2738
23. Lee JH, Lee H, Kim JE, et al. Analysis of personal and national factors that influence depression in individuals during the COVID-19 pandemic: A web-based cross-sectional survey. *Glob Health*. 2021;17:1-12. doi: 10.1186/s12992-020-00650-8
24. Schmidt SJ, Barblan LP, Lory I, Landolt MA. Age-related effects of the COVID-19 pandemic on mental health of children and adolescents. *Eur J Psychotraumatol*. 2021;12:1901407. doi: 10.1080/2008198.2021.1901407
25. Меркин АГ, Акинфиева СС, Мартышев-Поклад АВ и др. Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112 [Merkin AG, Akinfieva SS, Martyshev-Poklad AV, et al. Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112 (In Russ.)].
26. Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 [Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (In Russ.)].
27. Kinner SA, Young JT, Snow K, et al. Prisons and custodial settings are part of a comprehensive response to COVID-19. *Lancet Public Health*. 2020 Apr;5(4):e188-e189. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30058-X. Epub 2020 Mar 17.
28. Tsai J, Wilson M. COVID-19: a potential public health problem for homeless populations. *Lancet Public Health*. 2020 Apr;5(4):e186-e187. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30053-0. Epub 2020 Mar 11.
29. Skoda EM, Bäuerle A, Schweda A, et al. Severely increased generalized anxiety, but not COVID-19-related fear in individuals with mental illnesses: A population based cross-sectional study in Germany. *Int J Soc Psychiatry*. 2021 Aug;67(5):550-8. doi: 10.1177/0020764020960773. Epub 2020 Oct 10.
30. Colizzi M, Sironi E, Antonini F, et al. Psychosocial and Behavioral Impact of COVID-19 in Autism Spectrum Disorder: An Online Parent Survey. *Brain Sci*. 2020 Jun 3;10(6):341. doi: 10.3390/brainsci10060341
31. Lakeman R, Crighton J. The Impact of Social Distancing on People with Borderline Personality Disorder: The Views of Dialectical Behavioural Therapists. *Issues Ment Health Nurs*. 2021 May;42(5):410-16. doi: 10.1080/01612840.2020.1817208. Epub 2020 Sep 15.
32. El Haj M, Altintas E, Chapelet G, et al. High depression and anxiety in people with Alzheimer's disease living in retirement homes during the covid-19 crisis. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113294. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113294. Epub 2020 Jul 13.
33. Castellini G, Cassioli E, Rossi E, et al. The impact of COVID-19 epidemic on eating disorders: A longitudinal observation of pre vs post psychopathological features in a sample of patients with eating disorders and a group of healthy controls. *Int J Eat Disord*. 2020 Nov;53(11):1855-62. doi: 10.1002/eat.23368. Epub 2020 Aug 28.
34. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the COVID-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):510-12. doi: 10.1056/NEJMp2008017. Epub 2020 Apr 13.
35. Gautam M, Thakrar A, Akinyemi E, Mahr G. Current and Future Challenges in the Delivery of Mental Healthcare during COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(7):865-70. doi: 10.1007/s42399-020-00348-3. Epub 2020 Jun 11.
36. Liebrezn M, Bhugra D, Buadze A, Schleifer R. Caring for persons in detention suffering with mental illness during the COVID-19 outbreak. *Forensic Sci Int Mind Law*. 2020 Nov;1:100013. doi: 10.1016/j.fsml.2020.100013. Epub 2020 Feb 26.
37. Pan KY, Kok AAL, Eikelenboom M, et al. The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: a longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):121-9. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30491-0. Epub 2020 Dec 8.
38. Adalja AA, Toner E, Inglesby TV. Priorities for the US Health Community Responding to COVID-19. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1343-4. doi: 10.1001/jama.2020.3413
39. Hofer A, Kachel T, Plattner B, et al. Mental health in individuals with severe mental disorders during the COVID-19 pandemic: a longitudinal investigation. *NPJ Schizophr*. 2022 Mar 8;8(1):17. doi: 10.1038/s41537-022-00225-z
40. Franchini L, Ragone N, Seghi F, et al. Mental health services for mood disorder outpatients in Milan during COVID-19 outbreak: The experience of the health care providers at San Raffaele hospital. *Psychiatry Res*. 2020 Oct;292:113317. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113317. Epub 2020 Jul 21.
41. Asmundson GJG, Paluszek MM, Landry CA, et al. Do pre-existing anxiety-related and mood disorders differentially impact COVID-19 stress responses and coping? *J Anxiety Disord*. 2020 Aug;74:102271. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102271. Epub 2020 Jul 7.
42. Hao F, Tan W, Jiang L, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:100-6. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.069. Epub 2020 Apr 27.
43. Benatti B, Albert U, Maina G, et al. What Happened to Patients With Obsessive Compulsive Disorder During the COVID-19 Pandemic? A Multicentre Report From Tertiary Clinics in Northern Italy. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 21;11:720. doi: 10.3389/fpsy.2020.00720
44. Alonso P, Bertolin S, Segalas J, et al. How is COVID-19 affecting patients with obsessive-compulsive disorder? A longitudinal study on the initial phase of the pandemic in a Spanish cohort. *Eur Psychiatry*. 2021 Jun 8;64(1):e45. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2214

45. Plunkett R, Costello S, McGovern M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with pre-existing anxiety disorders attending secondary care. *Ir J Psychol Med.* 2021 Jun;38(2):123-31. doi: 10.1017/ipm.2020.75. Epub 2020 Jun 8.
46. Chakraborty A, Karmakar S. Impact of COVID-19 on Obsessive Compulsive Disorder (OCD). *Iran J Psychiatry.* 2020 Jul;15(3):256-9. doi: 10.18502/ijps.v15i3.3820
47. Peltó-Piri V, Wallsten T, Hylen U, et al. Feeling safe or unsafe in psychiatric inpatient care, a hospital-based qualitative interview study with inpatients in Sweden. *Int J Ment Health Syst.* 2019 Apr 8;13:23. doi: 10.1186/s13033-019-0282-y. eCollection 2019.
48. Postolache TT, Benros ME, Brenner LA. Targetable Biological Mechanisms Implicated in Emergent Psychiatric Conditions Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Psychiatry.* 2020 Jul 31. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795. Online ahead of print.
49. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul 14.
50. Волков АВ, Кинкулькина МА, Иванец НН и др. Когнитивные нарушения у больных COVID-19, получавших терапию респираторной поддержки (обзор литературы). *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко.* 2021;(4):138-47. doi: 10.25742/NRIPH.2021.04.019 [Volkov AV, Kinkul'kina MA, Ivanets NN, et al. Cognitive impairment in covid-19 patients receiving respiratory treatment (review). *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya im. N.A. Semashko.* 2021;(4):138-47. doi: 10.25742/NRIPH.2021.04.019 (In Russ.)].
51. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
52. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
53. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
54. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021 Feb;8(2):130-40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4. Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2021 Jan;8(1):e1.
55. El Sayed S, Shokry D, Gomaa SM. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021;41(1):50-5. doi: 10.1002/npr2.12154

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2022/22.07.2022/28.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

Высокова В.О. <https://orcid.org/0000-0002-4087-1025>

Ефремова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5394-264>

Лавриненко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9194-2965>

Приверженность антидепрессивной терапии: опыт клинической практики на примере агомелатина

Петрова Н.Н.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

В обзорной статье приводятся данные о распространенности и проблемах лечения депрессии, освещаются вопросы приверженности антидепрессивной терапии, исследования безопасности и эффективности агомелатина в реальных клинических условиях. Подробно анализируются результаты проспективного наблюдательного многоцентрового когортного исследования применения агомелатина в клинической практике с учетом влияния лечения на социальное функционирование пациентов. Результаты, полученные в репрезентативной для депрессии выборке, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями, подтверждают долгосрочную эффективность и хорошую переносимость агомелатина в условиях повседневной практики, что является основой приверженности терапии и достижению цели лечения депрессии.

Ключевые слова: депрессия; терапия; приверженность; антидепрессанты; агомелатин.

Контакты: Наталья Николаевна Петрова; petrova_nn@mail.ru

Для ссылки: Петрова Н.Н. Приверженность антидепрессивной терапии: опыт клинической практики на примере агомелатина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-82-86

Adherence to antidepressant therapy: clinical experience on the example of agomelatine

Petrova N.N.

St. Petersburg State University, Saint Petersburg
7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

The review article provides data on the prevalence and treatment problems of depression, highlights the issues of adherence to antidepressant therapy, investigation of the safety and efficacy of agomelatine in real clinical settings. The results of a prospective observational multicenter cohort study of agomelatine in clinical practice are analyzed in detail, taking into account the effect of treatment on the social functioning of patients. The results obtained in a sample representative for depression, including patients with comorbidities, confirm the long-term efficacy and good tolerability of agomelatine in daily practice, which is the basis for adherence to therapy and achievement of the goal of depression treatment.

Keywords: depression; therapy; adherence to treatment; antidepressants; agomelatine.

Contact: Natalia Nikolaevna Petrova; petrova_nn@mail.ru

For reference: Petrova NN. Adherence to antidepressant therapy: clinical experience on the example of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-82-86

На долю тяжелых психических расстройств, в частности депрессии, ассоциированной со значительным снижением качества жизни пациентов и их родственников, приходится 14% глобального бремени болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения, 4,4% мирового населения страдают депрессией [1], при этом многие больные не получают лечения. Результаты Национального исследования США по вопросам употребления наркотиков и здоровья за 2008–2014 гг., включавшего 20 785 взрослых, у которых была диагностирована депрессия за 12 мес до опроса, показали, что 30,6% обследованных не получали необходимой терапии [2]. В рамках исследования психического здоровья Всемирной организации здравоохранения на примере 51 547 респондентов из 21 страны было показано, что 56,7% пациентов, соответствовавших критериям большого депрессивного расстройства, нуждались в лечении. Среди тех, кто получал лечение, только в 41,0% случаев терапия соответствовала имеющимся стандартам. В целом лишь 16,5% всех больных депрессией получали адекватное лечение [3]. Вместе с тем известно, что рано подоб-

ранная правильная доза антидепрессанта и хорошая приверженность терапии связаны с выздоровлением и могут улучшить долгосрочные результаты лечения пациентов с депрессией [4].

Отказ от лечения остается серьезным препятствием для качественного оказания помощи пациентам с депрессией. Плохая приверженность пациентов терапии в значительной степени определяет отсутствие терапевтического ответа, рецидивы заболевания, развитие сопутствующей патологии и рост смертности [5]. Приверженность антидепрессивной терапии имеет две основные составляющие: постоянство, т. е. прием лекарств на протяжении всего курса лечения, и соблюдение медицинских указаний [6]. Необходимость обеспечения приверженности возлагает на клинициста большую нагрузку по формированию терапевтического альянса с пациентом, достижению согласия с ним в выборе терапии, что повышает поведенческую податливость и, возможно, усиливает терапевтический эффект получаемого лекарственного средства.

Метаанализ и систематический обзор 4504 исследований, проведенных среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с тяжелыми психическими расстройствами, показал, что 49% пациентов не придерживались рекомендованного приема психотропных препаратов, а несоблюдение терапии при серьезных депрессивных расстройствах достигало 50% [7]. Исследования, проведенные в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и в психиатрических учреждениях, показали, что более половины пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством, плохо соблюдают рекомендации по приему антидепрессантов [8], причем более высокие показатели отсутствия приверженности антидепрессивной терапии зафиксированы в учреждениях первичной медицинской помощи по сравнению с психиатрической службой [9].

Функциональное восстановление занимает больше времени, чем достижение синдромальной ремиссии, в основном из-за резидуальных депрессивных симптомов, что подчеркивает необходимость длительного лечения антидепрессантами. Несмотря на рекомендации не менее чем 6-месячного курса лечения для предотвращения рецидивов и формирования хронической депрессии, до 80% пациентов прекращают терапию заметно раньше [10, 11]. Через 6 мес лечения более 50% пациентов с депрессией демонстрируют плохую приверженность терапии [12].

Причины преждевременного прекращения антидепрессивной терапии могут быть связаны как с пациентом (например, ложные представления об антидепрессантах, их побочных эффектах, плохой переносимости), так и с врачом (недостаточная подготовка врачей в области психофармакотерапии, отсутствие совместного с пациентом принятия решений и наблюдения и т. д.), а также с доступностью препарата [13]. К ключевым факторам риска некомплаентности пациентов с депрессией, как показало наше исследование, относятся побочные эффекты терапии [14]. В пожилом возрасте возможны дополнительные факторы риска нарушения приверженности терапии, такие как отсутствие и высокая стоимость препаратов, использование нескольких мест хранения лекарств, большое количество лекарств, расстояние от дома до кабинета врача. Негативное отношение является наиболее важным фактором, влияющим на приверженность лечению в старшем возрасте [15]. Плохое соблюдение рекомендаций и прекращение антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с депрессией также могут быть обусловлены воспринимаемой стигмой [16].

Первые 6 нед лечения депрессии считаются критическим периодом формирования комплаенса с повышенным риском досрочного прекращения лечения, рецидивов, суицидального поведения и большей экономической нагрузкой у пациентов, рано проявляющих некомплаентность в отношении антидепрессивной терапии. Характер первичного назначения антидепрессантов позволяет прогнозировать приверженность пациента лечению и результат терапии в целом [17]. В период начала терапии депрессии необходимо предоставить пациентам адекватную информацию о препаратах, побочных эффектах, ожидаемых результатах и продолжительности терапии, последующем наблюдении. Очень немногие пациенты, которые прекращают лечение антидепрессантами после первого назначения, впоследствии проходят адек-

ватный курс терапии в течение следующего года, что подчеркивает важность именно инициации антидепрессивной терапии [9, 18].

С целью улучшения комплаентности пациентов с депрессией применяют психосоциальные вмешательства; в частности, предложена Программа инициирования лечения и участия (Treatment Initiation and Participation Program, TIP), направленная на улучшение приверженности фармакотерапии пациентов с депрессией путем модификации индивидуальных факторов, таких как психологические барьеры (например, самостигматизация), страх перед антидепрессантами, неверное представление о причинах депрессии и отсутствие мотивации для приверженности лечению. Программа помогает пациентам понимать преимущества лечения и чувствовать себя способными управлять режимом приема лекарств и эффективно общаться с врачом [19].

Комплаенс при длительной психофармакотерапии связан с наличием побочных эффектов и удобством приема препаратов. Эффективность и безопасность применения антидепрессантов, в том числе в рамках противорецидивного лечения, изучаются преимущественно в клинических исследованиях. Несомненную ценность представляет получение данных о приверженности антидепрессивной терапии из реальной клинической практики.

По запросу Комитета по обеспечению прозрачности Французского национального агентства по оценке медицинских технологий (Transparency Committee of the French National Health Technology Assessment Authority, HAS) было проведено исследование безопасности и эффективности агомелатина в реальных клинических условиях. В рамках проспективного наблюдательного многоцентрового когортного исследования на протяжении одного года в динамике терапии агомелатином изучали выраженность депрессии и частоту рецидивов, влияние лечения на социальное функционирование и качество жизни пациентов, продолжительность лечения и его безопасность [20]. В исследование вошло 1484 пациента (70% — женщины, возраст — $49,6 \pm 15,4$ года). У 17,9% пациентов имелись сопутствующие, преимущественно тревожные (10,2% пациентов), расстройства. Риск суицида обнаруживался у 33,4% пациентов, причем у 10,1% — высокий. У большинства пациентов (71,6%) исходно имелась умеренная (36,5%) или тяжелая (35,1%) депрессия. Большая часть пациентов ($n=1213$; 81,7%) получали агомелатин в суточной дозе 25 мг, остальные ($n=271$; 18,3%) — 25–50 мг. У пациентов, получавших препарат в дозе 25–50 мг, имелось в анамнезе более тяжелое заболевание с точки зрения числа предыдущих депрессивных эпизодов, предшествующих госпитализаций и более высокого риска суицида. Средняя продолжительность лечения агомелатином составила $7,9 \pm 4,5$ мес. При приеме более высокой дозы агомелатина продолжительность лечения составила $9,4 \pm 3,8$ мес, в то время как при дозе 25 мг — $7,6 \pm 4,6$ мес. За 1 год наблюдения 893 пациента (60,2%) прекратили прием агомелатина. Основная причина прекращения лечения — «ремиссия» или «замечное улучшение» (у 54,9% пациентов, прекративших лечение). Другими причинами были нежелательные явления (НЯ; 17,2%) и отсутствие эффективности (14,6%). В ходе исследования 70,8% пациентов получали как минимум один сопутствующий психотропный препарат; наиболее

распространенными из них были анксиолитики (34,3%) и антидепрессанты (20,6%). К концу исследования общий балл по Шкале депрессии Гамильтона (17-item Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D17) снизился на $13,6 \pm 8,1$, а по Шкале общего клинического впечатления — тяжести заболевания (Clinical Global Impression — Severity of Illness, CGI-S) — на $2,1 \pm 1,5$ балла от исходного уровня. У пациентов с умеренным или тяжелым депрессивным эпизодом разница среднего общего балла HAM-D17 между исходным и конечным значением составила $15,5 \pm 8,1$ балла, а для периода после отмены агомелатина и до окончания наблюдения — $4,9 \pm 7,2$ балла. Среди этих пациентов 92,4% ответили на лечение, а 50,1% достигли ремиссии. Показатель CGI-S снизился на $2,2 \pm 1,5$ балла, Шкалы качества жизни при депрессии (Quality of Life in Depression Scale, QLDS) — улучшился на $12,7 \pm 10,7$ балла и составил в конце лечения $9,8 \pm 9,5$ балла, что указывает на относительно положительную оценку пациентами своего качества жизни. Общий балл и баллы по субшкалам Шкалы дезадаптации Шихана (Sheehan Disability Scale, SDS) снизились, что свидетельствует об улучшении функционального статуса пациентов с точки зрения работы/повседневной деятельности, социальной и семейной жизни. Число потерянных дней и число дней с низкой продуктивностью уменьшилось на фоне лечения ($-1,8 \pm 2,9$ и $-2,2 \pm 2,9$ дня соответственно). Аналогичные результаты были получены в подгруппе пациентов с умеренной и тяжелой депрессией. Динамика клинико-шкальной оценки состояния пациентов представлена на рис. 1.

