

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, Глоstrup, 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. Kinkulskina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

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

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

Prof. 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(5):1–116.

Подписано в печать 20.10.2022.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

2022, том 14, № **5**

Л Е К Ц И Я

Данилов Д.С., Бровко М.Ю.

Эволюция представлений о риске развития тираминового синдрома при терапии необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (к 70-летию начала использования этой группы антидепрессантов)	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

Касьянов Е.Д., Жилыева Т.В., Мазо Г.Э.

Ассоциация аффективных расстройств и полиморфизмов генов <i>MTHFR</i> , <i>MTR</i> и <i>MTRR</i> : предварительные результаты семейного исследования	13
--	----

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

Депрессия и полиморфизм G-174C (rs1800795) гена <i>IL-6</i> в открытой популяции 25–44 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»)	22
---	----

Панина Ю.С., Доморацкая Е.А., Парамонова А.И., Дмитренко Д.В.

Исследование роли носительства однонуклеотидных вариантов генов <i>IL-1β</i> , <i>TNFA</i> , <i>BDNF</i> , <i>NTRK-2</i> в развитии и клинических особенностях височной эпилепсии	28
---	----

Медведев В.Э., Доготарь О.А., Лызлова Н.Ю.

Влияние работы и учебы в условиях пандемии на психическое состояние медицинских специалистов	36
--	----

Тулбаева Н.Р., Насырова Р.Ф., Смирнова Д.А., Аиууров З.Ш.,

Ефремов И.С., Добродеева В.С., Абдрахманова А.Е., Асадуллин А.Р.

Клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма <i>CLOCK</i> и депрессивных расстройств у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в период воздержания от его приема	43
--	----

Рожков Д.О., Шевцова К.В., Гринюк В.В., Парфенов В.А.

Результаты клинического неинтервенционного исследования ЭЛБРУС	49
--	----

Arabpour Fathabadi F., Amini Sh., Bidaki R., Ashtari R.,

Sepehri F., Moghadam Ahmadi A., Bakhshi H., Bozorg B.

The relationship between dissociative experiences and childhood trauma in nursing and midwifery students	55
--	----

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

Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А.

О роли киназ гликогенсинтазы в молекулярных механизмах стрессовых состояний и перспективах применения аскорбата лития	60
---	----

О Б З О Р Ы

Краснов В.С., Прахова Л.Н., Тотолян Н.А.

Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита	69
---	----

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Бутранова О.И.

Безопасность Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) у взрослых пациентов разных возрастных групп	77
--	----

Коберская Н.Н.

Дисфагия при болезни Альцгеймера	83
--	----

Исайкин А.И., Насонова Т.И., Мухаметзянова А.Х.

Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли	90
--	----

Петелин Д.С., Байрамова С.П., Сорокина О.Ю., Нийноя И.Н.В., Локшина А.Б., Волель Б.А.

Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии	96
--	----

Исайкин А.И., Шмидт Т.Е., Шор Ю.М.

Цервикальная радикулопатия	103
----------------------------------	-----

К О Н С Е Н С У С Э К С П Е Р Т О В

Сергеев А.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Лебедева Е.Р.,

Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Доронина О.Б., Скоробогатых К.В.

Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли	109
--	-----

L E C T U R E

Danilov D.S., Brovko M.Yu.

Evolution of ideas about the risk of tyramine syndrome developing during therapy with irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors (to the 70 th anniversary of the first use of this group of antidepressants)	4
---	---

O R I G I N A L I N V E S T I G A T I O N S A N D M E T H O D S

Kasyanov E.D., Zhilyaeva T.V., Maso G.E.

Association of affective disorders and <i>MTHFR</i> , <i>MTR</i> , and <i>MTRR</i> gene polymorphisms: preliminary results of a family study	13
--	----

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

Depression and polymorphism G-174C (rs1800795) of the <i>IL-6</i> gene in an open population of 25–44 year old in Russia/Siberia (WHO international program MONICA-psychosocial)	22
--	----

Panina Yu.S., Domoratskaya E.A., Paramonova A.I., Dmitrenko D.V.

Study of the role of carriage of single nucleotide variants of the <i>IL-1β</i> , <i>TNFA</i> , <i>BDNF</i> , <i>NTRK-2</i> genes in the development and clinical features of temporal lobe epilepsy	28
--	----

Medvedev V.E., Dogotar O.A., Lyzlova N.Yu.

Impact of work and study during pandemic on the mental state of medical professionals	36
---	----

*Tulbaeva N.R., Nasyrova R.F., Smirnova D.A., Ashurov Z.Sh.,
Efremov I.S., Dobrodeeva V.S., Abdrakhmanova A.E., Asadullin A.R.*

Clinical and genetic associations of the <i>CLOCK</i> circadian rhythm gene and depressive disorders in patients with alcohol dependence syndrome during the period of alcohol abstinence	43
---	----

Rozhkov D.O., Shevtsova K.V., Grinyuk V.V., Parfenov V.A.

Results of ELBRUS clinical non-interventional study	49
---	----

*Arabpour Fathabadi F., Amini Sh., Bidaki R., Ashtari R.,
Sepehri F., Moghadam Ahmadi A., Bakhshi H., Bozorg B.*

The relationship between dissociative experiences and childhood trauma in nursing and midwifery students	55
--	----

E X P E R I M E N T A L S T U D I E S

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A.

On the role of glycogen synthase kinases in the molecular mechanisms of stress conditions and prospects for the use of lithium ascorbate	60
--	----

R E V I E W S

Krasnov V.S., Prakhova L.N., Totolyan N.A.

Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations	69
--	----

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Butranova O.I.

Safety of Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in adult patients of different age groups	77
---	----

Koberskaya N.N.

Dysphagia in Alzheimer's disease	83
--	----

Isaikin A.I., Nasonova T.I., Mukhametzyanova A.Kh.

Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain	90
--	----

Petelin D.S., Bairamova S.P., Sorokina O.Yu., Niinoja I.N.V., Lokshina A.B., Volel B.A.

Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders	96
---	----

Isaikin A.I., Schmidt T.E., Shor Yu.M.

Cervical radiculopathy	103
----------------------------------	-----

E X P E R T C O N S E N S U S

*Sergeev A.V., Tabeeva G.R., Filatova E.G., Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Lebedeva E.R.,
Osipova V.V., Azimova Yu.E., Latysheva N.V., Doronina O.B., Skorobogatykh K.V.*

Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society	109
--	-----

Эволюция представлений о риске развития тираминового синдрома при терапии необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (к 70-летию начала использования этой группы антидепрессантов)

Данилов Д.С.¹, Бровко М.Ю.²

¹Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова и ²Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5

Описана история изучения проблемы тираминового синдрома при терапии антидепрессантами — необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы. Представлены данные о клинических наблюдениях. Рассмотрены ранние гипотезы патогенеза. Обрисован период открытия взаимосвязи между повышением артериального давления и употреблением пищевых продуктов, содержащих тирамин. Продемонстрирована трансформация терминологии. Охарактеризованы события, связанные с ограничением использования терапии. Проанализировано становление мнения о преувеличении риска развития тираминового синдрома. Приведены данные о вовлеченности в обсуждение проблемы тираминового синдрома общества в целом.

Ключевые слова: ингибиторы моноаминоксидазы; сырная реакция; тираминовый синдром; гипертонический криз; фенелзин; транлципромин; изокарбосазид; тирамин.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС, Бровко МЮ. Эволюция представлений о риске развития тираминового синдрома при терапии необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (к 70-летию начала использования этой группы антидепрессантов). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-4-12

Evolution of ideas about the risk of tyramine syndrome developing during therapy with irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors (to the 70th anniversary of the first use of this group of antidepressants)

Danilov D.S.¹, Brovko M.Yu.²

¹S.S. Korsakov Psychiatry Clinic and ²E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Pathology, University Clinical Hospital №3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119021, Russia

We describe the history of studying of the problem of tyramine syndrome during the treatment with antidepressants, irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors. Data on clinical observations are presented. Early hypotheses of pathogenesis are considered. The period of discovery of the relationship between increased blood pressure and the use of foods containing tyramine is outlined. The transformation of terminology is demonstrated. The events associated with the restriction of the use of therapy are characterized. The formation of the opinion about the exaggeration of the risk of developing tyramine syndrome is analyzed. Data on the involvement in the discussion of the problem of tyramine syndrome of society as a whole are given.

Keywords: monoamine oxidase inhibitors; cheese reaction; tyramine syndrome; hypertensive crisis; phenelzine; tranylcypromine; isocarboxazid; tyramine.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS, Brovko MYu. Evolution of ideas about the risk of tyramine syndrome developing during therapy with irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors (to the 70th anniversary of the first use of this group of antidepressants). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-4-12

Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО¹) — первый класс антидепрессантов, появившийся в арсенале врачей (табл. 1). Эффективность такой терапии объяснялась и до сих пор связывается с ингибированием моноаминоксидазы (МАО) — фермента, отвечающего за дезактивацию серотонина, норадреналина, дофамина и некоторых других аминов. Первые попытки лечения психически больных ИМАО были предприняты в 1953 г. Вскоре была доказана эффективность такой терапии при депрессии, а позже — при некоторых других психических расстройствах.

История ИМАО пережила несколько этапов: широкое использование во всем мире у пациентов с разными формами депрессии; ограничение их применения в ряде стран в связи с описанием грозных осложнений лечения; возвращение в практику в связи с появлением данных о высокой эффективности терапии при атипичной и/или резистентной депрессии и некоторых других состояниях. Основной ареной этих событий стали страны Северной Америки и Западной Европы. В нашей стране ИМАО использовались в период с конца 50-х по 90-е гг. XX в. Затем их применение было прекращено. В ряде стран, например в США и Великобритании, некоторые ИМАО применяются до сих пор, продолжается изучение их действия и даже разрабатываются их новые представители — вот факты, малоизвестные российской аудитории психиатров. Клинические эффекты такой терапии до сих пор остаются предметом бурных дискуссий специалистов и общества в целом.

Настоящий исторический экскурс, посвященный основным вехам изучения проблемы тираминового синдрома при терапии ИМАО, продолжает серию аналитических исследований, систематизирующих историю антидепрессантов. Ранее нами были представлены данные из истории трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, мультимодальных серотонинергических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, стимуляторов высвобождения норадреналина и серотонина². Автор надеется, что настоящий экскурс будет интересен специалистам так же, как предыдущие истории.

Первые клинические наблюдения гипертонических кризов и первые гипотезы о механизмах их развития (1953 г. — начало 60-х гг. XX в.)

В середине 50-х гг. прошлого века стали появляться сообщения о том, что у больных, принимающих разные ИМАО, наблюдаются случаи внезапного выраженного повышения артериального давления (АД) по типу гипертонических кризов. Вероятно, впервые это явление было описа-

¹Далее в тексте необратимые неселективные ИМАО для краткости обозначены аббревиатурой «ИМАО», хотя в общепринятом понимании «ИМАО» — широкая группа, в которую, кроме необратимых неселективных ИМАО, входят ИМАО, ингибирующие МАО обратимо и/или селективно.

²Подробнее см.: «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» (2015, №1; 2018, №4; 2020, №2), «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» (2017, №9; 2019, №12; 2021, №4), «Социальная и клиническая психиатрия» (2018, №2; 2019, №2), «Психиатрия и психофармакотерапия» (2015, №5–6).

но в 1953 г. психиатром из США J.A. Smith в процессе лечения ипрониазидом 11 психически больных [4]. Один из его пациентов перенес эпизод головной боли и головокружения, хотя АД больному, видимо, не измерялось. Несколько лет спустя британский исследователь С.М. Ogilvie наблюдал повышение АД, сопровождавшееся головной болью, у больных туберкулезом (первоначально ИМАО использовались при этом заболевании), лечившихся изониазидом и ипрониазидом [5].

По мере увеличения частоты использования ИМАО случаи необъяснимого внезапного повышения АД наблюдались все чаще. В 1959–1962 гг. они были описаны при лечении больных депрессией ниаламидом, транилципромином (особенно много наблюдений), фенелзином и другими ИМАО. В середине 60-х гг. британский психиатр В. Blackwell обобщил полученные к тому времени данные и сообщил, что число наблюдений повышения АД при терапии ИМАО убывало в ряду: транилципромин (было описано почти 200 наблюдений) → фенелзин (30 наблюдений) → ниаламид (9 наблюдений) → ипрониазид (7 наблюдений) → изокарбоксазид и мебаназин (единичные наблюдения) [6]. Врачи пытались выяснить, в чем заключается причина подобных различий. Обсуждалось значение частоты использования тех или иных ИМАО. Анализировалось значение величины их доз. Оценивалась взаимосвязь с силой ингибирования МАО в кишечнике (см. далее). Рассматривалось значение прямого амфетаминоподобного эффекта, которым, как тогда считалось, обладают некоторые (но не все) ИМАО.

Природа внезапного повышения АД при лечении ИМАО оставалась неизвестной в течение 10 лет. В 50-х — начале 60-х гг. это явление считалась «необычной реакцией» на терапию или идиосинкразией [7, 8]. Допускали, что причина повышения АД — реакция не на ИМАО, а на другие лекарственные средства, например амфетамины, которые по назначению врача принимали некоторые больные депрессией [9]. Считали, что АД может повышаться из-за прямого амфетаминоподобного эффекта [10], «эрготропного действия» [11] и «прямой симпатомиметической активности» [12] некоторых ИМАО. Этими тремя эффектами (по сути, вариациями одного и того же действия) объяснялись случаи повышения АД у больных, лечившихся транилципромином, фенелзином и фенипразином, которые не принимали дополнительной лекарственной терапии и не нарушали диетические ограничения (см. далее).

В начале 60-х гг. частота повышения АД при лечении ИМАО оценивалась на уровне 8–10% (от 0,3 до 20% в разных исследованиях). В это время уже было описано грозное осложнение, развивающееся на фоне повышения АД у принимавших ИМАО больных, — кровоизлияние в мозг. После появления таких наблюдений при регистрации повышения АД стала применяться тактика одномоментной отмены терапии [8, 13]. Интересно, что гораздо позже, уже в XXI в., первопроходец в изучении проблемы повышения АД при лечении ИМАО — В. Blackwell — вспоминал, что большинство гипертонических кризов, которые наблюдались в начале 60-х гг., быстро разрешались сами по себе без каких-либо серьезных последствий для здоровья больных [14].

Таблица 1. *Хронология создания и введения в практику антидепрессантов – ИМАО*
Table 1. *Chronology of the creation and introduction into practice of antidepressants – MAO inhibitors*

МНН (экспериментальное название)	Страна и фармацевтическая компания – создатель	Год первого упоминания в широкой научной периодической печати ¹	Год одобрения для применения или начала использования	Год присвоения МНН ВОЗ
Ипрониазид (RO 2-4572/3)	США, Hoffmann-La Roche (американское подразделение ?)	1953	1953	1953
Фенипразин (JB 516)	США, Lakeside Laboratories	1958	США – 1959 ?, Европа – ?	1961
Изокарбосазид (Ro 5-0831/1 или Ro 5-0831)	США, Hoffmann-La Roche ² (американское подразделение ?)	1959	США – 1959, Европа – ?	1961
Ниаламид (P-1133)	США, Pfizer ³	1959	США – 1959, Европа – ?	1962
Фенелзин (W-1554-A)	США, Warner ⁴	1959	США – 1961, Европа – 1962	1968
Транилципромин (SKF 385)	Великобритания и США, Smith Kline and French	1959 ⁵	США – 1961, Европа – 1960	1961
Пивгидразин (Ro 4-1634)	США, Hoffmann-La Roche (американское подразделение ?)	1960	?	?
Ипроклозид (P.C. 603)	Бельгия, Pharmethic	1961	?	1963
Феноксипропазин (?)	Великобритания, Smith and Nephew	1963	США – 1961 ?, Европа ⁶ – ?	1962
Мебазин (?)	Великобритания, Imperial Chemical Industries – ICI	1964	США – 1963 ?, Европа – ?	1966
Сафразин ⁷ (?)	Япония, Ono	1963	Япония ⁸ – 1964	? ⁶
Ветразин ⁷ (ТАС-28)	СССР, химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	1963	СССР ⁹ – 1967	? ⁶
Октамоксин (?)	Франция ? Страны Бенилюкса ?, ?	1964	?	1966
Бенмоксин (?)	Франция ? Страны Бенилюкса ?, ?	1968	?	1968

Примечания. Таблица составлена автором статьи. ? – информацию найти не удалось или она требует уточнения.

¹ Имеется в виду упоминание об использовании в качестве психотропного средства; возможно, существуют более ранние упоминания, но их найти не удалось.

² По одним современным данным, маркетинг изокарбосазида в США изначально осуществляла фармацевтическая компания Validus Pharms [1]; по другим современным данным, Validus Pharms начала маркетинг изокарбосазида только после того, как в 1994 г. его производство прекратила компания Hoffmann-La Roche [2].

³ Вероятно, в производстве ниаламида принимала участие фармацевтическая компания Harvey – подразделение компании Pfizer [3].

⁴ По некоторым современным данным, после одобрения применения фенелзина в США его маркетинг осуществляла фармацевтическая компания Parke-Davis [1].

⁵ Транилципромин был синтезирован в 1949 г., но изучение его антидепрессивной активности началось в 1959 г.

⁶ Из европейских стран феноксипропазин был доступен, видимо, только в Великобритании.

⁷ Названия «сафразин» и «ветразин» не являются МНН; эти названия использовались в отношении действующего вещества в тех странах, в которых эти ИМАО были синтезированы; МНН им, видимо, не присваивались.

⁸ Сафразин в США и Европе не применялся.

⁹ Ветразин применялся в СССР и некоторых странах Восточной Европы.