На фоне лечения рецидивы возникли у 7,2% пациентов. Частота рецидивов у пациентов с умеренной или тяжелой депрессией составила 8,2%. Госпитализированы были 1,6% пациентов. Частота госпитализаций у пациентов, получавших фиксированную дозу агомелатина 25 мг, составила 0,9%, а у пациентов, получавших 25–50 мг препарата, — 4,8%. Этот показатель в подгруппах пациентов с депрессией умеренной и тяжелой степени был похожим (1,3 и 6,7% соответственно).

Всего около трети (30,7%) пациентов сообщили как минимум об одном НЯ, при этом в группе получавших агомелатин в дозе 25 мг таких пациентов было 28,8%, а в группе 25–50 мг — 39,5%. Следует отметить, что в подгруппе пациентов в возрасте 65 лет и старше ($n=235$) частота НЯ была сопоставимой (32,8%). НЯ были связаны с фармакотерапией в 6,3% случаев и привели к прекращению лечения у 8,7% пациентов. Выраженные НЯ были зарегистрированы у 8,8% пациентов и носили дозозависимый характер. Частота повышения уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза была низкой и составила 0,9% у пациентов, получавших агомелатин в дозе 25 мг, и 2,1% у пациентов, получавших препарат в дозе 25–50 мг (1,1% — независимо от дозы агомелатина). На протяжении 1 года наблюдения не было выявлено признаков тяжелого лекарственного поражения печени (потенциально клинически значимые отклонения уровней АСТ или АЛТ + уровень общего билирубина более чем в 2 раза выше нормы).

В условиях повседневной клинической практики средняя продолжительность лечения агомелатином достигла примерно 8 мес. Характеристика результатов лечения агомелатином представлена на рис. 2 [20].

Обсуждение

Агомелатин является хорошо известным препаратом с оригинальными клиническими эффектами, обусловленными уникальным фармакокинетическим профилем: он является агонистом МТ1- и МТ2-мелатониновых рецепторов и селективным антагонистом 5-HT_{2c}-серотониновых рецепторов; фармакодинамические свойства позволяют принимать его один раз в сутки. У пациентов с умеренной и тяжелой рекуррентной депрессией эффективность агомелатина была продемонстрирована в суточных дозах 25–50 мг. Для агомелатина характерна высокая приемлемость лечения, которую оценивали по такому показателю, как прекращение лечения по любой причине [21].

Данные неинтервенционного исследования, направленного на изучение эффективности и переносимости агомелатина в современной медицинской практике во Франции [20], подтвердили результаты имеющихся рандомизированных клинических исследований. Повышение дозы агомелатина до 50 мг потребовалось 18,3% пациентов, что

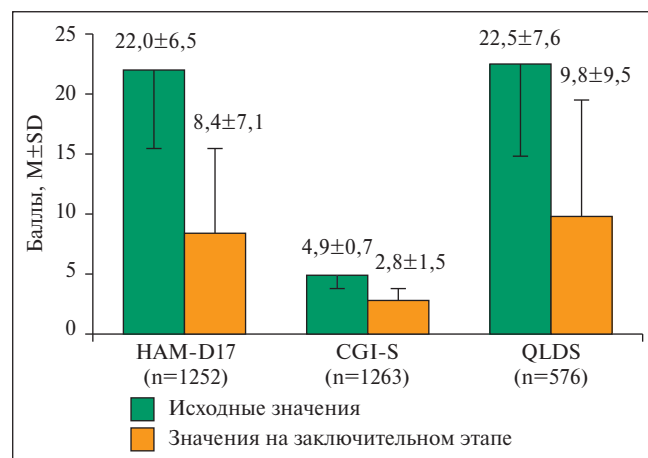


Рис. 1. Изменение клинико-шкальных показателей у пациентов, получавших агомелатин, за период наблюдения [20]. М — среднее, SD — стандартное отклонение

Fig. 1. Change in clinical and scale indicators in patients treated with agomelatine during the observation period [20]

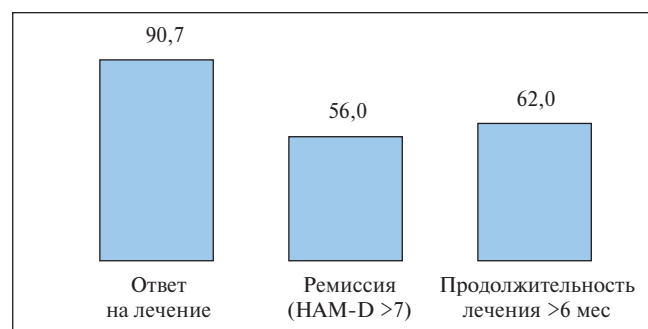


Рис. 2. Доля пациентов с терапевтическим ответом, ремиссией депрессии и длительностью приема агомелатина более 6 мес, % [20]

Fig. 2. The proportion of patients with a therapeutic response, remission of depression and duration of treatment with agomelatine for more than 6 month, % [29]

соответствовало результатам исследований III фазы разработки препарата (15–35%). Характеристики пациентов, у которых доза препарата была повышена до 50 мг, включали большую продолжительность заболевания в анамнезе, наличие повторных депрессивных эпизодов, госпитализации, высокий риск суицида, наличие лечения антидепрессантами на протяжении последнего года, что ассоциируется с плохим ответом на лечение. Несмотря на это, состояние пациентов улучшилось не только на фоне лечения агомелатином, но и после его прекращения. Показатели терапевтического ответа (90,7%) и ремиссии (56,0%) соответствуют данным клинических исследований с оценкой эффективности длительной (6 мес) терапии агомелатином, коррелируют с результатами исследования других антидепрессантов, например вортиоксетина [22], и согласуются с результатами краткосрочного (12 нед) лечения агомелатином в крупном неинтервенционном исследовании, проведенном в Германии [23]. Хороший уровень приверженности лечению может объяснить низкую частоту рецидивов у пациентов, получавших агомелатин (7%), в то время как обычно рецидив возникает примерно у 20% больных, получающих лечение антидепрессантами. Улучшение во всех областях социального функционирования (работа, социальная жизнь, семейная жизнь и домашние обязанности) с уменьшением числа потерянных дней или дней с низкой продуктивностью согласуется с результатами рандомизированных клинических исследований препарата [24].

По сравнению с пациентами, принимавшими агомелатин в фиксированной дозе 25 мг, пациенты, получавшие 50 мг, чаще сообщали о серьезных НЯ, что могло быть связано не только с худшей переносимостью более высокой дозы, но и с более тяжелым течением болезни у этих пациентов исходно.

Хорошая переносимость агомелатина с точки зрения влияния на сексуальную функцию была убедительно продемонстрирована в краткосрочных исследованиях [25]. Мета-анализ A. Serretti и соавт. [26] обобщил результаты исследований, в которых сексуальную функцию направленно изучали путем прямых расспросов и с помощью специальных

анкет. Установлены более высокие уровни возникающей в ходе лечения общей сексуальной дисфункции, а также ее отдельных проявлений, по сравнению с плацебо, при лечении следующими препаратами (ранжированы по убыванию величины эффекта): сертралин, венлафаксин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин, имипрамин, фенелзин, дулоксетин, эсциталопрам и флувоксамин. При использовании этих препаратов частота сексуальной дисфункции варьировала от 25,8 до 80,3%. Для таких антидепрессантов, как агомелатин, аминептин, бупропион, моклобемид, мirtазапин и нефазодон, значимых различий с плацебо выявлено не было. Отсутствие негативного влияния агомелатина на сексуальную функцию было подтверждено в условиях клинической практики [20].

Частота повышения уровня АСТ и/или АЛТ составила 0,9% у пациентов, получавших агомелатин в дозе 25 мг, и 2,1% у пациентов, получавших препарат в дозе 25–50 мг, что соответствовало результатам регистрационных исследований агомелатина, а также данным анализа 49 исследований с применением агомелатина [27]. На протяжении 1 года наблюдения не было выявлено признаков тяжелого лекарственного поражения печени. Когортное исследование с участием более 3,8 млн человек, проведенное французским Национальным агентством по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (L'Agence Nationale de Securite du Medicament et des Produits de Sante, ANSM) также не установило повышенного риска серьезного нарушения функции печени при лечении агомелатином по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [28].

Заключение

Результаты, полученные в репрезентативной для депрессии выборке, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями, подтверждают долгосрочную эффективность и хорошую переносимость агомелатина в условиях повседневной клинической практики, что является основой приверженности терапии и служит достижению цели лечения депрессии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3 IGO.
2. Chekroud AM, Foster D, Zheutlin AB, et al. Predicting Barriers to Treatment for Depression in a U.S. National Sample: A Cross-Sectional, Proof-of-Concept Study. *Psychiatr Serv*. 2018 Aug 1;69(8):927–34. doi: 10.1176/appi.ps.201800094. Epub 2018 Jul 2.
3. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry*. 2017 Feb;210(2):119–24. doi: 10.1192/bjp.bp.116.188078. Epub 2016 Dec 1.
4. Pompili M, Venturini P, Palermo M, et al. Mood disorders medications: predictors of nonadherence: review of the current literature. *Expert Rev Neurother*. 2013 Jul;13(7):809–25. doi: 10.1586/14737175.2013.811976
5. Keyloun KR, Hansen RN, Hepp Z, et al. Adherence and persistence across antidepressant therapeutic classes: a retrospective claims analysis among insured us patients with Major Depressive Disorder (MDD). *CNS Drugs*. 2017 May;31(5):421–32. doi: 10.1007/s40263-017-0417-0
6. Sawada N, Uchida H, Suzuki T, et al. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry*. 2009 Jun 16;9:38. doi: 10.1186/1471-244X-9-38
7. Semahegn A, Torpey K, Manu A, et al. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020 Jan 16;9(1):17. doi: 10.1186/s13643-020-1274-3
8. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci*. 2012 May;9(5–6):41–6.
9. Rossom RC, Shortreed S, Coleman KJ, et al. Antidepressant adherence across diverse populations and health care settings. *Depress Anxiety*. 2016 Aug;33(8):765–74. doi: 10.1002/da.22532. Epub 2016 Jun 20.
10. Van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B, et al. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jun;76(6):e809–14. doi: 10.4088/JCP.14m09548

11. Ishak WW, Mirocha J, James D, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jan;131(1):51-60. doi: 10.1111/acps.12301. Epub 2014 Jun 23.
12. Rush AJ, Thase ME. Improving depression outcome by patient-centered medical management. *Am J Psychiatry*. 2018 Dec 1;175(12):1187-98. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18040398. Epub 2018 Sep 17.
13. Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: a qualitative study. *PLoS One*. 2017 Jun 14;12(6):e0179290. doi: 10.1371/journal.pone.0179290
14. Петрова НН, Кучер ЕО. Побочные эффекты терапии и комплаенс больных депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(11):77-85. [Petrova NN, Kucher EO. Treatment side effects and compliance in patients with depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):77-85 (In Russ.)].
15. Andrade LH, Alonso J, Mneimneh Z, et al. Barriers to mental health treatment: results from the WHO World Mental Health surveys. *Psychol Med*. 2014 Apr;44(6):1303-17. doi: 10.1017/S0033291713001943. Epub 2013 Aug 9.
16. Brenes GA, Danhauer SC, Lyles MF, et al. Barriers to mental health treatment in rural older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Nov;23(11):1172-8. doi: 10.1016/j.jagp.2015.06.002. Epub 2015 Jun 17.
17. Gerlach LB, Chiang C, Kales HC. The start predicts the finish: factors associated with antidepressant nonadherence among older veterans during the acute and maintenance treatment phases. *J Clin Psychiatry*. 2019 Mar 26;80(3):18m12476. doi: 10.4088/JCP.18m12476
18. Burton C, Cochran AJ, Cameron IM. Restarting antidepressant treatment following early discontinuation – a primary care database study. *Fam Pract*. 2015 Oct;32(5):520-4. doi: 10.1093/fampra/cmz063. Epub 2015 Aug 5.
19. Sirey JA, Banerjee S, Marino P, et al. Adherence to Depression Treatment in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017 Nov 1;74(11):1129-35. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3047
20. Gorwood P, Benichou J, Moore N, et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicentre Observational Study In France. *Clin Drug Investig*. 2020 Nov;40(11):1009-20. doi: 10.1007/s40261-020-00957-9
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
22. Vieta E, Loft H, Florea I. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep;27(9):877-84. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.012. Epub 2017 Jul 8.
23. Laux G; VIVALDI Study Group. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Nov;45(7):284-91. doi: 10.1055/s-0032-1309003. Epub 2012 May 16.
24. Udristoiu T, Dehelean P, Nuss P, et al. Early effect on general interest, and short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) and escitalopram (10–20 mg/day) in outpatients with Major Depressive Disorder. A 12-week randomised double-blind comparative study. *J Affect Disord*. 2016 Jul 15;199:6-12. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.048. Epub 2016 Mar 26.
25. Montejo AL, Deakin JF, Gaillard R, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol*. 2015 Oct;29(10):1119-28. doi: 10.1177/0269881115599385. Epub 2015 Aug 12.
26. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f
27. Perlemuter G, Cacoub P, Valla D, et al. Characterisation of agomelatine-induced increase in liver enzymes: frequency and risk factors determined from a pooled analysis of 7605 treated patients. *CNS Drugs*. 2016 Sep;30(9):877-88. doi: 10.1007/s40263-016-0351-6
28. Billioti de Gage S, Collin C, Le-Tri T, et al. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs*. 2018 Jul;32(7):673-84. doi: 10.1007/s40263-018-0537-1

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.04.2022/28.06.2022/06.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов

Шавловская О.А.¹, Сарвилина И.В.², Громова О.А.³, Шаров М.Н.⁴,
Бокова И.А.⁵, Прокофьева Ю.С.⁴, Шавловский Н.И.⁵

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва;

²ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ³Институт фармакоинформатики
Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2; ²Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74;

³Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ⁴Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁵Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье представлены новые взгляды на терапию болевых синдромов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в частности при остеоартрите (ОА) различной локализации (гонартроз, коксартроз). Приведены новые рекомендации (2019–2020) международных обществ по изучению симптоматических препаратов замедленного типа действия (SYSADOA) и использованию их в терапии ОА. Изложены мнения экспертов разных сообществ: Американской коллегии ревматологов (ACR, 2019), Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2019), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO, 2020) — по вопросам назначения SYSADOA, к которым относятся хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин, гиалуроновая кислота для внутрисуставного введения. Представлены новые отечественные клинические рекомендации (2020–2021) по терапии ОА. Проанализированы изменения, произошедшие в терминологии боли и в классификации болевых синдромов, отраженные в новой Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Показаны новые подходы к стратификации ОА с учетом эндо- и фенотипирования, а также новые аспекты в терапии боли, связанные с молекулярно-генетическими механизмами SYSADOA. Согласно рекомендациям EULAR, имеются неоспоримые доказательства эффективности и безопасности фармацевтического ХС, что отражено в метаанализе (2019), рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (2019), одобренном Минздравом России, и подтверждено в собственном метаанализе клинических исследований препарата Хондрогард, МНН хондроитина сульфат (2020). Новые подходы в терапии болевых синдромов предусматривают парентеральное введение ХС и ГС по интермиттирующей схеме. Поиск и разработка новых молекул, сопоставимых по эффективности с SYSADOA в лечении боли при ОА и боли в нижней части спины, привели к появлению в клинической практике биологически активных композиций, включающих неденатурированный коллаген II типа, эффективность которого связана с нейроиммунным механизмом действия.

Ключевые слова: остеоартрит; боль в нижней части спины; SYSADOA; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Сарвилина ИВ, Громова ОА и др. Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):87–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-87-95

Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views

Shavlovskaya O.A.¹, Sarvilina I.V.², Gromova O.A.³, Sharov M.N.⁴, Bokova I.A.⁵, Prokofieva Yu.S.⁴, Shavlovskiy N.I.⁵

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²Medical Center Novomeditina LLC, Rostov-on-Don;

³Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8/2, Furmann Lane, Moscow 105062, Russia; ²74, Socialist St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ³44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ⁴20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁵8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

The article presents new views on the treatment of pain syndromes in musculoskeletal diseases, in particular in osteoarthritis (OA) of various localizations (gonarthrosis, coxarthrosis). New recommendations (2019–2020) of international societies for the study of symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA) and their use in the treatment of OA are presented. We present the opinions of experts from different communities: the American College of Rheumatology (ACR, 2019), the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR, 2019), the European

Society for the Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO, 2020) — on the prescription of SYSADOA, which include chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), avocado and soy unsaponifiable compounds, diacerein, hyaluronic acid for intra-articular administration. New domestic clinical guidelines (2020–2021) for the treatment of OA are presented. The changes that have taken place in the terminology of pain and in the classification of pain syndromes, reflected in the new International Classification of Diseases of the 11th revision (ICD-11), are analyzed. New approaches to the stratification of OA, taking into account endo- and phenotyping, as well as new aspects in pain therapy associated with the molecular genetic mechanisms of SYSADOA are shown. According to the EULAR recommendations, there is indisputable evidence of the efficacy and safety of pharmaceutical CS, which is reflected in a meta-analysis (2019), a randomized placebo-controlled trial (2019), approved by the Russian Ministry of Health, and confirmed in Chondroguard's meta-analysis of clinical trials (2020). New approaches in the treatment of pain syndromes provide for parenteral administration of CS and GS according to an intermittent scheme. The search and development of new molecules comparable in efficacy to SYSADOA in the treatment of pain in OA and low back pain have led to the emergence in clinical practice of biologically active compositions, including undenatured type II collagen, the effectiveness of which is associated with a neuroimmune mechanism of action.