Установление взаимосвязи между развитием гипертонических кризов и употреблением сыра, появление представления о повышении АД в связи с увеличением концентрации тирамина в организме, спор о первенстве в установлении этой взаимосвязи (начало 60-х гг. XX в.)

В 1963 г. В. Blackwell изучил рацион 12 больных, лечившихся транилципромином или фенелзином, у которых наблюдались эпизоды повышения АД. Он выяснил, что в течение нескольких часов до развития гипертонического криза большинство пациентов ели сыр чеддер [15]. В это время уже было известно, что в сыре содержится биологически активное вещество тирамин, обладающее способностью повышать АД, и что снижение активности кишечной и печеночной MAO приводит к увеличению концентрации в организме тирамина, поступающего с пищей. В дальнейшем

В. Blackwell продолжил исследование проблемы гипертонических кризов при лечении ИМАО и в 1966 г. защитил докторскую диссертацию «Взаимодействие между ингибиторами моноаминоксидазы и тираминсодержащими продуктами» [6]. Он объяснил, что повышение АД при одновременном приеме ИМАО и употреблении продуктов, содержащих тирамин, происходит потому, что физиологическая активность тирамина проявляется стимулированием высвобождения катехоламинов из окончаний симпатической нервной системы (этот нейрохимический эффект тирамина был известен и прежде) и что при «накоплении» тирамина в организме, в случае блокирования MAO, развивается состояние выраженной симпатикотонии [16]. Примечательно, что повышение АД после употребления сыра было зарегистрировано у некоторых больных, лечившихся изониазидом [17], хотя строгих данных о том, что это средство ингибирует MAO, до сих пор не существует.

В. Blackwell не был первым, кто предположил наличие взаимосвязи между употреблением в пищу сыра и повышением АД при лечении ИМАО. До него британский фармацевт G.E.F. Rowe несколько раз наблюдал повышение АД у своей жены, лечившейся тринилципромином, после того как она съедала сыр. Он поделился этим наблюдением с В. Blackwell, который позже целенаправленно изучил рацион больных и опубликовал результаты своего исследования. В дальнейшем G.E.F. Rowe предъявил претензию, что В. Blackwell не упомянул его имя в своих первых работах. После этого В. Blackwell публично признал, что его исследование было инициировано наблюдением G.E.F. Rowe. Таким образом, заслуга G.E.F. Rowe заключалась в том, что он первым высказал идею о взаимосвязи между приемом ИМАО, употреблением сыра и повышением АД, а заслуга В. Blackwell состояла в том, что он первым прицельно изучил рацион больных, лечившихся ИМАО, у которых развились гипертонические кризы.

В начале 60-х гг., примерно одновременно с В. Blackwell, некоторые психиатры также обратили внимание на то, что «гипертонические кризы» при лечении ИМАО (в основном, тринилципромином) развивались после употребления больными сыра. Однако, в отличие от В. Blackwell, они описали единичные случаи и не провели специальных исследований. Такие клинические наблюдения (обычно в виде писем) были опубликованы в изданиях *Lancet* и *British Medical Journal* в конце 1963 г. под одним и тем же заголовком — «Тринилципромин и сыр» [18–20 и др.]. Другие специалисты делились своими наблюдениями с коллегами только устно или в личной переписке. Позже они публично жаловались на то, что более прозорливые психиатры воспользовались их наблюдениями и вошли в историю как первооткрыватели факта несовместимости терапии ИМАО и употребления сыра, а их имена в этой истории упомянуты не были.

Изучение вопросов о содержании тирамина в сыре, его влиянии на АД и исследование его метаболизма (1903 г. – 30-е и 60-е гг. XX в.)

Факт содержания тирамина в сыре впервые был установлен в 1903 г. американскими исследователями L.L. van Slyke и E.B. Hart [21]. В течение следующих пяти десятилетий этот вопрос продолжал изучаться научными коллективами из разных стран. В частности, было показано, что тирамин образуется в сыре из тирозина под влиянием бактерий. В конце первого десятилетия XX в. британские физиологи Н.Н. Dale и W.E. Dixon открыли гипертензивную активность тирамина [22]. В 30-е гг. было обнаружено, что тирамин метаболизируется МАО [23].

Начиная с первой половины 60-х гг. — после описания гипертонических кризов при употреблении в пищу сыра больными, лечившимися ИМАО, — вопрос о содержании тирамина в сыре стал активно обсуждаться медицинским сообществом, а не только специалистами пищевой промышленности. В частности, в 1963 г. британский специалист А.М. Asatoor и его коллеги установили, в каких сортах сыра и в каком количестве содержатся тирамин и некоторые другие следовые амины [20]. Годом позже D. Horwitz и другие американские ученые продемонстрировали, что для развития гипертонического криза при лечении ИМАО больному достаточно съесть 20 г сыра [24].

Описание случаев развития гипертонических кризов после употребления различных тираминсодержащих пищевых продуктов (за исключением сыра) и ряда лекарств (60-е гг. – конец XX в.)

В середине 60-х гг. появились сообщения о том, что эпизоды повышения АД у больных, принимающих ИМАО, развиваются после употребления не только сыра, но и других пищевых продуктов: бобовых культур, маринованной сельди, печени животных, шоколада, кофе, напитков колы, некоторых видов алкоголя, дрожжевого продукта «мармалит» и т. д. Оказалось, что эти продукты так же, как сыр, содержат тирамин. В тот период был составлен их список, который с течением времени расширялся [12, 25, 26]. Например, в начале 80-х гг. впервые в истории был описан гипертонический криз, который объяснили употреблением в пищу авокадо [27]. В настоящее время этот список насчитывает более 50 наименований и может впечатлить и больного, которому назначается терапия, и врача, который ее назначает. Однако начиная с конца XX в. специалисты стали акцентировать внимание на том, что риск повышения АД при лечении ИМАО связан не с фактом наличия тирамина в продукте питания, а с его концентрацией в этом продукте (см. далее).

В первой половине 60-х гг. появились данные о том, что гипертонические кризы, в том числе со смертельным исходом, развиваются у больных, которые одновременно с ИМАО принимали некоторые лекарства (даже в низких дозах) с симпатомиметической активностью. Основное число таких наблюдений касалось одновременного приема ИМАО и официальных препаратов психостимуляторов — не прямых симпатомиметиков: эфедрина и его производных, метилфенидата, петидина, кокаина, амфетаминов [15, 25, 28]. Высказывались предостережения по поводу назначения пациентам, принимающим ИМАО, препаратов некоторых катехоламинов и их прекурсоров: адреналина и леводопы; так, в 60-е гг. при обсуждении причин развития гипертонических кризов у больных, принимающих ИМАО, указывалось на то, что леводопа, наряду с тирамином, содержится в плодах ряда бобовых культур; современные авторы также обращают внимание на значение этого фактора [29]. Рекомендовалось избегать сочетания ИМАО с резерпином и антигипертензивным средством метилдопой, поскольку считалось, что они стимулируют высвобождение моноаминов в синаптическую щель [25]. В дальнейшем мнение о высокой опасности сочетания ИМАО и симпатомиметиков, особенно непрямого действия, прочно укоренилось среди специалистов. Понятно, что патогенез повышения АД при комбинации перечисленных лекарств и ИМАО не связан с повышением концентрации тирамина в организме. Однако, по сути, в обоих случаях механизм повышения АД един и обусловлен активизацией катехоламинергической системы.

Изменения терминологии, описывающей повышение АД, и появление представления о связи головной боли с повышением уровня гистамина (60-е гг. XX в. – настоящее время)

Первоначально эпизоды повышения АД при приеме ИМАО обозначались разными терминами — «гипертонические кризы», «головная боль, сопровождающаяся тран-

зиторным повышением АД», «гипертонические реакции», «транилципроминовая цефалгия» [8, 10, 15]. Начиная с середины 60-х гг., после того как было обнаружено, что эпизоды повышения АД связаны с употреблением в пищу сыра, стал широко использоваться термин «сырная реакция» [25]. Позже, когда было установлено, что АД может повышаться после употребления различных продуктов питания, содержащих тирамин, стали использоваться понятия «тираминовый синдром» или «тираминовый гипертонический криз» [30, 31]. Однако термин «сырная реакция» прочно вошел в обиход и до сих пор употребляется шире, чем более правильные с каузальной позиции термины. Некоторые авторы используют термин «гиперадренергический криз», наиболее точно описывающий патогенез этого осложнения [32].

В 60-е гг. появилась точка зрения о том, что некоторые случаи головной боли (но без повышения АД) при лечении ИМАО связаны с увеличением концентрации в организме не тирамина, а гистамина [25]. Еще до этого момента было установлено, что ряд ИМАО ингибируют диаминооксидазу — фермент, разрушающий гистамин [33]. В дальнейшем такое мнение поддерживалось и продолжает высказываться до сих пор [12, 34]. Однако, в отличие от тираминового синдрома, исследователи и практики не придавали большого значения «гистаминовой» головной боли, поскольку она не угрожала жизни больных.

Введение ограничений использования терапии, возвращение в клиническую практику и случаи судебных разбирательств (1964 г. – 70-е гг. XX в.)

Случаи тяжелых гипертонических кризов, в том числе со смертельным исходом, привели к временному ограничению широкого использования некоторых ИМАО. В начале 1964 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) запретило использование транилципромина в США [35, 36]. Примерно в это же время по инициативе Food and Drug Directorate (FDD) это событие произошло в Канаде [37]. В Европе государственные регуляторы фармацевтического рынка оказались более лояльными. В европейских странах, по крайней мере в Великобритании, подобные ограничения введены не были.

Компания Smith Kline and French — производитель транилципромина — не согласилась с запрещением использования ее продукта и потребовала проведения публичных слушаний по этому вопросу, а некоторые психиатры называли «кампанию против применения транилципромина» «ненужной истерикой, смутившей врачей и пациентов» [36]. Были представлены данные о том, что состояние некоторых больных улучшается только при лечении этим ИМАО [38]. Не дожидаясь публичных разбирательств, в середине 1964 г. FDA и FDD отозвали запрет на использование транилципромина, но с оговоркой необходимости соблюдения предосторожностей при лечении. Были сформулированы следующие ограничения: 1) терапия может проводиться только у пациентов с депрессией средней и тяжелой степени; 2) терапия не должна проводиться у пациентов с цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологией; 3) терапию нельзя проводить у пациентов

с феохромоцитомой; 4) больные должны соблюдать бессоленную диету; 5) больные не должны одновременно принимать другие антидепрессанты; 6) больным следует проводить мониторинг АД, а при его повышении терапия должна отменяться [37].

На протяжении истории применения ИМАО снижение частоты их использования было связано не только с ограничениями, наложенными государственными органами — регуляторами фармацевтического рынка и с прекращением производства фармацевтическими компаниями. Врачи сами стали сознательно избегать назначения терапии, опасаясь судебных разбирательств. В частности, в 1970 г. такой иск был подан на врача в США [39]. По мнению родственника умершей пациентки, которая лечилась транилципромином, психиатр не предупредил ее о необходимости соблюдения пищевых ограничений. Хотя судебные инстанции признали иск необоснованным, после таких прецедентов с широкой оглаской не каждый врач осмеливался назначать терапию ИМАО даже в тех случаях, в которых ей не существовало достойной индивидуальной альтернативы. Это стало одной из причин, почему в 60–70-е гг. по всему миру ИМАО уступили свои позиции другим антидепрессантам, прежде всего трициклическим антидепрессантам (ТЦА).

Попытки создания «органоспецифичных» средств и первые данные о преувеличении риска развития тираминового синдрома (конец 50-х – 90-е гг. XX в.)