Keywords: osteoarthritis; lower back pain; SYSADOA; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen.

Contacts: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Sarvilina IV, Gromova OA, et al. Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):87–95.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-87-95

Опорно-двигательный аппарат (ОДА) представляет собой костно-мышечный анатомический комплекс, включающий соединенные между собой кости скелета, мышцы, сухожилия, суставы и др. Основные функциональные нарушения, наблюдающиеся при повреждении и заболеваниях ОДА, проявляются в первую очередь болевым синдромом в области суставов конечностей и позвоночника, нарушением опорно-локомоторных функций (стояние, ходьба, бег) с формированием асимметричности в распределении нагрузки на нижние конечности, ограничением амплитуды активных и пассивных движений (уменьшение степени свободы движений в суставах), нарушением координации движений.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развитых странах мира боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с пандемией. Боль изначально является жизненно важным защитным биологическим феноменом. Она сигнализирует о повреждении и рассматривается как опасность, при наличии патогенного фактора — побуждает к развитию защитных рефлексов или осмысленного защитного действия, помогает врачу в диагностике болезни. Она — стимулятор антистрессовой защитной реакции организма, активирующей системы поддержания гомеостатического равновесия в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды, включая нейроиммуноэндокринные сетевые взаимодействия. С 2020–2021 гг. [1] на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая сопровождается выраженной полиорганной патологией, в том числе поражением суставов [2], а также гипервоспалением [3], стали актуальны исследования молекулярного патогенеза боли и разработка новых режимов ее лечения.

Сегодня при лечении заболеваний ОДА используется мультимодальный подход с применением немедикаментозных (физиотерапия, ношение ортезов, контроль массы тела, лечебная физкультура) и медикаментозных средств. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто назначаемым при ОДА лекарственным средствам, но их применение связа-

но с высоким риском развития побочных эффектов. Вследствие этого представляется актуальным поиск дополнительных методов лечения, способных облегчить боль и обеспечить хорошую переносимость и безопасность терапии [4].

Что нового в определении, классификации и терапии болевых синдромов за последние 3 года?

Важным событием, произошедшим в 2020 г., является пересмотр определения термина «боль», впервые предложенного в 1979 г. Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP). Сегодня определение боли и примечания к нему единогласно приняты Советом IASP: «Боль — неприятное сенсорное и/или эмоциональное переживание, связанное с текущим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» (*“Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”*) [6]. Эксперты Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ) придерживаются следующего варианта перевода определения боли: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием» (2020) [7].

С 2022 г. в силу вступает новая Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11; версия 2021 г.; <https://icd11.ru>). Решение по МКБ-11 было принято на 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. В 2020 г. ВОЗ опубликовала предварительную версию МКБ-11. Страны обязали перейти на новую классификацию в течение 4 лет. Согласно действующей в настоящий момент МКБ-10 (версия 2019 г.; <https://mkb-10.com/>), боль в спине классифицируется в разделе «Дегенеративные заболевания позвоночника», класс M00–M99 «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», точнее — «боль внизу спины» (M54.5). В МКБ-11 «Дорсопатия», как заболевание ОДА, будет классифицироваться в рубрике 15 — «Болезни кост-

но-мышечной системы и соединительной ткани», и при верификации диагноза врачу нужно будет найти соответствующий раздел и выбрать конкретное повреждение ОДА. К примеру, сколиоз будет находиться в разделе «структурные нарушения позвоночника, а «дегенерация межпозвоночного диска» — в разделе «дегенеративные состояния позвоночника». Такие абстрактные понятия, как «боль в пояснице или боль в позвоночнике», из новой классификации исключены.

Эволюция подходов к терапии болевых синдромов при остеоартрите (ОА) различной локализации в 2019–2020 гг. претерпела существенные изменения: утверждены новые клинические рекомендации международных профессиональных медицинских сообществ: Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [8], Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [9, 10], Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [11], Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [12], Национального института надлежащей клинической практики (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [13].

В 2020–2021 гг. утверждены новые клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России: «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», разработанные Российской ассоциацией по остеопорозу [14], «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», разработанные Российской ассоциацией геронтологов и гериатров [15], клинические рекомендации по терапии ОА различной локализации: «Гонартроз» [16], разработанные Ассоциацией травматологов-ортопедов России (АТОР), Ассоциацией ревматологов России (АРР), и «Коксартроз», разработанные АТОР, АРР и Ассоциацией реабилитологов России [17].

В 2021 г. РОИБ были утверждены Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины», в которых дано определение боли в нижней части спины (БНЧС) [18]. БНЧС — это боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками. БНЧС расценивают как скелетно-мышечную (неспецифическую) боль, если не обнаруживаются повреждение спинномозгового корешка (радикулопатия) и поясничного стеноза, а также нет специфических причин боли (перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение, спондилоартрит или другие заболевания). Наиболее частые анатомические источники скелетно-мышечной БНЧС: мышцы спины, их сухожилия и связки, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы, межпозвоночный диск. Однако в большинстве случаев не удается точно установить источник боли при БНЧС. Остеохондроз представляет собой естественный процесс инволюции, ведущий к дегенерации структур позвоночника, он наблюдается в разной степени у всех людей, существенно нарастает с возрастом и не расценивается как причина скелетно-мышечной БНЧС.

К факторам риска развития скелетно-мышечной БНЧС относят тяжелый физический труд, частые наклоны туловища, подъем тяжестей, сидячий образ жизни, вибрационные воздействия. Большое значение имеет фактор часто повторяющейся, постоянной и даже незначительной травмы суставно-связочного аппарата и мышц при неловких движениях, подъеме тяжестей. Хронизация БНЧС связана не только со степенью поражения мышц, связок, фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, межпозвоночного диска, но и с психологическими и социальными факторами. В рамках этой проблемы, согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с БНЧС (2004), используют систему «красных» и «желтых флажков». «Красные флажки» позволяют установить причину или усомниться в доброкачественном (неспецифическом, первичном) характере боли, что требует дальнейшего обследования пациента. «Желтые флажки» позволяют уточнить факторы (психологические, поведенческие и др.), способствующие высокой вероятности перехода острой и подострой боли в спине в хроническую, что повышает риск развития стойкой инвалидизации.

В настоящее время в качестве первого шага терапии ОА рекомендуются препараты замедленного действия симптоматической терапии (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA), которые экспертами EULAR выделены в отдельную группу лекарственных препаратов. Международные эксперты ESCEO [12] относят к группе SYSADOA препараты фармацевтического качества: глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС), гиалуроновую кислоту для внутрисуставного (в/с) введения. Неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин не относятся к препаратам первого ряда, а их применение возможно только при неэффективности ГС, ХС и гиалуроновой кислоты [19].

В последние годы накапливаются данные о новых молекулах, применяемых в лечении ОА. Перспективным направлением терапии ОА в настоящее время считаются фармацевтические композиции, в состав которых включен коллаген II типа — основной структурный компонент межклеточного матрикса хряща, количество которого уменьшается на фоне заболевания [20, 21]. Для профилактики и лечения ОА применяется как денатурированный (или гидролизированный) коллагеновый пептид II типа, расщепленный до полипептидов, так и неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II; undenatured type II collagen, UC-II). Молекулярная масса гидролизата коллагена низкая (от 2 до 9 кДа), а НК-II характеризуется высокой молекулярной массой (300 кДа) [22]. НК-II является основной частью коллагеновых фибрилл в гиалиновом хряще суставов и также присутствует в пульпозном ядре межпозвоночного диска. НК-II применяется при ОА коленного сустава, ревматоидном артрите [23, 24].

Отношение к SYSADOA в медицинских профессиональных сообществах с точки зрения доказательной медицины

В настоящее время широко используется система оценки качества эффективности применяемого препарата, которая включает в себя такие понятия, как уровень достоверности доказательств (УДД) от 1 до 5, где максимальный уровень доказательств — 1 (систематические обзоры рандо-

мизированных клинических исследований, метаанализы) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, В, С, где А — сильная, В — условная, С — слабая рекомендация [18]. В таблице представлены рекомендации международных и национальных обществ по лечению ОА препаратами группы SYSADOA.

Новые подходы к стратификации ОА с учетом молекулярных механизмов боли

Фенотипы ОА можно определить как подтипы ОА, в основе которых лежат патобиологические механизмы и механизмы боли, а также связанные с ними структурные и функциональные изменения в суставе. Пациенты могут быть классифицированы по одному или нескольким фенотипам ОА, что имеет прогностическое значение в отношении будущих структурных изменений и/или клинического течения болезни, а также определяет потенциально эффективные терапевтические цели у больных с высоким риском прогрессирования заболевания [25].

Прогностическое фенотипирование — это идентификация подгрупп пациентов, которые с большей вероятностью в течение определенного периода времени достигнут определенного интересующего результата (например, прогрессирования заболевания, определяемого ухудшением структурных особенностей суставов и усилением боли). Прескриптивное фенотипирование направлено на определение подгрупп больных, которые с большей вероятностью ответят на конкретное вмешательство интересующим результатом (например, уменьшением боли или улучшением функции) [26].

Примером определения фенотипа болевого синдрома при хронической тазовой боли является классификация UPOINT, включающая шесть доменов (групп симптомов): мочевые, психосоциальные, органоспецифические, инфекционные, неврологические, мышечные, спастические [27].

Происходит ряд ранних молекулярных изменений в хондроцитах и окружающей их микросреде, которые составляют молекулярный эндотип ОА. Молекулярные эндотипы ОА — это подтипы заболеваний, которые определяются различными молекулярными механизмами и сигнальными путями развития. Разные клинические фенотипы ОА могут состоять из перекрывающихся молекулярных эндотипов, которые можно идентифицировать по наличию специфических клеток или молекул биомаркеров в крови либо синовиальной жидкости [28], определяющих прогрессирование боли и молекулярные изменения в тканях при раннем ОА, которые могут быть изучены с помощью технологических платформ для эпигеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и липидомики [29], а также для контроля изменений в секрете хондроцитов [30].

Молекулярно-генетические механизмы действия SYSADOA и новые аспекты в терапии боли

Сегодня во всем мире стали широко применяться методы молекулярной фармакологии, что позволило сформулировать молекулярно-фармакологическую концепцию механизма действия ХС и ГС при ОА. Авторы биоинформационного анализа генома и протеома человека выявили таргетные белки для действия ХС (рецепторы CD44, CD97, гиалуронидазы HYAL1, HYAL2, металлопротеиназы). ХС способствует снижению воспалительных процессов за счет торможения активации провоспалительного транскрипционного фактора — ядерного фактора κ B (NF- κ B), активность которого тесно связана с такими общеизвестными маркерами воспаления, как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6 и С-реактивный белок, а также снижает интенсивность воспаления, боли, улучшает функцию суставов [31].

Хемоинформационный подход был применен к постгеномному анализу эффектов молекул ГС с оценкой вли-

Позиция международных и национальных обществ в отношении применения ХС и ГС в терапии ОА

The position of international and national societies regarding the use of CS and GS in the treatment of OA

Экспертные сообщества	Рекомендации	Сила рекомендации
ACR (2019) [8]	Фармацевтический ХС и ГС рекомендованы при ОА кисти	Условная рекомендация
EULAR (2019) [9, 10]	Фармацевтический ХС и ГС рекомендуются при ОА коленного сустава	УДД: 1, УУР: А
ESCEO (2020) [12]	Фармацевтический ХС и ГС рекомендованы при ОА коленного сустава. Рассматривается в качестве базисной терапии (шаг 1)	УДД: 1b, УУР: А
Клинические рекомендации Минздрава России (2020) [14]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы пациентам пожилого и старческого возраста с падениями	УДД: 1, УУР: А
Клинические рекомендации Минздрава России (2020) [15]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы при хронической боли пациентам пожилого и старческого возраста; пациентам старше 60 лет с болью в суставах и с противопоказаниями к НПВП, с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома	УДД: 1, УУР: А
Клинические рекомендации Минздрава России (2021) [16]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы при ОА коленного сустава	УДД: 2, УУР: В
Клинические рекомендации Минздрава России (2021) [17]	Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы при ОА тазобедренного сустава	УДД: 1, УУР: А

яния на транскрипцию генов (транскриптом), изменения активности белков (протеом) и активность молекулярных каскадов (реактом) [32]. Установлено синергическое действие ГС одновременно на транскриптом, протеом и реактом. Отмечено, что ГС способствует снижению не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-κB, но и активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-κB. Комплексное противовоспалительное действие ГС, снижающее синтез провоспалительных цитокинов и ослабляющее их эффекты в отношении клеток, является патогенетическим при лечении не только ОА, но и коморбидных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением и болью.

Установленные особенности действия молекулы ГС на транскриптом фибробластов важны для понимания как основного (хондропротекторного) действия ГС, так и для обоснования целесообразности использования ГС у пациентов, страдающих одновременно патологией ОДА и другими коморбидными заболеваниями (заболевания сердечно-сосудистой системы, аритмии, цереброваскулярная патология, инфекционные заболевания, заболевания печени и почек и др.). Данные свойства ГС имеют большое клиническое значение, поскольку у большинства пациентов с ОА присутствуют различные коморбидные состояния, влияющие на течение патологического процесса в суставе и на возможности терапии [33].

В настоящее время в развитии воспаления и боли при ОДА большое внимание уделяется участию связанной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue, GALT), являющейся основным органом-мишенью для воздействия антигенов [34]. Толерантность при пероральном приеме, т. е. способность иммунной системы слизистой оболочки активно подавлять системный иммунный ответ на поступающие антигены, эффективно используется для терапии хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [35]. После перорального введения эпителии НК-II взаимодействуют с GALT в двенадцатиперстной кишке и вызывают оральную толерантность к антигенам, а также снижают системную атаку Т-лимфоцитов на хрящ [36]. В экспериментальном исследовании на модели коллагенового артрита у мышей было показано, что НК-II при пероральном приеме подавляет связанную с ИЛ17 экспрессию активатора рецептора NF-κB RANKL CD4+ Т-клеток [37].

Данные исследования перспективны для оценки и прогнозирования успешности проводимой терапии, поскольку позволяют получить более полную информацию о механизмах действия лекарственных средств, более точно прогнозировать эффективность терапии и риск развития побочных эффектов.

Новые подходы в терапии

болевого синдрома при заболеваниях ОДА

Среди всех SYSADOA в качестве первого шага терапии ОА рекомендуются ХС и ГС, поскольку только для этих молекул имеются международные и российские доказательства клинических эффектов в виде метаанализов [38–41] и рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [42, 43].

Патогенетическое обоснование использования ХС и ГС при ОА заключается в подавлении каскада асептического воспаления вследствие ингибирования NF-κB, в том числе экспрессии матриксных металлопротеиназ, ИЛ1β и ИЛ8, циклооксигеназы-2, фактора некроза опухоли α (ФНОα). Кроме того, ХС и ГС способны снижать активацию свободных радикалов, которые участвуют в разрушении хряща и коллагена. Способность данных молекул снижать активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулировать синтез глюкозаминогликанов и увеличивать продукцию синовиальной жидкости, можно рассматривать как репаративный эффект при ОА. Данные эффекты способствуют замедлению прогрессирования дегенеративных процессов и способствуют восстановлению структуры хрящевой ткани [44].

В соответствии с рекомендациями ESCEO, на старте терапии ОА следует в качестве первого шага рассматривать ХС и ГС фармацевтического качества с длительным применением и последующим добавлением топических НПВП, затем, при их неэффективности, назначаются пероральные НПВП [45]. Внутримышечное (в/м) введение фармацевтического ХС позволяет увеличить его биодоступность. Назначение ХС рекомендуется пациентам старше 60 лет. Согласно рекомендациям экспертов ESCEO (2019), следует применять ХС и ГС в качестве препаратов базисной терапии ОА, с первого шага и на всех последующих этапах. Эксперты ESCEO, ссылаясь на доказательства высокой биодоступности, неоднократно продемонстрированной клинической эффективности, настоятельно рекомендуют использовать при ОА ХС и ГС только фармацевтического качества; данные рекомендации не относятся к другим солям и разновидностям глюкозамина.

В ряде исследований продемонстрировано, что ХС обладает противовоспалительным действием [46], антирезорбтивной активностью [47], антиинфламэйджинг-эффектом (син. эффект, препятствующий формированию медленно развивающегося вялотекущего хронического воспаления, приводящего к старту возраст-ассоциированных заболеваний) [48]. Помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, ХС оказывает еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления ткани хряща. На территории Российской Федерации используется парентеральная форма ХС (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) для в/м и в/с введения, эффективность которого подтверждена в собственном метаанализе [41].

Одним из новых подходов в терапии ОА при рецидивах хронической боли в суставах и спине является назначение ХС и ГС в/м в режиме чередования через день по интермиттирующей схеме [49], которая позволила добиться эффективного обезболивания у 91,4% пациентов при отсутствии существенных нежелательных явлений. Эффективность и безопасность парентеральной формы фармацевтического ХС (Хондрогард®) показаны при нейроиммунном поражении суставов у пациентов с ранним ОА коленных суставов с выраженным болевым синдромом в условиях Long-COVID: пациентам назначали парентеральную форму ХС (Хондрогард®) в следующем режиме: первые три инъекции — в/м через день в дозе 100 мг/сут и при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, — в/м через день 200 мг/сут, курсом 25 инъекций [50].

В 2021 г. экспертная группа представила первый мультисциплинарный Консенсус, в котором всесторонне проанализированы медико-социальные, клинические и фармакотерапевтические аспекты применения парентеральной формы ХС в терапии ОА [51]. В Консенсусе отмечено, что парентеральная форма ХС для в/м введения рекомендуется в качестве стартовой терапии на всех стадиях ОА (с ранних стадий заболевания и вплоть до этапов эндопротезирования), на этапах оказания реабилитационной медицинской помощи, в том числе у коморбидных пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек и пр., и при наличии абсолютных и относительных противопоказаний к назначению НПВП.

Эффективность и безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты с ХС были продемонстрированы при лечении пациентов с хроническим циститом и выраженным болевым синдромом ($n=37$; средний возраст — $30,7 \pm 4,18$ года). Пациентам проводили инстилляции гиалуроновой кислоты и ХС еженедельно в течение 4 нед, а затем на 6, 8, 12 и 16-й неделе. Значимый отклик на терапию ($p < 0,001$) был установлен к 18-й неделе наблюдений по положительной динамике индекса интерстициального цистита (шкала О'Лири—Санта), опросника тазовой боли, визуальной аналоговой шкалы и по снижению частоты позывов к мочеиспусканию [52, 53].

В отношении изучения других перспективных молекул интерес представляют результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости НК-II в дозе 40 мг еже-

дневно в течение 4 мес [54]. Изучались альгофункциональные показатели у здоровых испытуемых ($n=27$), принимающих НК-II, в сравнении с группой плацебо ($n=28$). Показано статистически значимое увеличение времени до появления боли в коленных суставах при нагрузке и улучшение функции суставов у пациентов, принимавших НК-II, что указывает на потенциальную возможность использования его при ОА коленного сустава.

Заключение

Накопленный опыт терапии заболеваний ОДА, сопровождающихся болевым синдромом, позволил пересмотреть позиции в отношении терминологии боли, классификации заболеваний, выделить фено- и эндотипирование ОА и обновить терапевтические подходы к лечению ОА. Международные и российские эксперты единодушны в своем мнении в отношении целесообразности применения препаратов группы SYSADOA в терапии ОА. Благодаря высокому уровню доказательности (метаанализы, систематические обзоры рандомизированных клинических исследований) фармацевтические ХС и ГС являются препаратами первой линии среди препаратов группы SYSADOA и рекомендуются с ранних стадий ОА. Новые фармакоинформационные методы исследований в медицине позволяют более глубоко изучить молекулярные механизмы действия препаратов, что дает потенциальную возможность поиска и разработки новых перспективных молекул для улучшения терапевтических стратегий лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goglin S, Cho T. Clinical approach to neuro-rheumatology. *J Neurol Sci.* 2021 Dec 15;431:120048. doi: 10.1016/j.jns.2021.120048. Epub 2021 Nov 6.
- Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавируса. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с. [Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p. (In Russ.)].
- Schett G, Sticherling M, Neurath M. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271-2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
- Yusuf E. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Treatment of Osteoarthritis. *Curr Treat Options Rheumatol.* 2016;2:111-25. doi: 10.1007/s40674-016-0042-y
- Бахтадзе МА, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ и др. Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при хронической неспецифической боли в шее и спине. *Российский журнал боли.* 2021;19(3):12-20. doi: 10.17116/pain20211903112 [Bakhtadze MA, Kukushkin ML, Churyukanov MV, et al. Russian language version of the Central sensitization inventory: validity and reliability of the questionnaire for chronic nonspecific neck and back pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2021;19(3):12-20. doi: 10.17116/pain20211903112 (In Russ.)].
- Raja S, Carr D, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2021;161(9):1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ и др. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2020;18(4):5-7. doi: 10.17116/pain2020180415 [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, et al. New definition of pain by the international association for the study of pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2020 Sep 1;18(4):5-7. doi: 10.17116/pain2020180415 (In Russ.)].
- Kolasinski S, Neogi T, Hochberg M, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
- Kloppenburger M, Kroon F, Blanco F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826
- Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Bannuru R, Osani M, Vaysbrot E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
- Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- National Institute for Health and Care Excellence Clinical guideline. Osteoarthritis: care and management (CG177). Published: 12 February 2014, Last updated 11 December 2020. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg177

14. Клинические рекомендации Минздрава России «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Доступно по ссылке: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1030> (дата обращения 20.06.2022). [Falls in elderly and senile patients. Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2020. Available from: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1030> (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
15. Клинические рекомендации Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Доступно по ссылке: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1033> (дата обращения 20.06.2022). [Chronic pain in elderly and senile patients. Russian Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2020. Available from: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1033> (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
16. Клинические рекомендации Минздрава России «Гонартроз». 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (дата обращения 20.06.2022). [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Gonarthrosis". 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
17. Клинические рекомендации Минздрава России «Коксартроз». 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (дата обращения 20.06.2022). [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Coxarthrosis". 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
18. Амелин АВ, Ахмадеев ЛР, Ачкасов ЕВ и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины», 2021. Доступно по ссылке: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf (дата обращения 20.06.2022). [Amelin AV, Akhmadeyev LR, Achkasov EV, et al. Clinical guidelines "Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back", 2021. Available from: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf (accessed 20.06.2022) (In Russ.)].
19. Шавловская ОА. Место препаратов SYSADOA в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в неврологической практике с позиции доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3):30-7. doi: 10.17116/jnevro202212203130 [Shavlovskaya OA. SYSADOA place in degenerative-dystrophic joints diseases treatment of neurological practice from the standpoint of evidence-based medicine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(3):30-7. doi: 10.17116/jnevro202212203130 (In Russ.)].
20. Lugo J, Saiyed Z, Lane N. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8
21. Garcia-Coronado J, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana R, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531-8. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5
22. Harris R, Fonseca F, Sharp M, Ottinger C. Functional characterization of undenatured type II collagen supplements: Are they interchangeable? *J Diet Suppl*. 2021 Jun 1;1-16. doi: 10.1080/19390211.2021.1931621. Online ahead of print.
23. Selistre L, Goncalves G, Vasilceac F. The relationship between urinary C-Telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. *Braz J Phys Ther*. 2021;25(1):62-9. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.02.002
24. Sahin K, Kucuk O, Orhan C. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):14724. doi: 10.1038/s41598-021-94142-3
25. Van Spil W, Kubassovab O, Boesenb M, et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:41-8. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.037
26. Jameson J, Longo D. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2229-34. doi: 10.1056/NEJMs1503104
27. Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis / painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol*. 2009;182(1):155-60. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.122
28. Сарвилина ИВ, Шавловская ОА, Громова ОА и др. Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(3):379-405. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.105 [Sarvilina IV, Shavlovskaya OA, Gromova OA, et al. Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepi-*
- demirologiya*. 2021;14(3):379-405. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.105 (In Russ.)].
29. Steinberg J, Ritchie G, Roumeliotis T, et al. Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis. *Sci Rep*. 2017;7(1):8935. doi: 10.1038/s41598-017-09335-6
30. Sanchez C, Bay-Jensen A, Pap T, et al. Chondrocyte secretome: a source of novel insights and exploratory biomarkers of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Aug;25(8):1199-209. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.797. Epub 2017 Feb 20.
31. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. *Современная ревматология*. 2021;15(1):136-43. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-136-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Standardised forms of chondroitin sulfate as a pathogenetic treatment of osteoarthritis in the context of post-genomic studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):136-43. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-136-143 (In Russ.)].
32. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136 (In Russ.)].
33. Торшин ИЮ, Громова ОА, Наумов АВ, Лила АМ. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. *РМЖ*. 2019;1(1):2-9. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38165260> [Torshin IYu, Gromova OA, Naumov AV, Lila AM. Chemical transcriptome analysis of glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology. *RMJ*. 2019;1(1):2-9. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38165260> (In Russ.)].
34. Weiner H, da Cunha A, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011 May;241(1):241-59. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x
35. Kraus T, Mayer L. Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Nov;21(6):692-6. doi: 10.1097/01.mog.0000182862.88798.28

36. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: A mechanistic exploration. *Int J Clin Pharm Res.* 2002;22:101-10.
37. Ju J, Cho M, Jhun J, et al. Oral administration of type-II collagen suppresses IL-17-associated RANKL expression of CD4+ T cells in collagen-induced arthritis. *Immunol Lett.* 2008 Apr 15;117(1):16-25. doi: 10.1016/j.imlet.2007.09.011. Epub 2007 Oct 22.
38. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2019;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w
39. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5
40. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Vilchez-Cavazos F, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int.* 2018;38(8):1413-28. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2
41. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард®. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya.* 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)].
42. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом. Доступно по ссылке: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinestreatment-neuropathic-pain> [Double-blind, placebo-controlled, randomized study of the efficacy and safety of Chondroguard®, solution for intramuscular injection 100 mg/ml (CJSC PharmFirma Sotex, Russia) in patients with gonarthrosis. Available from: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinestreatment-neuropathic-pain> (In Russ.)].
43. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ: № КИ/0113-1 «Рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Сустаргид Артро, раствор для внутримышечного у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах». Доступно по ссылке: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinestreatment-neuropathic-pain> [Identification number of the CT protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: No. KI / 0113-1 "Randomized, blind, multicenter, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of Sustagard Arthro, an intramuscular solution in patients with osteoarthritis of the knee joint (gonarthrosis) in parallel groups". Available from: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelinestreatment-neuropathic-pain> (In Russ.)].
44. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:969012. doi: 10.1155/2011/969012
45. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95 (In Russ.)].
46. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(4):255-66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266 [Sarvilina IV, Galustyan AN, Hadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya.* 2019;12(4):255-66. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266 (In Russ.)].
47. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокинные эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. A antiresorptivecytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 (In Russ.)].
48. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 (In Russ.)].
49. Наумов АВ, Шаров МН, Ховасова НО, Прокофьева ЮС. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *РМЖ.* 2018;4(2):47-54. [Naumov AV, Sharov MN, Khovasova NO, Prokofyeva YuS. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMJ.* 2018;4(2):47-54 (In Russ.)].
50. Сарвилина ИВ, Дыдыкина ИС, Лила АМ. Современные возможности фармакологической коррекции нейроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID. *Современная ревматология.* 2022;16(3):67-74. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74 [Sarvilina IV, Dydykina IS, Lila AM. Current Possibilities of Pharmacological Correction of Neuroimmune Joint Damage in Patients with Osteoarthritis of the Knee in Long COVID Conditions. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(3):67-74. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74 (In Russ.)].
51. Лила АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный Консенсус. *РМЖ.* 2021;(6):68-74. [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary Consensus. *RMJ.* 2021;29(6):68-74 (In Russ.)].
52. Sherif H, Sebay A, Kandeel W, et al. Safety and efficacy of Intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of refractory painful bladder syndrome. *Turk J Urol.* 2018 Nov 21;45(4):296-301. doi: 10.5152/tud.2018.63600

53. Максимова МЮ, Шаров МН, Зайцев АВ и др. Синдром хронической боли в области малого таза у женщин: диагностические и терапевтические аспекты. *Урология*. 2020;6:156-61. doi: 10.18565/urology.2020.6.156-161

[Maksimova MYu, Sharov MN, Zaytsev AV, et al. Chronic pelvic pain syndrome in women: diagnostic and therapeutic aspects. *Urologiya*. 2020;6:156-61. doi: 10.18565/urology.2020.6.156-161 (In Russ.)].

54. Lugo J, Saiyed Z, Lau F, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10:48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.04.2022/17.07.2022/19.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Шаров М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Шавловский Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8673-3146>

Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Старчина Ю.А., Косивцова О.В.

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

Патогенез развития когнитивных нарушений (КН), ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2, сложен и включает прямое нейротоксическое влияние вируса, сосудистые, дизиммунные факторы, пребывание на искусственной вентиляции легких и неблагоприятные психологические последствия социальной изоляции. Связь между КН и инфекцией SARS-CoV-2, по-видимому, двусторонняя: пациенты с преморбидными КН имеют более высокий риск инфицирования, тяжелого течения заболевания и смерти; с другой стороны, перенесенная инфекция SARS-CoV-2 может стимулировать клинический дебют и прогрессирование КН, включая болезнь Альцгеймера. Для лечения выраженных КН после COVID-19 рекомендовано использовать мемантин (акатинол мемантин).

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; деменция; болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; мемантин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Косивцова ОВ. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-96-102

Cognitive impairment in patients with coronavirus infection

Starchina Yu.A, Kosivtsova O.V.

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

The pathogenesis of the development of cognitive impairment (CI) associated with the SARS-CoV-2 virus is complex and includes the direct neurotoxic effect of the virus, vascular, disimmune factors, artificial lung ventilation, and adverse psychological consequences of social isolation. The relationship between CI and SARS-CoV-2 infection appears to be two-way: patients with premorbid CI have a higher risk of infection, severe illness, and death; on the other hand, past infection with SARS-CoV-2 may stimulate the clinical onset and progression of CI, including Alzheimer's disease. For the treatment of severe CI after COVID-19, memantine (akatinol memantine) is recommended.

Keywords: coronavirus; COVID-19; dementia; Alzheimer's disease; cognitive impairment; memantine.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Kosivtsova OV. Cognitive impairment in patients with coronavirus infection. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-96-102

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), начавшаяся в 2019 г. пандемия коронавирусной инфекции, вызванной штаммом SARS-CoV-2 (COVID-19), привела к более чем 540 млн случаев инфицирования и стала причиной свыше 6,3 млн смертей [1]. Большинство инфицированных людей имеют бессимптомное или малосимптомное течение инфекции, проявляющееся лихорадкой, сухим кашлем, утомляемостью. Примерно у 2% пациентов отмечается тяжелое заболевание, связанное с развитием респираторного дистресс-синдрома, выраженной гипоксией, что приводит к дыхательной недостаточности, полиорганному нарушению и смерти [2]. Большинство умерших от COVID-19 – пожилые люди с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, ухудшавшими тяжесть течения инфекции (цереброваскулярные, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет) [3]. К примеру, у людей, страдающих деменцией, риск смерти от COVID-19 на 40% выше, чем у лиц без

деменции [3, 4]. Кроме того, COVID-19, по-видимому, становится причиной возникновения или ускоряет прогрессирование ряда неврологических заболеваний у людей, инфицированных SARS-CoV-2. Коронавирусы человека HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV и MERS-CoV являются нейротропными вирусами, способными вызывать нейротоксическое поражение нервной системы посредством развития процессов демиелинизации, нейровоспаления и гипоксического повреждения [5]. Когнитивные нарушения (КН) после заражения SARS-CoV-2 все чаще относят как к числу основных проявлений в остром периоде заболевания, так и к его долгосрочным последствиям.

Деменция как фактор риска COVID-19

Людей, страдающих деменцией, в мире более 55 млн, и риск инфицирования SARS-CoV-2 и последующей госпитализации у них выше, чем в популяции [4, 6–8]. Наи-

большее значение приобретает болезнь Альцгеймера (БА) как самый распространенный тип деменции, на долю которого приходится более 60% случаев. Исследование крупного британского биобанка показало, что именно БА была основным фактором риска госпитализации по поводу COVID-19 (отношение шансов 2,29) [7]. Согласно американскому исследованию, БА увеличивала риск заражения COVID-19 в 7,7 раза [8] и риск смерти от COVID-19 на 40% [4, 7, 9, 10]. Наибольшее число подтвержденных случаев инфицирования и смерти было зарегистрировано в странах с высоким уровнем дохода, где распространность деменции выше и больше пациентов живут в учреждениях длительного ухода [11]. Интернациональное исследование с участием Великобритании, Испании, Ирландии, Италии, Австралия, США, Индия, Кении и Бразилии продемонстрировало, что 29–75% смертей пациентов с деменцией в домах престарелых были связаны с COVID-19 [12]. Роль в повышении риска инфицирования играют многочисленные факторы, например трудности с запоминанием процедур защиты (ношение масок, частое мытье рук или соблюдение социальной дистанции), а также более старший возраст, генотип, сопутствующие заболевания и проживание в домах престарелых [10, 13]. У пациентов с БА реже, чем в общей популяции, встречаются типичные симптомы заболевания — кашель или лихорадка, но чаще встречаются диарея, сонливость, развивается делирий, вызванный гипоксией, что может затруднить первичную диагностику инфекции. Кроме того, более высокую смертность среди пациентов с БА могут объяснить руководящие принципы больниц и этические причины; например, в случае нехватки аппаратов ИВЛ пожилым людям с деменцией отказывают в интенсивной терапии или ИВЛ [14], а в Великобритании пациентов с деменцией заставляли подписывать при госпитализации отказ от реанимационных мероприятий или вовсе отказывали в госпитализации [12]. Организация Alzheimer Europe публично заявила, что диагноз деменции никогда не должен быть причиной отказа пациенту в лечении, уходе и поддержке, поскольку это нарушает основные права человека [15].