Начиная с конца 50-х гг. специалисты стали обсуждать возможность создания «органоспецифичных» ИМАО [40]. Идея состояла в том, что они должны были влиять на органы, в отношении которых проявляется лечебное действие, например головной мозг или сердце (ИМАО использовались при стенокардии), и быть индифферентными к органам, при воздействии на которые развиваются побочные и токсические эффекты, например кишечник и печень (гепатотоксичность). Хотя довольно быстро стало очевидным, что попытки создания таких ИМАО безуспешны, даже в 80-е гг. исследователи размышляли о том, что «селективность ИМАО к мозгу преодолела бы» проблему развития тираминовых гипертонических кризов [41].

В 80-е гг. родилось представление о том, что применение ИМАО не так опасно, как это считалось в 60–70-е гг. Популяризации этого мнения способствовало появление нового опыта терапии. Оказалось, что в 80-е гг., т. е. в период довольно строгого контроля за соблюдением диеты, тираминовый синдром развивался у 1–2% больных [42], тогда как в 60-е гг. этот показатель составлял около 8–10% [16]. Ретроспективная оценка, проведенная в 80–90-е гг., показала, что частота развития тираминового синдрома, приведшего в 70-е гг. к смерти больных или к их инвалидизации, была невысока и составила от 0,0004 до 0,007% [43, 44].

В конце 80-х — в 90-е гг. была проведена ревизия списка продуктов, содержащих тирамин, которая установила, что из рациона питания при приеме ИМАО должны быть строго исключены только сыры, концентрированные экстракты дрожжей, некоторые бобовые культуры, квашеная

капуста, «выдержанное» или вяленое мясо, испорченное мясо и рыба, разливное пиво, соевый соус и приправы на основе соевых бобов [45, 46]. Точка зрения о том, что при соблюдении определенных предосторожностей (следование диетическим ограничениям, избегание одновременного использования ИМАО и некоторых лекарств, мониторинг соматического состояния) терапия ИМАО «сравнительно безопасна», «так же безопасна, как лечение гетероциклическими антидепрессантами», или «в целом хорошо переносится», была отражена в фундаментальных руководствах по психофармакотерапии, изданных в 80–90-е гг. [47–49].

Современное отношение некоторых специалистов к опасности терапии (первые десятилетия XXI в.)

В XXI в. некоторые (но далеко не все) психиатры пошли еще дальше в переосмыслении вопроса о степени опасности применения ИМАО, назвав общепринятые рекомендации соблюдения строгих ограничений в диете «дико раздутыми» и даже «архаизмами» или «мифами», а общепринятое отношение к ограничению применения ИМАО «устаревшим» и даже «вводящим в заблуждение» [29, 50, 51]. После обновления данных о концентрации тирамина в современной пище (с учетом изменения технологии ее производства и способов ее хранения, а также совершенствования лабораторных методов измерения в ней уровня тирамина) список продуктов питания, несовместимых с применением ИМАО, в XXI в. был значительно сужен. Появилось мнение, что содержание тирамина в «современной пище» ниже, чем в продуктах питания, производимых в начале второй половины XX в. [34, 52].

Высказывается точка зрения о том, что в наши дни употребление в пищу 100 г сыра совершенно безопасно для больного, принимающего ИМАО. В начале XXI в. известный североамериканский психофармакотерапевт S. Stahl акцентировал внимание на том, что ограничения в диете для больных, принимающих ИМАО, должны касаться только выдержанных созревших сыров, «живого» пива и домашнего вина, так как относительно молодые сорта сыра, пастеризованное пиво и бутилированное вино не содержат такого количества тирамина, которое необходимо для развития тираминового синдрома [29]. Автор иронично предостерег от употребления в течение вечера 25–100 кусков пищи, 25–100 бокалов вина и 25–100 банок пива. Он привел величины содержания тирамина (в миллиграммах на порцию) в различных сортах сыра (пармезан, стилтон и др.), пище разных производителей (Domino's Pizza, Pizza Hut и др.) и различных видах вина (кьянти, чинзано, вермут и др.). Психиатры также акцентировали внимание на том, что в случае развития тираминового синдрома современные электронные приборы позволяют быстро зафиксировать факт повышения АД без участия медицинских работников и, таким образом, быстро диагностировать это осложнение.

Кроме изменения отношения к рекомендации строгого соблюдения диетических ограничений, в настоящее время некоторые специалисты указывают на необходимость пересмотра значения риска сочетания ИМАО и других лекарств. Например, в XX в. было распространено мнение о недопустимости комбинированной терапии

ИМАО и любыми ТЦА. В настоящее время известный австралийский психиатр Р.К. Gillman считает, что сочетание ИМАО и ТЦА преимущественно норадреналинергического действия (амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин) относительно безопасно [34]. Обращаясь к результатам исследований, проведенных в 60–90-е гг., в частности, к статье «Предотвращает ли амитриптилин сырную реакцию, вызванную ингибиторами моноаминоксидазы» [53], Р.К. Gillman пишет, что применение лекарственных средств, обладающих способностью ингибировать обратный захват норадреналина (ТЦА, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина), препятствует возможности проникновения в пресинаптическое окончание тирамина и, таким образом, снижает риск развития тираминового синдрома [54].

Отношение современного общества к терапии и описания пациентами собственного опыта лечения (первые десятилетия XXI в.)

В XXI в. известный американский журналист, писатель и редактор S. Stossel выпустил научно-популярную книгу «Мой век тревожности», которая была переведена на многие языки и стала бестселлером [55]. В ней он так описал собственный опыт лечения фенелзином в 80-е гг.: «...тревога не снизилась, но зато прибавилось беспокойство, не умру ли я от сложных побочных эффектов... а это значит, что ИМАО плохо подходит тем, кто, как я, склонен к ипохондрии и беспокойству о здоровье». Это самонаблюдение иллюстрирует факт того, как растражированное мнение о серьезных осложнениях терапии ИМАО ухудшает психическое состояние некоторых пациентов, несмотря на появление у врачей оптимизма в отношении безопасности такого лечения. С другой стороны, результаты опросов, проведенных в XXI в., показали, что многие больные довольно благосклонно относятся к терапии ИМАО, в том числе около 90% пациентов соблюдают бес-тираминовую диету без особых психологических затруднений [52].