Патогенез когнитивных нарушений при COVID-19

КН при тяжелом течении COVID-19 часто развиваются у пациентов с менингитом, энцефалитом, энцефалопатией и острыми цереброваскулярными осложнениями [16, 17]. Их спектр и тяжесть широко варьируют в разных исследованиях из-за различных причин, их вызывающих, разных сроков и инструментов оценки [17–19]. Большинство исследований сосредоточены на острых когнитивных синдромах, таких как делирий, в то время как лонгитюдных данных о динамике когнитивных функций (КФ) мало. Тем не менее представляется важным разграничение острого и стойкого снижения КФ при COVID-19. Исследование, охватившее данные электронных медицинских карт половины населения Дании, показало, что через 12 мес после заболевания COVID-19 относительный риск развития БА составил 3,4 (95% ДИ 2,3–5,1) по сравнению с пациентами того же возраста без COVID-19 [20]. Риск развития БА был выше среди стационарных пациентов по сравнению с амбулаторными.

Широко обсуждается вопрос, как вирус может изменить преморбидное клиническое течение заболевания [6], поскольку очевидно, что COVID-19 способен вызывать или ускорять развитие целого ряда неврологических заболеваний, включая БА. В патогенезе COVID-19 и БА есть несколько общих биохимических процессов. Подобно БА, SARS-CoV-2 может изменять гомеостаз гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вызывать гипоксию и активировать нейровоспаление. Примечательно, что рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) используется вирусом в качестве точки входа в клетки человека, и у пациентов с БА его экспрессия коррелирует с тяжестью заболевания и уровнем окислительного стресса [21, 22]. Поскольку anosmia является одним из характерных симптомов COVID-19, обонятельный эпителий, расположенный вблизи лобной коры, может представлять собой один из возможных путей проникновения SARS-CoV-2 в мозг [23, 24]. Обсуждаются также гематогенное распространение от инфицированных лейкоцитов через ГЭБ, прямая вирусная инвазия из инфицированных эндотелиальных клеток в глиальные клетки [24, 25], а также роль блуждающего и языкоглоточного нервов в нейроинвазии и мультиорганной диссеминации SARS-CoV-2 [26]. Тем не менее присутствие вируса в ткани мозга необязательно для того, чтобы вызвать повреждение нейронов, поскольку решающую роль в нейровоспалении могут играть другие механизмы, такие как цитокиновый шторм [27, 28]. Тяжелое течение COVID-19 ассоциируется с усилением высвобождения интерлейкина 6 (ИЛ6), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 β и ИЛ8, что напоминает развитие синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell associated neurotoxicity, ICANS) [29]. Повышение уровня ИЛ6 вызывает массивную активацию макрофагов, моноцитов и нарушает целостность ГЭБ, что может индуцировать продуцирование астроцитами и глиальными клетками активных форм кислорода, которые в итоге приводят к повреждению центральной нервной системы [30]. Уровни маркеров нарушенного ГЭБ, таких как сывороточный уровень S100B и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), повышены у пациентов с энцефалопатией, связанной с COVID-19 [31–33]. Цитокиновый шторм также связан с повышением уровня ферритина, лактатдегидрогеназы и D-димера, что, в свою очередь, может привести к гиперкоагуляции и повышению риска цереброваскулярных событий [34]. Наконец, гипоксия вследствие дыхательной недостаточности должна рассматриваться в числе основных патогенетических механизмов как преходящих, так и, возможно, перманентных КН [35].

Генотип *APOE4*, известный фактор риска поздней спорадической БА, признан в качестве возможного дополнительного предрасполагающего фактора инфицирования и большей тяжести течения COVID-19 [36, 37]. Исследование данных биобанка Великобритании показало, что, после поправки на деменцию, возраст, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет 2-го типа, гомозиготное носительство *APOE4* ассоциируется с увеличением риска заражения в 2,2 раза и летальности в 4,3 раза по сравнению с гомозиготами по *APOE3* [10, 13, 37]. Репликация этого вывода помогла бы раскрыть возмож-

ное влияние *APOE4* на индукцию нейровоспалительного ответа микроглии как при БА [38], так и при стимуляции нейродегенерации у пациентов с COVID-19 [39]. Исследование финского биобанка, основанное на 2611 случаях, показало, что носительство *APOE4* ассоциируется с более тяжелой формой COVID-19 у пациентов отделений интенсивной терапии, а гистопатологическое исследование аутопсийного материала 21 пациента с COVID-19 показало, что периваскулярные микрогеморрагии чаще встречаются у носителей *APOE4* [40]. Также проспективное наблюдение за 156 пациентами показало, что носительство *APOE4* независимо ассоциируется с более высокой умственной утомляемостью через 6 мес после заболевания [40]. Ученые предполагают, что часть подобного эффекта может быть опосредована более значительным повреждением сосудов головного мозга у носителей *APOE4* [40].

Другая возможная биологическая связь между инфекцией COVID-19 и БА может осуществляться посредством активации провоспалительного цитокинового профиля. ИЛ6 и ИЛ1 ассоциируются с повышенной смертностью при COVID-19, и в последние годы большое внимание уделяется нейровоспалению как движущей силе КН. Данные показывают, что воспалительные маркеры при БА демонстрируют разные паттерны: у некоторых пациентов пик концентрации цитокинов наблюдается в продромальной фазе и затем снижается, у других она увеличивается по мере прогрессирования заболевания [41]. Доклинические данные на животных моделях БА демонстрируют, что стратегия подавления воспаления приводит к улучшению КФ [42, 43], но данные о применении противовоспалительных препаратов у пациентов с БА неубедительны, учитывая малую проницаемость ГЭБ [44].

Интересно, что, несмотря на очевидную взаимосвязь инфекции SARS-CoV-2 и прогрессирования БА, существуют доказательства того, что вирус поражает преимущественно лобные, но не височные и теменные доли [45–48]. Лобный фенотип КН, характеризующийся дефицитом внимания, абулией, нарушением логического мышления, целенаправленного поведения и торможения, часто описывался у госпитализированных пациентов с COVID-19 [49–51]. На магнитно-резонансных томограммах часто обнаруживаются признаки гипоперфузии лобно-височных отделов мозга [49, 51] или даже атрофия серого вещества лобных долей, на электроэнцефалограммах в 30% случаев выявляются медленные волны или эпилептиформные разряды в лобной области [52], а при проведении позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой обнаружены признаки фронтального гипометаболизма как у пациентов с острыми поведенческими изменениями лобного типа [45, 46], так и у больных разного возраста с аносией и агевзией [53]. Лобная кора — область мозга, ответственная за процессы оперативной памяти, планирования и мышления, и эти функции повреждаются при прогрессировании БА на более поздних стадиях [54]. Вероятнее всего, повреждение именно этой области мозга обуславливает связь между инфекцией SARS-CoV-2 и прогрессированием БА. Также концентрация внимания, беглость речи, оперативная память и ряд показателей управляющих функций преимущественно нарушались у пациентов в возрасте от 35 до 64 лет без деменции, имеющих когнитивные жалобы после пере-

несенной инфекции, и эти изменения коррелировали с уровнем С-реактивного белка, указывая на связь с воспалительными изменениями [55, 56]. Ученые из Италии собрали из сводного хранилища экспрессии генов образцы мозга пациентов с БА, которые умерли от COVID-19 и от других причин (без инфекции), а также контрольных лиц и проверили транскриптомные и интерактомные профили, сравнив когорту COVID-19 с контрольной когортой и когорту с БА с когортой БА + COVID-19. Ученые обнаружили, что SARS-CoV-2 ухудшает течение БА за счет усиления нейротоксичности, стимулируя более высокие уровни выработки бета-амилоида, воспаления, окислительного стресса и апоптоза, причем изменения происходили в основном в лобной коре, что подтверждает данные других авторов [57]. Усиление продукции и потенцирование токсичности бета-амилоида подтверждаются данными аутопсийного исследования, при котором в мозге относительно молодых пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, обнаруживалось неожиданно большое количество бета-амилоида [58].

Психосоциальные факторы и снижение уровня физической активности как факторы риска прогрессирования когнитивных нарушений

Социальная изоляция и одиночество — значимые факторы прогрессирования КН. Пожилые люди и вне пандемии часто страдают от одиночества, даже когда проживают независимо. Ограничительные мероприятия при COVID-19 потенциально еще больше изолируют людей, что приводит к негативным психологическим последствиям, включая симптомы посттравматического стресса, чувство растерянности и гнева. Более половины респондентов оценили психологическое воздействие чрезвычайной ситуации, связанной с COVID-19, как «умеренное» или «тяжелое» [59]. Пациенты, уже имеющие КН и проживающие одни, подвергаются более высокому риску психологической декомпенсации из-за постоянного пребывания дома и ограничения социальных контактов и связи со своими близкими. Примерно 15–20% людей в возрасте 65 лет и старше имеют умеренные КН, и около трети из них живут в одиночестве [60].

Огромную роль в прогрессировании КН играет вынужденное снижение уровня физической активности, связанное с ограничительными эпидемиологическими мероприятиями. Исследование DiADEM (“Dance against dementia” — «Танцы против деменции») показало, что изоляция в течение 4 нед вызвала полный регресс достигнутых за 8 нед комбинированных тренировок (танцы и фитнес) показателей улучшения КФ и кардиореспираторной тренированности [61], при этом ВОЗ определяет низкий уровень физической активности как четвертый по значимости ведущий фактор риска глобальной смертности, ответственный за 6% всех смертей в мире [62]. Результаты опроса 12 107 участников проведенного в Китае исследования показали, что почти 60% пожилых людей не выполняли необходимый объем физической активности, рекомендуемый ВОЗ для улучшения здоровья в период пандемии, по сравнению с 14% вне пандемии [63].

В целом ряде исследований показано, что в период изоляции значительно нарастают когнитивные и эмоцио-

нальные симптомы (в основном апатия, тревога, возбуждение и аберрантное двигательное поведение) [64, 65]. Больной, страдающий деменцией, при отсутствии медикаментозного лечения может ежегодно терять около трех баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [65]. В исследовании L. Vernuccio и соавт. [66] ученые наблюдали значительную потерю (3,4 балла) за более ограниченный период, что в целом указывает на ускорение снижения КФ в период изоляции, особенно при более легких формах деменции — 1–2 балла по Клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR). В этой когорте особенно важен рутинный скрининг на одиночество и психологический стресс при посещении медицинских учреждений [67].

Лечение когнитивных нарушений после COVID-19

В настоящий момент не существует рекомендаций по лечению КН после COVID-19, поэтому врачи придерживаются общепринятых принципов ведения пациентов с КН с учетом выраженного влияния ишемически-гипоксического фактора в патогенезе их развития. Основную роль в лечении и профилактике прогрессирования КН играют контроль факторов сердечно-сосудистого риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения, фибрилляции предсердий), отказ от курения и коррекция малоподвижного образа жизни. Умеренная физическая активность является доступным и эффективным способом улучшить КФ, кардиореспираторную тренированность и поструральную устойчивость [68–71]. Исследования показали, что у пожилых пациентов с умеренными КН физические нагрузки средней интенсивности улучшают производительность в различных когнитивных доменах (память, управляющие функции, концентрация внимания и скорость обработки информации) [68–71]. Занятия танцами или аэробными упражнениями в течение 6 мес способствуют увеличению объема гиппокампа и уровня нейротрофического мозгового фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в плазме крови, а также улучшение вербальной памяти и внимания [72]. В условиях изоляции при COVID-19 пожилые люди могут быть лишены возможности заниматься физическими упражнениями, что может усугубляться депрессией и постоянным чувством тревоги и очень быстро привести к значительному снижению КФ. Поэтому очень важно оказывать психосоциальную поддержку одиноким пожилым людям, например поощрять выполнение домашних программ физических тренировок с контролем в виде еженедельных посещений или телефонных звонков куратора [73].

При развитии деменции в качестве симптоматического лечения следует рекомендовать прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятора рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) мемантина. Активация глутамат-опосредованной эксайтотоксичности — универсальный механизм повреждения мозга при дементирующих заболеваниях различного генеза. Мемантин (акатинол мемантин, Merz, Германия) — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, наиболее широко используемый в лечении деменции различного генеза [74, 75]. Активация глутамата-

том NMDA-рецепторов вызывает увеличение содержания глутамата, сопровождающееся эксайтотоксичностью и накоплением кальция в клетке, приводящим к апоптозу и даже некрозу [75]. Таким образом, блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетической терапии при БА и других типах деменции [76], включая ассоциированные с коронавирусной инфекцией выраженные КН.

Эффективность мемантина была изучена на большом количестве экспериментальных моделей повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, травматическом повреждении, сосудистой деменции; отмечены изменения в виде уменьшения нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволяет предполагать нейропротективные свойства мемантина [77–79]. Длительный клинический опыт применения препарата и большое число проведенных рандомизированных клинических исследований по оценке его эффективности в лечении деменции умеренной и выраженной степени демонстрируют его несомненную эффективность в уменьшении степени выраженности КН [77–79]. Ряд работ продемонстрировали эффективность мемантина при лечении недементных форм КН и легкой деменции [80, 81]. Пациенты с более выраженными КН лучше реагировали на лечение, демонстрируя большее увеличение балла по шкале MMSE на 3-й и 6-й месяц лечения, но пациенты с умеренными КН демонстрировали лучшие показатели динамики нарушений памяти и беглости речи [81].

Кроме влияния на КФ при деменции, мемантин уменьшает поведенческие нарушения, включая симптомы возбуждения и агрессивности [82], что особенно важно для пациентов с КН и коронавирусной инфекцией, принимая во внимание существенное нарастание поведенческих и эмоциональных нарушений в период пандемии [64, 65]. Учитывая способность препарата проникать через ГЭБ и уменьшать глутамат-опосредованную эксайтотоксичность, обсуждается использование мемантина для непосредственного лечения коронавирусной инфекции, в частности для предупреждения и лечения поражения продолговатого мозга, приводящего к дыхательной недостаточности [83]. Подобные работы проведены с коронавирусом OC43, вирусом японского энцефалита и вирусом Зика [83]. При лечении COVID-19 у пациентов, страдающих деменцией, следует принимать во внимание, что из всех противодементных препаратов мемантин обладает наиболее низким риском фармакокинетических взаимодействий и может быть более безопасной альтернативой при использовании препаратов для лечения COVID-19 [84].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что между коронавирусной инфекцией и КН существует двунаправленная связь. Пациенты с КН, особенно с БА, подвергаются большему риску заражения, развитию более тяжелых форм заболевания и смерти; с другой стороны, перенесенная коронавирусная инфекция может стимулировать посредством целого ряда общих механизмов клиническую реализацию генетической предрасположенности к БА. В лечении КН, связанных с COVID-19, не только в стадии деменции, но и в стадии умеренных КН, с успехом может использоваться мемантин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Available from: <https://covid19.who.int/> (accessed 01.07.2022).
2. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28.
3. Thakur B, Dubey P, Benitez J, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep.* 2021 Apr 20;11(1):8562. doi: 10.1038/s41598-021-88130-w
4. Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(6):560-2. doi: 10.1007/s12603-020-1389-1
5. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30.
6. Toniolo S, Scarioni M, Di Lorenzo F, et al; Management Group of the EAN Dementia and Cognitive Disorders Scientific Panel. Dementia and COVID-19, a Bidirectional Liaison: Risk Factors, Biomarkers, and Optimal Health Care. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(3):883-98. doi: 10.3233/JAD-210335
7. Zhou J, Liu C, Sun Y, et al. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. *Brain Behav Immun.* 2021 Jan;91:383-92. doi: 10.1016/j.bbi.2020.10.019. Epub 2020 Oct 24.
8. Chang TS, Ding Y, Freund MK, et al; UCLA Health Data Mart Working Group. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System. *medRxiv* [Preprint]. 2020 Jul 9:2020.07.03.20145581. doi: 10.1101/2020.07.03.20145581
9. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology.* 2020 Jul 14;95(2):77-84. doi: 10.1212/WNL.0000000000009673. Epub 2020 Apr 28.
10. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2224-30. doi: 10.1093/gerona/glaa183
11. Azarpazhooh MR, Amiri A, Morovatdar N, et al. Correlations between COVID-19 and burden of dementia: An ecological study and review of literature. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:117013. doi: 10.1016/j.jns.2020.117013. Epub 2020 Jul 4.
12. Suarez-Gonzalez A et al. Impact and mortality of COVID-19 on people living with dementia: Cross-country report. 2020. Available from: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/08/International-report-on-the-impact-of-COVID-19-on-people-living-with-dementia-19-August-2020.pdf>
13. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. ApoE e4e4 Genotype and Mortality With COVID-19 in UK Biobank. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Sep 16;75(9):1801-3. doi: 10.1093/gerona/glaa169
14. Cesari M, Proietti M. COVID-19 in Italy: Ageism and Decision Making in a Pandemic. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 May;21(5):576-7. doi: 10.1016/j.jamda.2020.03.025. Epub 2020 Apr 1.
15. Alzheimer Europe. Alzheimer Europe position regarding the allocation of scarce medical resources for intensive care services during the COVID-19 pandemic. 2020. Available from: <https://www.ceafa.es/files/2020/04/2020-intensive-care-services-during-covid-19-1.pdf>
16. 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.
17. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul 14.
18. Alonso-Lana S, Marquie M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020 Oct 26;12:588872. doi: 10.3389/fnagi.2020.588872
19. Pinna P, Grewal P, Hall JP, et al. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020 Aug 15;415:116969. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969. Epub 2020 Jun 3.
20. Zarifkar P, Peinkhofer C, Benros ME, Kondziella D. Frequency of Neurological Diseases After COVID-19, Influenza A/B and Bacterial Pneumonia. *Front Neurol.* 2022 Jun 23;13:904796. doi: 10.3389/fneur.2022.904796
21. Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2021 Mar;58(3):1017-23. doi: 10.1007/s12035-020-02177-w. Epub 2020 Oct 19.
22. Ding Q, Shults NV, Gychka SG, et al. Protein Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is Upregulated in Brains with Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 8;22(4):1687. doi: 10.3390/ijms22041687
23. 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
24. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):1018-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
25. Park MD. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):351. doi: 10.1038/s41577-020-0317-2
26. Fenrich M, Mrdenovic S, Balog M, et al. SARS-CoV-2 Dissemination Through Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020 Aug 5;14:229. doi: 10.3389/fncel.2020.00229
27. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020 Nov;16(11):636-44. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3. Epub 2020 Aug 24.
28. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-29. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2. Epub 2020 Oct 5.
29. Pensato U, Muccioli L, Cani I, et al. Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Apr;8(4):968-79. doi: 10.1002/acn3.51348. Epub 2021 Mar 29.
30. Meneses G, Cardenas G, Espinosa A, et al. Sepsis: developing new alternatives to reduce neuroinflammation and attenuate brain injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Feb;1437(1):43-56. doi: 10.1111/nyas.13985. Epub 2018 Nov 29.
31. Perrin P, Collongues N, Baloglu S, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021 Jan;28(1):248-58. doi: 10.1111/ene.14491. Epub 2020 Oct 5.
32. Aceti A, Margarucci LM, Scaramucci E, et al. Serum S100B protein as a marker of severity in COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2020 Oct 29;10(1):18665. doi: 10.1038/s41598-020-75618-0
33. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences From Cerebrospinal Fluid Analyses. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):e3019-e3026. doi: 10.1093/cid/ciaa1933
34. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27.

35. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
36. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013 Feb;9(2):106-18. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263. Epub 2013 Jan 8. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2013. doi: 10.1038/nrneurol.2013.32
37. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE ε4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2231-2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
38. Motta C, Finardi A, Toniolo S, et al. Protective Role of Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokines in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease Carrying Apolipoprotein E4 Genotype. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(2):681-9. doi: 10.3233/JAD-191250
39. Li J, Long X, Huang H, et al. Resilience of Alzheimer's Disease to COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(1):67-73. doi: 10.3233/JAD-200649
40. Kurki SN, Kantonen J, Kaivola K, et al. APOE ε4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: a Finnish biobank, autopsy and clinical study. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Dec 23;9(1):199. doi: 10.1186/s40478-021-01302-7
41. Brosseron F, Krauthausen M, Kummer M, Heneka MT. Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview. *Mol Neurobiol.* 2014 Oct;50(2):534-44. doi: 10.1007/s12035-014-8657-1. Epub 2014 Feb 25.
42. Rachal Pugh C, Fleshner M, Watkins LR, et al. The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1β. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001 Jan;25(1):29-41. doi: 10.1016/s0149-7634(00)00048-8
43. Sheng JG, Ito K, Skinner RD, et al. *In vivo* and *in vitro* evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 1996 Sep-Oct;17(5):761-6. doi: 10.1016/0197-4580(96)00104-2
44. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006378. doi: 10.1002/14651858.CD006378.pub2
45. Cani I, Barone V, D'Angelo R, et al. Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J Neurol.* 2021 Jan;268(1):16-9. doi: 10.1007/s00415-020-10057-5. Epub 2020 Jul 11.
46. Delorme C, Paccoud O, Kas A, et al; CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol.* 2020 Dec;27(12):2651-7. doi: 10.1111/ene.14478. Epub 2020 Sep 22.
47. Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, et al; on the behalf of CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jul;48(8):2543-57. doi: 10.1007/s00259-020-05178-y. Epub 2021 Jan 15. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jul;49(9):3304.
48. Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, et al. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis.* 2021;81(1):75-81. doi: 10.3233/JAD-210008
49. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
50. Muccioli L, Pensato U, Cani I, et al. COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. *Ann Neurol.* 2020 Oct;88(4):860-1. doi: 10.1002/ana.25855. Epub 2020 Aug 14.
51. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 May;92(5):567-8. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173. Epub 2020 Nov 20.
52. Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure.* 2020 Dec;83:234-41. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.014. Epub 2020 Oct 19.
53. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, et al. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol.* 2020 Jul;27(7):1042-3. doi: 10.1016/j.acra.2020.04.030. Epub 2020 May 3.
54. O'Reilly RC. The What and How of prefrontal cortical organization. *Trends Neurosci.* 2010 Aug;33(8):355-61. doi: 10.1016/j.tins.2010.05.002. Epub 2010 Jun 22.
55. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020 Oct;129:98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022. Epub 2020 Jun 30.
56. Vintimilla R, Hall J, Johnson L, O'Bryant S. The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: A cross-sectional study of the HABLE cohort. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(19):e15605. doi: 10.1097/MD.00000000000015605
57. Chiricosta L, Gugliandolo A, Mazzon E. SARS-CoV-2 Exacerbates Beta-Amyloid Neurotoxicity, Inflammation and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 19;22(24):13603. doi: 10.3390/ijms222413603
58. Harker RC, Priemer DS. Beta-Amyloid Deposits in Young COVID Patients. Available from: <https://ssrn.com/abstract=4003213> (accessed 25.04.2022).
59. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 6;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729
60. Amjad H, Roth DL, Samus QM, et al. Potentially Unsafe Activities and Living Conditions of Older Adults with Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jun;64(6):1223-32. doi: 10.1111/jgs.14164. Epub 2016 Jun 2.
61. Ammar A, Boukhris O, Halfpaap N, et al. Four Weeks of Detraining Induced by COVID-19 Reverse Cardiac Improvements from Eight Weeks of Fitness-Dance Training in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 31;18(11):5930. doi: 10.3390/ijerph18115930
62. World Health Organization et al. World Health Organization Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: WHO; 2010. International Journal of Movement Science and Rehabilitation. ISSN-2674-9181
63. Qin F, Song Y, Nassiss GP, et al. Prevalence of insufficient physical activity, sedentary screen time and emotional well-being during the early days of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak in China: a national cross-sectional study. *SSRN Electron J.* Jan 2020. doi: 10.2139/ssrn.3566176
64. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1744-7. doi: 10.1111/ene.14339. Epub 25 May 2020.
65. Canevelli M, Valletta M, Toccaceli Blasi M, et al. Facing Dementia During the COVID-19 Outbreak. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Aug;68(8):1673-6. doi: 10.1111/jgs.16644. Epub 2020 Jun 9.
66. Vernuccio L, Sara D, Inzerillo F, et al. Effect of COVID-19 quarantine on cognitive, functional and neuropsychiatric symptoms in patients with mild cognitive impairment and dementia. *Aging Clin Exp Res.* 2022 May;34(5):1187-94. doi: 10.1007/s40520-022-02113-z. Epub 2022 Mar 24.
67. Cudjoe TKM, Kotwal AA. "Social Distancing" Amid a Crisis in Social Isolation and Loneliness. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Jun;68(6):E27-E29. doi: 10.1111/jgs.16527. Epub 2020 May 15.

68. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Sep 3;300(9):1027-37. doi: 10.1001/jama.300.9.1027. Erratum in: *JAMA*. 2009 Jan 21;301(3):276.
69. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, et al. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Arch Intern Med*. 2012 Apr 23;172(8):666-8. doi: 10.1001/archinternmed.2012.379. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2013 Aug 12;173(15):1477.
70. Varela S, Ayan C, Cancela JM, Martin V. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study. *Clin Rehabil*. 2012 May;26(5):442-50. doi: 10.1177/0269215511425835. Epub 2011 Nov 24.
71. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483
72. Rehfeld K, Lüders A, Hökelmann A, et al. Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. *PLoS One*. 2018 Jul 11;13(7):e0196636. doi: 10.1371/journal.pone.0196636
73. Chaabene H, Prieske O, Herz M, et al. Home-based exercise programmes improve physical fitness of healthy older adults: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis with relevance for COVID-19. *Ageing Res Rev*. 2021 May;67:101265. doi: 10.1016/j.arr.2021.101265. Epub 2021 Feb 8.
74. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachev* [Dementia: a guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. (In Russ.)].
75. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 319 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeymera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 319 p. (In Russ.)].
76. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug 1;92(16):7162-6. doi: 10.1073/pnas.92.16.7162
77. Ambrozi L, Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine — results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry*. 1988 May;21(3):144-6. doi: 10.1055/s-2007-1014666
78. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
79. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428-37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38
80. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):49-54. [Uspenskaya OV, Yakhno NN. The effect of memantine on the cognitive functions of patients with the amnesic variant of the syndrome of moderate cognitive impairment (clinical-psychological and neurochemical study). *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2009;14(3):49-54 (In Russ.)].
81. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Efficacy of Akatinol Memantine in patients with non-dementia cognitive disorders. Results of multicenter clinical observation. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010;15(2):52-8 (In Russ.)].
82. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0302
83. Brenner SR. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2341-2. doi: 10.1002/jmv.26030. Epub 2020 Jun 2.
84. Balli N, Kara E, Demirkan K. The another side of COVID-19 in Alzheimer's disease patients: Drug-drug interactions. *Int J Clin Pract*. 2020 Oct;74(10):e13596. doi: 10.1111/ijcp.13596

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.04.2022/18.07.2022/19.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Пирибедил в лечении психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Яковенко Е.В.¹, Аббасов Ф.А.²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва
¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Психические и когнитивные нарушения являются распространенными немоторными симптомами болезни Паркинсона (БП), с которыми сталкиваются более половины пациентов на различных стадиях заболевания. Данные симптомы значительно снижают качество жизни пациентов и их родственников. В статье отражены особенности патогенеза психических и когнитивных нарушений при БП, а также роль агониста дофаминовых рецепторов пирибедила в их коррекции. Пирибедил, обладая хорошим профилем безопасности и переносимости, а также, предположительно, оказывая положительный эффект в отношении таких немоторных симптомов БП, как повышенная дневная сонливость, депрессия, апатия, ангедония и когнитивные функции, может значительно повышать качество жизни пациентов и их приверженность терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные симптомы; апатия; депрессия; деменция; пирибедил.

Контакты: Елена Владимировна Яковенко; helenaabracham@gmail.com

Для ссылки: Яковенко ЕВ, Аббасов ФА. Пирибедил в лечении психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):103–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-103-107

Piribedil in the treatment of mental and cognitive impairments in Parkinson's disease

Yakovenko E.V.¹, Abbasov F.A.²

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow
¹80, Volokolamskoye Sh., Moscow 125367, Russia; ²23, Marshal Novikov St., Moscow 123098, Russia

Mental and cognitive impairments are common non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD), which affect more than half of patients at various stages of the disease. These symptoms significantly reduce the quality of life of patients and their relatives. The article reflects the features of the pathogenesis of mental and cognitive impairments in PD, as well as the role of the dopamine receptor agonist piribedil in their correction. Piribedil, having a good safety and tolerability profile, and also, presumably, having a positive effect on such non-motor symptoms of PD as increased daytime sleepiness, depression, apathy, anhedonia and cognitive functions, can significantly improve the quality of life of patients and their adherence to therapy.

Keyword: Parkinson's disease; non-motor symptoms; apathy; depression; dementia; piribedil.

Contact: Elena Vladimirovna Yakovenko; helenaabracham@gmail.com

For reference: Yakovenko EV, Abbasov FA. Piribedil in the treatment of mental and cognitive impairments in Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):103–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-103-107

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности возрастзависимым нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Эпидемиологические исследования показали, что БП затрагивает 1–2% населения старше 65 лет и 4–5% людей старше 85 лет [1]. Около 10% случаев БП развиваются в более молодой возрастной группе (20–50 лет) и в 1,5 раза чаще встречаются у мужчин.

БП клинически проявляется моторными симптомами (МС; тремор, брадикинезия, ригидность, постуральная неустойчивость) в сочетании с немоторными проявлениями [2].

Симптомы БП являются гетерогенной группой и могут быть классифицированы на дофаминергические и недофаминергические, что обуславливает рациональность применения различной по патогенетическому эффекту терапии для их коррекции. При этом следует отметить, что не только МС, но и многие немоторные симптомы (НМС) являются дофаминчувствительными [3].

Существующие международные и российские рекомендации по медикаментозной терапии БП рекомендуют следующие группы препаратов: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы моноаминоксидазы В (иМАО-В), антагонисты N-метил-D-ас-

партата (глутамата), антихолинергические средства (холинолитики), а также более 10 типов препаратов для коррекции НМС [4, 5].

Немоторные нарушения при болезни Паркинсона

В течение последних 20 лет НМС при БП рассматриваются как важный компонент клинической картины, зачастую более значительно влияющий на состояние пациента, чем МС [6]. НМС могут встречаться на любых стадиях заболевания, к ним относят: гипосмию, нарушение сна и бодрствования, вегетативную дисфункцию (нарушение функции сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и мочеполовой сферы), а также психические нарушения (когнитивные, аффективные, психические, личностные и поведенческие расстройства) [5].

Депрессия при БП встречается у 20–50% пациентов, ее распространенность в три раза превышает частоту депрессии в соответствующей возрастной популяции [7]. При БП преобладает депрессия легкой и умеренной степени выраженности. Симптомы депрессии могут развиваться за несколько лет до начала заболевания, но чаще возникают в начале заболевания и/или в период нарастания двигательных расстройств, при появлении флуктуаций и дискинезий. К симптомам депрессии относятся: сниженный фон настроения, снижение интереса к активностям, снижение или набор массы тела, нарушение аппетита, инсомния или гиперсомния, психомоторное возбуждение или ретардация, невозможность принимать решения, мысли о смерти, очерченные или неочерченные суицидальные идеи, суицидальные попытки. К факторам риска развития депрессии при БП относятся генетические предпосылки (носители мутации Gly2019Ser в гене *LRRK2*, мутации в гене *GBA*), женский пол, развернутые стадии БП и когнитивные нарушения. В отличие от депрессии иной этиологии, при БП реже наблюдаются чувство вины, пониженная самооценка и суицидальные действия.

Апатия является нарушением поведения, часто встречающимся у пациентов с БП. Это симптом определяется как снижение мотивации вместе со снижением целенаправленного поведения и эмоциональными нарушениями [8]. Частота встречаемости апатии при БП, по данным разных источников, варьирует от 13,9 до 70% [9] и ассоциирована с более старшим возрастом, повышенным риском развития депрессии, более тяжелыми двигательными нарушениями и инвалидизацией. Также уровень апатии прямо коррелирует с когнитивным дефицитом, в особенности с нарушением исполнительных функций, которые связаны с деятельностью префронтальной коры и подкорковых регионов, в том числе базальных ганглиев [10]. Апатию при БП рассматривают как НМС, связанный с дофаминергическим и холинергическим дефицитом. При БП апатия может рассматриваться как составляющая депрессивного расстройства или самостоятельный коморбидный симптом заболевания [11]. Сочетание апатии и депрессии при БП может быть обусловлено общими звеньями патофизиологии этих нарушений — дисфункцией структур лимбической системы и медиоорбитальной префронтальной коры, ответственных за мотивационно обусловленное поведение (так называемые процессы

«вознаграждения»). К мозговым системам «вознаграждения» относят дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга [12]. О значимости дофаминергических механизмов развития апатии при БП, в частности, свидетельствуют данные о встречаемости апатии в качестве ведущего проявления послеоперационного «синдрома отмены дофаминергической терапии» после двусторонней глубокой стимуляции субталамического ядра, проводимой с целью коррекции двигательных флуктуаций и дискинезий [13]. Следует разделять апатию при БП на «нативную» и связанную со снижением дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов в послеоперационном периоде, в частности, после глубокой стимуляции субталамического ядра. Прибебидил показал наибольшую эффективность именно при использовании для коррекции апатии, возникающей при снижении дозы дофаминергических препаратов.

Тревожность — один из наиболее частых симптомов при БП, встречающийся примерно у 31% пациентов и выраженно влияющий на качество жизни [14]. Тревожность может проявляться паническими атаками, фобиями, генерализованным тревожным расстройством. В исследовании К. Zhu и соавт. [15] было включено 409 пациентов с БП, наблюдавшихся ежегодно в течение 5 лет. Из них 16% пациентов имели признаки тревожности, оцененные по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, подшкала «Тревога» (Hospital Anxiety and Depression Scale — Anxiety, HADS-A; >11 баллов) уже при первичном обследовании, а еще у 19% пациентов тревожность развилась в процессе наблюдения со средним временем появления симптома 2,6 года. Большинство (70%) пациентов с тревогой также страдали депрессией. Женский пол, когнитивные нарушения, депрессия, вегетативные нарушения, нарушения засыпания и поддержания сна, а также повышенная дневная сонливость при первичной оценке были ассоциированы с повышением балла по HADS-A с течением времени.

Эффективность прибебидила в коррекции психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Прибебидил является неэрготаминовым АДР, влияющим преимущественно на D2-D3-рецепторы; кроме этого, он обладает способностью блокировать α_2 -адренорецепторы. Прибебидил обладает переносимостью и профилем побочных эффектов, сопоставимыми с другими препаратами данной группы, что подтверждается результатами многолетних наблюдений и исследований. Как и в случае приема других неэрготаминовых АДР, применение прибебидила не несет рисков развития легочного, ретроперитонеального и клапанного фиброза. Следует отдельно отметить, что на настоящий момент не существует данных о большем клиническом эффекте или лучшей переносимости при применении различных АДР.

Эффективность прибебидила в отношении психических и когнитивных симптомов БП связана не только с дофаминергическим эффектом препарата, но и с его действием как антагониста α_2 -адренорецепторов. Антагонисты α_2 -адренорецепторов путем стимуляции эндогенного высвобождения норадреналина потенциально повышают уро-

вень бодрствования, улучшают селективное внимание, обучение и консолидацию памяти [16]. Более того, воздействуя на $\alpha 2$ -адренорецепторы на холинергических окончаниях, пирибедил непрямым путем усиливает высвобождение ацетилхолина в лобной коре, что показано в опытах на крысах [17]. Воздействуя на два взаимосвязанных субстрата, антагонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов также могут приводить к антидепрессивному эффекту: во-первых, за счет активации моноаминергических кортико-лимбических проекций, а во-вторых, за счет усиления нейрогенеза в гиппокампе [18, 19].

Действие пирибедила на некоторые немоторные аспекты было оценено на животных моделях БП. Фармакологические свойства препарата, связанные с антагонизмом к $\alpha 2$ -адренорецепторам, могут оказывать положительный эффект на бдительность, внимание, память и настроение. Впервые в исследованиях по изучению двигательного поведения было показано, что пирибедил способен повышать уровень бдительности и бодрствования у обезьян [20, 21]. Эти данные позднее были подтверждены в более целенаправленных исследованиях: пирибедил оказывал положительный эффект на бодрствование и тест с движениями головой за стимулом и показал более выраженное действие, чем леводопа, в отношении этих параметров [22]. Гипотеза о том, что этот эффект может быть связан с блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов, согласуется с обнаруженной способностью пирибедила блокировать гипно-седативную активность агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов ксилазина *in vivo* [23].

Воздействие пирибедила на дефицит внимания было изучено на модели индуцированного 6-гидроксидофамином паркинсонизма у крыс [24]. Перед лечением крыс тренировали зажимать рычаг, определять стимул, возникающий в различные промежутки времени, и прекращать нажатие на рычаг как можно быстрее после возникновения стимула. Успешным прохождением задания считалось внимание крыс к стимулу. Воздействие 6-гидроксидофамина приводило к дефициту определения стимулов и задержке времени реакции. Пирибедил, вводимый в дозе 0,3 мг/кг в течение 3 нед, значительно уменьшал акинезию, вызванную деpleцией дофамина в стриатуме, и прогрессивно улучшал уровень внимания. Эти эффекты потенцировались на фоне совместного приема леводопы. Авторы объяснили этот механизм индуцированным блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов высвобождением ацетилхолина в базальной части мозга. В то же время дополнительный дефицит при БП может быть связан с холинергической дегенерацией в этих регионах [25].

В отношении памяти действие пирибедила изучалось в некоторых исследованиях на грызунах [26]. Исследуемые парадигмы включали опознавание объектов для измерения способности формирования памяти, двух-уровневый радиальный лабиринт для изучения гибкости запоминания и тест рабочей памяти. Пирибедил увеличивал у молодых крыс способность к распознаванию объектов и оказывал положительный эффект на связанные с возрастом нарушения памяти в экспериментах с лабиринтом у мышей. Авторы предположили, что высвобождение ацетилхолина, индуцированное блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов, может служить объяснением этих эффектов.

Наконец, потенциальный антидепрессивный эффект пирибедила исследовался в тесте с плаванием у мышей [27]. Пирибедил дозозависимо увеличивал подвижность. В дозах, использованных в исследовании, пирибедил не стимулировал локомоторную функцию, и полученные данные подтверждают влияние стимуляции D2-рецепторов на уменьшение уровня депрессии.

Таким образом, экспериментальные данные, полученные на животных моделях, согласуются с предположением, что пирибедил может быть эффективным средством для лечения сомнолентии, дефицита внимания, когнитивной дисфункции или сниженного фона настроения у пациентов с БП. Эффективность пирибедила в отношении улучшения внимания и когнитивных функций может быть связана со стимуляцией высвобождения ацетилхолина на фоне блокады $\alpha 2$ -адренергических пресинаптических рецепторов, а антидепрессивный эффект, в свою очередь, — с активацией D2-рецепторов.

Данные о влиянии пирибедила на НМС при БП основаны в основном на анализе вторичных конечных точек исследований или апостериорном анализе исследований, направленных, в первую очередь, на изучение воздействия препарата на моторные функции. Однако дизайн некоторых исследований предусматривал именно изучение влияния пирибедила на НМС пациентов с БП и групп лиц без БП.

Эффективность пирибедила в отношении апатии изучалась в 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 37 пациентов с БП, у которых симптомы апатии проявлялись в течение первого года после установки системы глубокой стимуляции мозга в субталамические ядра для лечения МС БП [28]. Первичной конечной точкой исследования являлось уменьшение уровня апатии по Шкале апатии Старкстейна. Вторичные конечные точки включали смягчение депрессии (по Опроснику депрессии Бека) и тревожности (по Опроснику тревожности Бека), улучшение качества жизни (по опроснику Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) и уменьшение выраженности ангедонии (по Шкале удовлетворенности жизнью Снейта—Гамильтона). Исследовательские конечные точки также включали Опросник апатии Роберта и Шкалу депрессии Гамильтона. По результатам лечения количество баллов по Шкале апатии Старкстейна уменьшилось на 34,6% в группе пирибедила по сравнению с уменьшением на 3,2% в группе плацебо ($p=0,015$), а по Опроснику апатии Роберта — снизилось на 46,6% против увеличения на 2,3% в группе плацебо ($p=0,005$). В группе лечения пирибедилом количество баллов по Опроснику депрессии Бека уменьшилось на 19,8, тревожности по Опроснику тревожности Бека — на 22,8% (в группе плацебо отмечалось увеличение на 1,4% и уменьшение на 8,3% соответственно; статистической значимости достичь не удалось). Прием пирибедила также приводил к улучшению качества жизни (-16,2% против +6,7% в группе плацебо; $p=0,08$) и уменьшению выраженности ангедонии (-49% против -5,6% в группе плацебо; $p=0,08$).

Влияние пирибедила на уровень бодрости изучалось в 11-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании, в которое было включено 80 пациентов с БП, испытывающих повышенную дневную сонливость на фо-

не приема прамипексола или ропинирола [29]. Пирибедил назначался в дозах, эквивалентных по отношению к принимаемым до исследования препаратам. Первичной конечной точкой было среднее время реакции во второй части теста «на бодрость» Батарей тестов по оценке внимания. Вторичные конечные точки включали Шкалу сонливости Эпворта, Унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS), нейропсихологическое тестирование. В исследовании не было показано статистически значимых результатов по оценке времени реакции, однако пациенты, принимавшие пирибедил, показали более выраженное снижение по Шкале сонливости Эпворта по сравнению с пациентами, продолжившими прием прамипексола или ропинирола (-4 балла против -2 баллов; $p < 0,01$).

В исследовании A. Castro-Caldas и соавт. [12] сравнивались влияние пирибедила и бромокriptина на когнитивные функции в группах из 178 пациентов с ранней БП. Как через 6, так и через 12 мес был выявлен значимый положительный эффект пирибедила на результаты Висконсинского теста сортировки карточек у пациентов младше 70 лет (+0,2 балла), в то время как в группе бромокriptина отмечено ухудшение на 0,3 балла ($p = 0,03$). Пирибедил также продемонстрировал положительное влияние на функции памяти у испытуемых, не страдающих БП. Два рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования, проведенных в младшей и старшей возрастных группах здоровых лиц, выявило, что пирибедил повышал когнитивные функции (время реакции, вспоминание слов и картинок, рабочую память, способность к решению задач) [30, 31].

Доказательства, подтверждающие возможный антидепрессивный эффект пирибедила, получены преимущест-

венно из неконтролируемых исследований. В работе G. Mentenopoulos и соавт. [11] баллы по Опроснику депрессии Бека на фоне приема пирибедила снизились на 29% ($p < 0,01$), хотя отсутствие группы сравнения не может исключить влияния эффекта плацебо. P. Rondot и соавт. [13] также отметили снижение уровня депрессии на 30% после лечения пирибедилом в открытом исследовании, что не исключает эффекта плацебо.

В рекомендациях по лечению МС и НМС БП действие пирибедила рассматривается как эффективное для коррекции МС БП в качестве симптоматической монотерапии, в качестве дополнительной к леводопе терапии при лечении пациента с начальными стадиями БП.

Данные результаты согласуются с нашими наблюдениями.

Приверженность лечению является одним из важнейших факторов эффективности терапевтических стратегий [32]. В исследовании D.J. Daley и соавт. [33] на 772 пациентах с БП определены факторы, влияющие на приверженность терапии: аффективные расстройства, когнитивные нарушения, недостаточная эффективность в отношении симптомов заболевания, влияющих на качество жизни, более молодой возраст дебюта заболевания и большая длительность болезни, сложный режим дозирования, назначение сразу нескольких препаратов, прием алкоголя, низкий уровень образования и низкая осведомленность о заболевании, отсутствие супруга/партнера, низкий социальный уровень, отсутствие работы и мужской пол. Пирибедил, обладая хорошим профилем безопасности и переносимости, а также, предположительно, оказывая положительный эффект в отношении таких НМС БП, как повышенная дневная сонливость, депрессия, апатия, ангедония и когнитивные функции, может значительно повышать качество жизни пациентов и их приверженность терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008 Sep;255 Suppl 5:18-32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3
- Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
- Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct;14(5):310-22. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741. Epub 2014 Apr 3.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Aug;33(8):1248-66. doi: 10.1002/mds.27372. Epub 2018 Mar 23.
- Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease — an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-98. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17.
- Титова НВ, Чаудхури КР. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):5-18. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.1 [Titova NV, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(4):5-18. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.1 (In Russ.)].
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol*. 2002 Apr;249(4):419-23. doi: 10.1007/s004150200032
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, et al. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015 May;14(5):518-31. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00019-8. Epub 2015 Apr 12.
- Santangelo G, Trojano L, Barone P, et al. Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol*. 2013 Jan 1;27(4):501-13. doi: 10.3233/BEN-129025
- Santangelo G, D'Iorio A, Maggi G, et al. Cognitive correlates of "pure apathy" in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug;53:101-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.023. Epub 2018 Apr 24.
- Mentenopoulos G, Katsarou Z, Bostantjopoulou S, et al. Piribedil therapy in Parkinson's disease. Use of the drug in the retard form. *Clin Neuropharmacol*. 1989 Feb;12(1):23-8.
- Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):500-9. doi: 10.1002/mds.20750
- Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *J Neurol*. 1992;239 Suppl 1:S28-34. doi: 10.1007/BF00819564

14. Broen MP, Narayan NE, Kuijf ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016 Aug;31(8):1125-33. doi: 10.1002/mds.26643. Epub 2016 Apr 29.
15. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Onset and evolution of anxiety in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2017 Feb;24(2):404-11. doi: 10.1111/ene.13217. Epub 2016 Dec 29.
16. Pertovaara A, Haapalinna A, Sirvio J, et al. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist. *CNS Drug Rev.* 2005 Autumn;11(3):273-88. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00047.x
17. Tellez S, Colpaert F, Marien M. Acetylcholine release in the rat prefrontal cortex *in vivo*: modulation by alpha 2-adrenoceptor agonists and antagonists. *J Neurochem.* 1997 Feb;68(2):778-85. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.68020778.x
18. Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the alpha2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci.* 2001 Apr 6;68(19-20):2277-85. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01016-5
19. Rizk P, Salazar J, Raisman-Vozari R, et al. The alpha2-adrenoceptor antagonist dexefaroxan enhances hippocampal neurogenesis by increasing the survival and differentiation of new granule cells. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Jun;31(6):1146-57. doi: 10.1038/sj.npp.1300954
20. Smith L, De Salvia M, Jenner P, et al. An appraisal of the antiparkinsonian activity of piribedil in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmosets. *Mov Disord.* 1996 Mar;11(2):125-35. doi: 10.1002/mds.870110203
21. Smith LA, Jackson MG, Bonhomme C, et al. Transdermal administration of piribedil reverses MPTP-induced motor deficits in the common marmoset. *Clin Neuropharmacol.* 2000 May-Jun;23(3):133-42. doi: 10.1097/00002826-200005000-00002
22. Smith LA, Tel BC, Jackson MJ, et al. Repeated administration of piribedil induces less dyskinesia than L-dopa in MPTP-treated common marmosets: a behavioural and biochemical investigation. *Mov Disord.* 2002 Sep;17(5):887-901. doi: 10.1002/mds.10200
23. Millan MJ, Cussac D, Milligan G, et al. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Jun;297(3):876-87.
24. Turle-Lorenzo N, Maurin B, Puma C, et al. The dopamine agonist piribedil with L-DOPA improves attentional dysfunction: relevance for Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Nov;319(2):914-23. doi: 10.1124/jpet.106.109207. Epub 2006 Aug 18.
25. Flynn DD, Mash DC. Characterization of L-[3H]nicotine binding in human cerebral cortex: comparison between Alzheimer's disease and the normal. *J Neurochem.* 1986;47:1948-54.
26. Marighetto A, Valerio S, Philippin JN, et al. Comparative effects of the dopaminergic agonists piribedil and bromocriptine in three different memory paradigms in rodents. *J Psychopharmacol.* 2008 Jul;22(5):511-21. doi: 10.1177/0269881107083836. Epub 2008 Feb 28.
27. Brocco M, Dekeyne A, Papp M, et al. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol.* 2006 Nov;17(7):559-72. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
28. Thobois S, Lhommee E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013 May;136(Pt 5):1568-77. doi: 10.1093/brain/awt067. Epub 2013 Mar 29.
29. Eggert K, Ohlwein C, Kassubek J, et al. Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients With Parkinson Disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD): an 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole. *Clin Neuropharmacol.* 2014 Jul-Aug;37(4):116-22. doi: 10.1097/WNF.0000000000000041
30. Peretti CS, Gierski F, Harrois S. Cognitive skill learning in healthy older adults after 2 months of double-blind treatment with piribedil. *Psychopharmacology.* 2004 Nov;176(2):175-81. doi: 10.1007/s00213-004-1869-8. Epub 2004 May 12.
31. Schuck S, Bentue-Ferrer D, Kleinermans D, et al. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002 Feb;16(1):57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
32. Straka I, Minar M, Skorvanek M, et al. Adherence to Pharmacotherapy in Patients With Parkinson's Disease Taking Three and More Daily Doses of Medication. *Front Neurol.* 2019 Jul 31;10:799. doi: 10.3389/fneur.2019.00799. eCollection 2019.
33. Daley DJ, Myint PK, Gray RJ, Deane KH. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Dec;18(10):1053-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.09.004. Epub 2012 Sep 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.05.2022/16.07.2022/18.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Яковенко Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7514-5736>

Аббасов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-0445>

Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов)

Танащян М.М.¹, Шамалов Н.А.², Вознюк И.А.³, Янишевский С.Н.⁴, Виноградов О.И.⁵, Хасанова Д.Р.⁶, Тихомирова О.В.⁷, Парфенов В.А.⁸, Ощепкова Е.В.⁹, Ежов М.В.⁹, Гуревич В.С.^{10, 11}, Архипов В.В.¹²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; ⁴ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁷ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург; ⁸ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва; ¹⁰ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А; ⁴Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁵Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁷Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2; ⁸Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁹Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; ¹⁰Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; ¹¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ¹²125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Междисциплинарное заседание Совета экспертов на тему: «Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения» состоялось 6 июля 2022 г. В заключении Совета экспертов отмечено: после верификации нарушения липидного обмена рекомендуется начать или продолжить терапию статинами настолько рано, насколько это возможно, у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Для вторичной профилактики ИИ необходимо добиваться достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), установленного для каждой категории сердечно-сосудистого риска, с последовательным назначением максимально переносимой дозы статинов с биохимическим контролем эффективности и безопасности терапии в интервале 4–12 нед. Недостаточная эффективность статинов требует подключения терапии эзетимибом и решения вопроса об увеличении дозы статинов; при непереносимости статинов и/или противопоказаниях к их назначению следует рассмотреть раннее назначение ингибиторов действия пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9): эволокумаба, алирокумаба — или ингибитора синтеза PCSK9 инклизирана. При уровне ХС ЛПНП >5,0 ммоль/л у больных группы экстремального или очень высокого риска, перенесших атеротромботический ИИ / ТИА, необходимо рассмотреть возможность максимально раннего назначения комбинации статина, эзетимиба и ингибитора действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитора синтеза PCSK9 (инклизиран).

Ключевые слова: ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; профилактика ишемического инсульта; холестерин липопротеидов низкой плотности; гиполипидемическая терапия; статины; ингибиторы действия и синтеза PCSK9; инклизиран.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Танащян ММ, Шамалов НА, Вознюк ИА и др. Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):108–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-108-113

Control of dyslipidemia in the prevention of recurrent ischemic cerebrovascular accidents (expert opinion)

Tanashyan M.M.¹, Shamalov N.A.², Voznyuk I.A.³, Yanishevsky S.N.⁴, Vinogradov O.I.⁵, Khasanova D.R.⁶, Tikhomirova O.V.⁷, Parfenov V.A.⁸, Oshchepkova E.V.⁹, Ezhov M.V.⁹, Gurevich V.S.^{10,11}, Arkhipov V.V.¹²

¹Research Centre of Neurology, Moscow; ²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow; ³I.I. Dzhaneldzhe Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg; ⁴M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ⁵National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russia; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁷Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg; ⁸I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹National Medical Research Center of Cardiology named after E.I. Chazov, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁰Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg; ¹¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg; ¹²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³3, Budapestskaya St., lit. A, Saint Petersburg 192242, Russia; ⁴6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 195027, Russia; ⁵70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia; ⁶49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ⁷4/2, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ⁸11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁹15a, 3d Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia; ¹⁰7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia; ¹¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ¹²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

On July 6, 2022, an interdisciplinary meeting of the Expert Council was held on the topic "Control of dyslipidemia in the prevention of acute and recurrent ischemic cerebrovascular accidents". The conclusion of the Expert Council was that after verification of a lipid metabolism abnormality, in patients with ischemic stroke (IS) and transient ischemic attack (TIA) it is recommended to start or continue statin therapy as early as possible. For secondary prevention of IS, it is necessary to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) set for each category of cardiovascular risk, with consistent administration of the maximum tolerated dose of statins with biochemical monitoring of the effectiveness and safety of therapy in the interval of 4–12 weeks. The insufficient effectiveness of statins requires the inclusion of ezetimibe therapy and the decision to increase the dose of statins; in case of intolerance to statins and / or contraindications to their administration, early administration of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: evolocumab, alirocumab – or an PCSK9 synthesis inhibitor, inclisiran, should be considered. At a LDL-C level of >5.0 mmol/l in patients of the extreme or very high risk group who have had atherothrombotic IS / TIA, necessary administration of a combination including a statin, ezetimibe and an PCSK9 inhibitor (evolocumab, alirocumab) or a PCSK9 synthesis inhibitor (inclisiran) should be considered as early as possible.