В XXI в. эффекты терапии ИМАО обсуждались широкой общественностью в связи с успешным опытом лечения или, напротив, трагическими событиями. Известность получила судьба американского писателя D.F. Wallace. Страдая психическим расстройством, в течение жизни он принимал различные антидепрессанты и отмечал, что наиболее эффективной в его случае оказалась терапия ИМАО. В 2007 г. ее пришлось отменить из-за развития тираминового синдрома, а через год писатель покончил с собой. Этот случай широко освещался средствами массовой информации (The New Yorker, The Atlantic и др.) [56–59] как иллюстрация влияния депрессии на жизненный путь человека, последствий прекращения лечения пациентом, характера взаимоотношения больного и психиатрической службы, различия взглядов психиатров на природу депрессии и описывался в популярных книжных изданиях как пример отсутствия достойной альтернативы ИМАО при лечении некоторых пациентов.

В 2016 г. на сайте научного издательского дома Elsevier американский писатель D. Levine описал собственный опыт приема ИМАО, который затем активно об-

Таблица 2. *Хронология событий, связанных с изучением тираминового синдрома при терапии антидепрессантами — ИМАО*

Table 2. *Chronology of events associated with the study of tyramine syndrome in antidepressant therapy — MAO inhibitors*

Этап	Период	Событие
I	Начало 50-х — начало 60-х гг. XX в.	Описание первых наблюдений гипертонических кризов и появление первых гипотез о механизмах их развития
II	Начало 60-х гг. XX в.	Открытие взаимосвязи между развитием гипертонических кризов и употреблением сыра, появление представления о повышении АД в связи с увеличением концентрации в организме тирамина
III	Середина 60-х гг. XX в.	Запрещение терапии, ее повторное разрешение и введение ограничений использования
IV	60-е гг. — конец XX в.	Описание случаев развития гипертонических кризов после употребления различных пищевых продуктов, содержащих тирамин
V	80–90-е гг. XX в.	Появление первых данных о преувеличении значения риска развития тираминового синдрома
VI	Первые десятилетия XXI в.	Распространение мнения о преувеличении риска развития тираминового синдрома

Примечание. Таблица составлена автором статьи.

суждался пользователями этого интернет-ресурса [60]. Он озаглавил свою заметку «Ингибиторы МАО — забытые антидепрессанты, которые спасли мне жизнь». Автор писал, что начал принимать ИМАО в 80-е гг. для ослабления проявлений панического расстройства после более чем десятилетней неудачной терапии другими средствами и продолжал принимать ИМАО на момент публикации заметки. Писатель отметил, что, принимая ИМАО, он соблюдал ограничения в диете, носил с собой бирку, содержащую информацию о том, что он лечится ИМАО, постоянно имел при себе лекарства на случай развития тираминового синдрома. Он обратил внимание на то, что, несмотря на определенные сложности выполнения этих ограничений, будет придерживаться их впредь, чтобы вновь не испытать то душевное состояние, в котором он находился в 70–80-е гг.

Заключение

В современных российских руководствах по психиатрии указывается на то, что «потенцирование прессорных эффектов тирамина... привело к отказу от применения»

антидепрессантов — ИМАО [61]. Однако анализ истории свидетельствует, что это утверждение верно только для нашей страны, и то лишь отчасти. Некоторые представители ИМАО продолжают использоваться во многих странах Европы и Америки (фенелзин, транилиципромин, изокарбосазид) [62, 63]. В последние десятилетия высказывается точка зрения о завышении степени риска развития тираминового синдрома при лечении ИМАО (табл. 2). Существует мнение о незаменимости терапии ИМАО в некоторых клинических ситуациях («атипичная депрессия») [29, 64]. В доступных первоисточниках не удалось найти указаний на то, что ИМАО были выведены из отечественной клинической практики именно из-за риска развития тираминового синдрома, а не из-за вероятности развития других осложнений (например, гепатотоксическое действие некоторых представителей) или по экономическим причинам. В условиях глобализации современного общества и современной медицины игнорирование этих фактов при освещении информации об антидепрессантах — ИМАО в российской литературе представляется необоснованным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stolberg VB. ADHD medications: history, science, and issues. Santa Barbara: Greenwood; 2017. 275 p.
2. Phelps J, Carlat D. Four “new” antidepressants. Or are they? *Tablet*. 2011;12(3):2-9. doi: 10.1037/e625792012-002
3. Wright V, Walker WC, Wood EA. Nialamide as a “Steroid Sparing” agent in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1963;22(5):348-53. doi: 10.1136/ard.22.5.348
4. Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotinylhydrazine (marsilid) in the treatment of mental disease: A preliminary report. *Am Pract Dig Treat*. 1953 Aug;4(8):519-20.
5. Ogilvie CM. The treatment of pulmonary tuberculosis with iproniazid (1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine) and isoniazid (isonicotinyl hydrazine). *Q J Med*. 1955 Apr;24(94):175-89.
6. Blackwell B. Interactions between monoamine oxidase inhibitors and tyramine containing foods. M.D. Thesis (pharmacology and medicine). Cambridge University Press; 1966.
7. Brown DD, Waldron DH. An unusual reaction to tranlycypromine. *Practitioner*. 1962 Jul;189:83-6.
8. Womack AM. Sudden death during treatment with tranlycypromine. *Br Med J*. 1963 Aug 10;2(5353):366. doi: 10.1136/bmj.2.5353.366
9. Zeck P. The dangers of some antidepressant drugs. *Med J Aust*. 1961;2(15):607-8. doi: 10.5694/j.1326-5377.1961.tb69844.x
10. Mann AM, Laing WA. Tranlycypromine cephalgia. *Can Med Assoc J*. 1963 Nov 30;89(22):1115-8.
11. Bikadoroff S. Tranlycypromine cephalgia. *Can Med Assoc J*. 1964 Feb 1;90(5):381-2.
12. Лоуренс ДР, Бенитт ПН. Клиническая фармакология: Пер. с англ. Ред. ВИ Метелита. Т. 2. Москва: Медицина; 1993. 672 с. [Lawrence DR, Benitt PN. *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]; Transl. from Engl. Ed. VI Metelitsa. Vol. 2. Moscow: Medicine; 1993. 672 p. (In Russ.)].