Keywords: dyslipidemia; ischemic stroke; transient ischemic attack; prevention of ischemic stroke; low-density lipoprotein cholesterol; lipid-lowering therapy; statins; PCSK9 inhibitors; inclisiran.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalov@gmail.com

For reference: Tanashyan MM, Shamalov NA, Voznyuk IA, et al. Control of dyslipidemia in the prevention of recurrent ischemic cerebrovascular accidents (expert opinion). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):108–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-108-113

6 июля 2022 г. состоялось междисциплинарное заседание Совета экспертов с участием неврологов, кардиологов и клинических фармакологов на тему «Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения», на котором рассматривались следующие вопросы:

- 1) проблемы организации медицинской помощи больным с ишемическим инсультом (ИИ) / транзиторной ишемической атакой (ТИА) и нарушениями липидного обмена;
- 2) качество оказания медицинской помощи пациентам с ИИ в аспекте диагностики, лечения дислипидемии и контроля за целевыми показателями липидов, а также эффективности диспансерного наблюдения;
- 3) подходы к лечению дислипидемии, включая новые возможности, с целью первичной и вторичной профилактики ИИ;
- 4) анализ международных и российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИИ и нарушением липидного обмена;

5) результаты клинических исследований лекарственного препарата инклисiran в терапии пациентов с семейной гиперхолестеринемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротической природы и эквивалентами сердечно-сосудистого риска [данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы: ORION-9, -10, -11];

6) перспективы применения препарата инклисiran в терапии пациентов с ИИ/ТИА и включения его в клинические рекомендации Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых».

Актуальность профилактики повторного инсульта

Инсульт остается второй по частоте причиной смерти после ишемической болезни сердца и третьей причиной инвалидности во всем мире. В 2018 г. на конференции Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organization, ESO) в Мюнхене была утверждена

стратегия по борьбе с этим заболеванием, цель которой — снижение заболеваемости инсультом на 10% к 2030 г. в странах Европы [1]. В Российской Федерации реализуется федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», в рамках которого поставлена задача по снижению показателя смертности от острого нарушения мозгового кровообращения до 71,1 на 100 тыс. населения к 2024 г. [2].

После ИИ и ТИА риск повторного инсульта составляет 1,2% в первые 30 дней, 3,4% в течение 90 дней, 7,4% в течение 1 года и 19,4% в течение 5 лет [3]. Летальность больных с ИИ особенно высока в острый период и может достигать 35% в течение первых дней. Несмотря на определенные успехи в первичной профилактике инсульта, в России ежегодно регистрируется около 500 тыс. новых случаев этого тяжелого инвалидизирующего заболевания. При атеротромботическом подтипе ИИ частота рецидива составляет 20% в течение 3 мес [4].

Гиполипидемическая терапия в профилактике повторного ИИ

Атеросклероз артерий крупного и среднего калибра является наиболее частой причиной инсульта у пациентов старших возрастных групп. До 43% случаев церебральной эмболии обусловлены наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях [5]. Гиперлипидемия, согласно отечественным данным, встречается почти у 70% пациентов, перенесших инсульт любого генеза [6]. По данным метаанализа 26 исследований с участием свыше 170 тыс. человек, снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л снижает риск повторного инсульта на 12% [7].

Для обеспечения надлежащего контроля за снижением уровня ХС ЛПНП до целевых показателей в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска пациента чрезвычайно важна роль вторичной профилактики с совершенствованием подходов к ведению больных, перенесших инсульт, на амбулаторно-поликлиническом этапе после стационарного лечения. В ряде регионов Российской Федерации на базе крупных медицинских организаций созданы центры профилактики инсульта, в которых разработаны и успешно применяются лечебно-профилактические программы по вторичной профилактике инсультов. С 1 сентября 2022 г. вступает в силу новый порядок диспансерного наблюдения, охватывающий пациентов, перенесших острые ССЗ [8]. Одним из решений существующей проблемы неудовлетворительной преемственности между стационаром и амбулаторным звеном в наблюдении за больными, перенесшими инсульт, должна стать реализация Приказа Минздрава России № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», в котором определены сроки, порядок и мониторируемые показатели. Однако не во всех регионах остается до конца решенным вопрос о передаче между медицинскими учреждениями медицинской информации о пациенте, содержащей результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований, в частности данные об уровне ХС ЛПНП, а также рекомендации и алгоритм действий по контролю за дислипидемией и дальнейшей интенсификации липидснижающей терапии при необходимости.

Отмечаются недостаточное знание терапевтической тактики ведения больных, перенесших инсульт с нарушением липидного обмена, несоблюдение клинических рекомендаций и стандартов лечения. Решением данной проблемы является проведение междисциплинарных (кардионеврологических) образовательных мероприятий, внедрение системы контроля достижения целевых показателей (ХС ЛПНП, гликированный гемоглобин при сахарном диабете, уровень артериального давления и др.) в соответствии с клиническими рекомендациями.

Кроме того, до настоящего времени в ряде медицинских организаций первичного звена здравоохранения регионов существует практика определения только общего ХС (ОХС) как на этапе выявления дислипидемии, так и на этапе лечения и контроля липидных нарушений. Современные исследования убедительно доказали необходимость определения всех показателей липидного спектра, а принятие решения о назначении липидснижающей терапии и контроле ее эффективности должно основываться на данных об уровне ХС ЛПНП [7]. Преодолеть этот барьер позволяют замена рутинного ОХС на ХС ЛПНП и оснащение медицинских учреждений лабораторно-диагностическим оборудованием, обеспечивающим адекватную частоту и глубину проводимых исследований.

С целью контроля выполнения клинических рекомендаций и порядка проведения диспансерного наблюдения целесообразно разработать чек-листы отчетности медицинской организации с оценкой критериев качества оказания медицинской помощи больным, перенесшим инсульт, которые включали бы следующие параметры: количественное значение ХС ЛПНП, процент пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, регулярность и своевременность проведения данного биохимического анализа в группе больных и др.

Существующие сложности на этапе процесса закупок и доведения лекарств до аптек в рамках льготного лекарственного обеспечения определяют необходимость в мониторинге соотношения количества выписанных рецептов и числа отоваренных препаратов за отчетный период. Особое место в этом аспекте занимает необходимость отложенности работы патронажной службы в регионе для маломобильной группы пациентов, которая помимо выписки рецептов объединяла бы мероприятия по реабилитации в рамках индивидуальной программы лечения.

В существующих отечественных и международных клинических рекомендациях нет однозначной рекомендации о сроках начала проведения гиполипидемической терапии при инсульте [9–11]. Между тем этот вопрос, по мнению экспертов, представляется важным с позиции снижения риска повторного инсульта, смерти от повторного инсульта, инфаркта и других острых ССЗ. Кардиологическая практика в нашей стране демонстрирует максимально раннее начало статинотерапии в первые часы заболевания у пациентов с инфарктом миокарда, в то время как при нарушениях мозгового кровообращения алгоритм старта гиполипидемической терапии *a priori ante factum* не отложен.

Результаты многочисленных клинических исследований показывают преимущества максимально раннего назначения статинов (в течение 48 ч с момента развития ИИ или ТИА) после получения лабораторного подтверждения нарушения липидного обмена на основании концентрации

ХС ЛПНП относительно целевого уровня [12, 13]. Гиполипидемическая терапия составляет основу профилактики атеротромботического подтипа ИИ, она также используется в подавляющем большинстве случаев других подтипов ИИ, так как при них отмечается дислипидемия и имеются сопутствующие заболевания, при которых показана гиполипидемическая терапия. Значительную долю пациентов, перенесших ТИА или ИИ, относят к категории очень высокого или экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, что требует назначения высокоинтенсивной дозы статинов (40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина). К категории больных высокого риска можно отнести и пациентов с другими подтипами ИИ, например с кардиоэмболическим инсультом, при котором, если имеется дислипидемия, возможно назначение статинов в средних дозах. Возраст пациента не может быть причиной отказа от проведения гиполипидемической терапии. У больных старше 75 лет, перенесших ИИ/ТИА и не принимавших ранее статины, при наличии показаний допустимо начинать умеренно интенсивную терапию статинами с целью снижения риска повторного инсульта.

Новые возможности гиполипидемической терапии

Проблема недостаточной эффективности терапии только с использованием статинов, даже в высокоинтенсивном режиме, для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (<1,0 ммоль/л) у больных с экстремально высоким сердечно-сосудистым риском решается назначением более ранней комбинированной терапии: статин + эзетимиб или статин + эзетимиб + ингибитор действия/синтеза пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Такая тактика лечения в большинстве случаев позволит врачу как можно быстрее достичь целевого значения ХС ЛПНП, не теряя времени на титрацию дозы статина и поэтапное усиление схемы лечения.

Несмотря на то что эзетимиб усиливает гиполипидемические эффекты статинов, у значительной части больных сохраняется высокий остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений [14]. У больных, перенесших инсульт, особенно с нарушением функции глотания, можно ожидать низкую эффективность таблетированной терапии. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по ведению больных с дислипидемией, для повышения приверженности пациентов лечению следует упрощать режим приема препаратов путем снижения кратности приема [15]. Созданы и уже начали активно применяться в ряде стран современные инъекционные препараты с частотой введения 1–2 раза в месяц, блокирующие PCSK9 и демонстрирующие свою эффективность в снижении концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. Лекарственные средства данной группы рекомендуются, если у пациентов, получающих базисную гиполипидемическую терапию, не удается достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП.

13 апреля 2022 г. в России зарегистрирован инновационный оригинальный препарат инклисиран для лечения взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией. Он представляет собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую РНК, механизм действия которой ос-

нован на принципах естественного клеточного процесса подавления экспрессии гена *PCSK9* (РНК-интерференции), т. е. ингибировании синтеза *PCSK9* [16]. Схема применения препарата определяет три введения в первый год и по два введения во второй и последующие годы, что поможет существенно снизить нагрузку на специалистов системы здравоохранения и увеличить приверженность пациентов терапии.

В трех РКИ III фазы (ORION-9, -10, -11) была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая активность инклисирана в широкой выборке пациентов, в которую были включены и пациенты, перенесшие ИИ [17, 18]. Было установлено, что назначение инклисирана приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 50–55% уже через 3 мес, и в последующем данные показатели стабильно удерживаются в течение длительного периода терапии. Профиль безопасности инклисирана сопоставим с плацебо, не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения.

В метаанализе РКИ группы ORION с участием 3660 пациентов было установлено, что инклисиран снижает уровень ХС ЛПНП на 51% (95% ДИ, 48–53%; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо [19]. В группе инклисирана установлено значимое снижение на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,92) частоты неблагоприятных ССЗ, включавших в себя инсульт, кардиальную смерть и любые симптомы остановки сердца или нефатальный инфаркт миокарда.

Основываясь на опубликованных данных результатов РКИ и метаанализа, эксперты рекомендовали включить инклисиран в Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» для вторичной профилактики инсульта пациентам, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне проводимой терапии статинами и эзетимибом.

Основные положения заключения Совета экспертов

1. Целесообразно разработать чек-листы отчетности медицинской организации с оценкой критериев качества оказания медицинской помощи больным, перенесшим ИИ и ТИА, включающие следующие параметры: количественное значение уровня ХС ЛПНП, частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП, регулярность и своевременность оценки уровня ХС ЛПНП и др.
2. Необходимо повышение уровня знаний врачей-неврологов в отношении своевременной коррекции и контроля терапии дислипидемии с акцентом на достижение целевых уровней ХС ЛПНП в соответствии с категорией сердечно-сосудистого риска пациента.
3. Необходимо усиление междисциплинарного взаимодействия между врачами-неврологами, врачами-кардиологами и врачами общей практики в лечении коморбидных пациентов с нарушениями липидного обмена за счет проведения взаимных консультаций в условиях кабинетов вторичной профилактики, создаваемых в первичном звене здравоохранения, а также направления в специализированные центры экспертизы (липидный кабинет, федеральные центры и др.).

4. Пациентам с ИИ/ТИА после верификации нарушения липидного обмена рекомендуется назначать/продолжать терапию статинами настолько рано, насколько это возможно (старт в течение 48 ч) после получения лабораторной верификации нарушения липидного обмена в терапевтических дозах с учетом сердечно-сосудистого риска и переносимости.
5. В рамках первичной и вторичной профилактики ИИ/ТИА необходимо добиваться целевого уровня ХС ЛПНП, установленного для каждой категории сердечно-сосудистого риска, с последовательным назначением максимально переносимой дозы статинов с биохимическим контролем эффективности и безопасности терапии в интервале 4–12 нед. Недостаточная эффективность статинов требует подключения терапии эзетимибом и решения вопроса об увеличении дозы статинов; при непереносимости статинов и/или противопоказаниях к их применению следует рассмотреть раннее назначение ингибиторов действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитора синтеза PCSK9 (инклисиран).
6. Если пациенты, перенесшие ИИ/ТИА, не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне проводимой терапии статинами и эзетимибом, рекомендуется добавить ингибитор действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитор синтеза PCSK9 (инклисиран).
7. Проведение длительной гиполипидемической терапии инклисираном с интервалом в 6 мес между инъекциями обеспечивает стабильное удержание целевого уровня ХС ЛПНП и имеет преимущество по сравнению с существующей парентеральной гиполипидемической терапией после ИИ/ТИА.
8. При уровне ХС ЛПНП >5,0 ммоль/л у больных, относящихся к категории экстремального или очень высокого риска, перенесших атеротромботический ИИ/ТИА, следует рассмотреть возможность максимально раннего назначения комбинации статина, эзетимиба и ингибитора действия PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) или ингибитора синтеза PCSK9 (инклисиран).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Stroke Action Plan for Europe (SAP-E) is a pan-European initiative that was outlined by the European Stroke Organisation (ESO) and the Stroke Alliance for Europe (SAFE). Available from: <https://eso-stroke.org/projects/stroke-action-plan/#:~:text=The%20Stroke%20Action%20Plan%20for,the%20continent%20run%20until%202030>
2. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утвержден президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). Доступно по ссылке: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOWeWJk1prKDEpregEcduI.pdf> [Passport of the national project "Healthcare" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for strategic development and public project, protocol dated December 24, 2018 No. 16)] Available from: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOWeWJk1prKDEpregEcduI.pdf> (In Russ.).
3. Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, et al. The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Oct 18;116(42):711-7. doi: 10.3238/arztebl.2019.0711
4. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004 Feb 24;62(4):569-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000110311.09970.83
5. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* 2001 Nov;32(11):2559-66. doi: 10.1161/hsl101.098524
6. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (In Russ.).]
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 15.03.2022 № 168n "Ob uverzhdenii poryadka provedeniya dispansernogo nablyudeniya za vzroslyimi"] [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 15, 2022 No. 168n "On approval of the procedure for dispensary observation of adults"] (In Russ.).]
9. Bulwa ZB, Mendelson SJ, Brorson JR. Acute Secondary Prevention of Ischemic Stroke: Overlooked No Longer. *Front Neurol.* 2021 Sep 10;12:701168. doi: 10.3389/fneur.2021.701168
10. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», ID:171, 2021 г. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 [Klinicheskiye rekomendatsii «Ishemicheskii insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh», ID:171, 2021 g. [Clinical guidelines "Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults", ID: 171, 2021]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (In Russ.).]
11. 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. Erratum in: *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e483-e484.
12. Kang J, Kim N, Park TH, et al. Early statin use in ischemic stroke patients treated with recanalization therapy: retrospective observational study. *BMC Neurol.* 2015 Jul 30;15:122. doi: 10.1186/s12883-015-0367-4
13. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, et al. Early statins after intravenous or endovascular recanalization is beneficial regardless of timing, intensity and stroke mechanism. *J Stroke.* 2017 Sep;19(3):370-2. doi: 10.5853/jos.2017.00836. Epub 2017 Sep 29.

14. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431-43. doi: 10.1056/NEJMoa0800742. Epub 2008 Mar 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1977.
15. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272. Epub 2016 Aug 27.
16. Общая характеристика лекарственного препарата Сибрава. РУ ЛП-№(000689)-(ПГ-РУ). [Obshchaya kharakteristika lekarstvennogo preparata Sibrava. RU LP-№(000689)-(RG-RU) [General characteristics of the drug Sibrava. RU LP-No. (000689)-(RG-RU)] (In Russ.)].
17. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18.
18. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18.
19. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020 Nov 1;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018. Epub 2020 Aug 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.07.2022/27.07.2022/30.07.2022

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.

Танащян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>
 Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
 Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>
 Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6518-0063>
 Виноградов О.И. <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>
 Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>
 Тихомирова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900>
 Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
 Ощепкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6199-4649>
 Ежов М.В. <https://orcid.org/0000-0003-2296-0822>
 Гуревич В.С. <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>
 Архипов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>