13. Dorrell W. Tranylcypromine and intracranial bleeding. *Lancet*. 1963;282(7302):414. doi: 10.1016/S0140-6736(63)93106-4
14. Blackwell B. Adumbration: A history lesson. 2014. Available from: <http://inhn.org/contraversies/barry-blackwell-adumbration-a-history-lesson.html>
15. Blackwell B. Hypertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet*. 1963 Oct 26;2(7313):849-50. doi: 10.1016/s0140-6736(63)92743-0
16. Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs. *Br J Psychiatry*. 1967 Apr;113(497):349-65. doi: 10.1192/bjp.113.497.349
17. Robinson DS, Lovenberg W, Keiser H, Sjoerdsma A. Effects of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol*. 1968 Jan;17(1):109-19. doi: 10.1016/0006-2952(68)90163-9
18. Foster AR, Read AEA, Arora B, Weber JCP. Tranylcypromine and cheese (letter). *Lancet*. 1963;282(7307):587. doi: 10.1016/s0140-6736(63)92679-5
19. Maan SS. Tranylcypromine and cheese (letter). *Lancet*. 1963;282(7308):639. doi: 10.1016/S0140-6736(63)90428-8
20. Asatoor AM, Levi AJ, Milne MD. Tranylcypromine and cheese. *Lancet*. 1963 Oct 5;2(7310):733-4. doi: 10.1016/s0140-6736(63)90368-4
21. Van Slyke LL, Hart EB. The relation of carbon dioxide to proteolysis in the ripening of cheddar cheese. *NY State Agr Expt Sta Bull*. 1903;231:19-41.
22. Dale HH, Dixon WE. Action of pressor amines produced by putrefaction. *J Physiol (London)*. 1909;39(1):25-44. doi: 10.1113/jphysiol.1909.sp001325
23. Mann PJ, Quastel JH. Benzadrine (beta-phenylisopropylamine) and brain metabolism. *Biochem J*. 1940;34(3):414-31. doi: 10.1042/bj0340414
24. Horwitz D, Lovenberg W, Engelman K, Sjoerdsma A. Monoamine oxidase inhibitors, tyramine, and cheese. *JAMA*. 1964 Jun 29;188:1108-10. doi: 10.1001/jama.1964.03060390010002
25. Sjöqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. *Proc R Soc Med*. 1965 Nov;58(11 Part 2):967-78. doi: 10.1177/003591576505811p206
26. No authors. Foods potentially harmful to patients taking MAO inhibitors. *Med Lett Drugs Ther*. 1976 Mar 26;18(7):32.
27. Generali JA, Hogan LC, McFarlane M, et al. Hypertensive crisis resulting from avocados and a MAO inhibitor. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981 Nov;15(11):904-6. doi: 10.1177/106002808101501110
28. Lehmann HE. The pharmacotherapy of the depressive syndrome. *Can Med Assoc J*. 1965 Apr 10;92(15):821-8.
29. Stahl SM, Felker A. Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectr*. 2008 Oct;13(10):855-70. doi: 10.1017/s1092852900016965
30. Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, et al. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jan;46(1):45-50. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810010047007
31. Cooper AJ. Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Oct;(6):38-45. doi: 10.1192/s000712500029747x
32. Арана Дж, Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств: Пер. с англ. Ред. СН Мосолов. Москва: Бином; 2004. 416 с. [Arana J, Rosenbaum J. *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroystv* [Pharmacotherapy of mental disorders]: Transl. from Engl. Ed. SN Mosolov. Moscow: Binom; 2004. 416 p. (In Russ.)].
33. Schayer RW. The metabolism of histamine in various species. *Br J Pharmacol Chemother*. 1956 Dec;11(4):472-3. doi: 10.1111/j.1476-5381.1956.tb00020.x
34. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, dietary tyramine and drug interactions. *PsychoTropical Comment*. 2020;1:1-70.
35. Atchley DW. Reevaluation of tranylcypromine sulfate. *JAMA*. 1964 Sep 7;189:763-4. doi: 10.1001/jama.1964.03070100057011
36. Beahrs OH, Caldarola VT, Harrison EG Jr. Tranylcypromine sulfate. *JAMA*. 1964 Sep 7;189:766-7. doi: 10.1001/jama.1964.03070100060013
37. Taube HN. The return of tranylcypromine. *Can Med Assoc J*. 1964 Sep 5;91(10):567-8.
38. Sadusk JF Jr. The physician and the food and drug administration. *JAMA*. 1964;190:907-9. doi: 10.1001/jama.1964.03070230043011
39. No authors. Cheese and tranylcypromine. *Br Med J*. 1970 Aug 8;3(5718):354.
40. Zeller P, Pletscher A, Gey KF, et al. Amino acid and fatty acid hydrazides: chemistry and action on monoamine oxidase. *Ann N Y Acad Sci*. 1959;80(3):555-67. doi: 10.1111/j.1749-6632.1959.tb49234.x
41. Palfreyman MG, McDonald IA, Bey P, et al. Design and early clinical evaluation of selective inhibitors of monoamine oxidase. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12(6):967-87. doi: 10.1016/0278-5846(88)90092-9
42. Robinson DS, Kurtz NM. Monoamine oxidase inhibiting drugs: pharmacologic and therapeutic issues. In: *Psychopharmacology: The third generation of progress* Ed. HY Meltzer. New York: Raven press; 1987. P. 1297-304.
43. Pare CM. The present status of monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry*. 1985 Jun;146:576-84. doi: 10.1192/bjp.146.6.576
44. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. Eds JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, AG Gilman. New York: McGraw-Hill; 1996. P. 431-59.
45. Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, Knowles S. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(6):397-402. doi: 10.1097/00004714-198912000-00002
46. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, Taylor SA. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry*. 1996 Mar;57(3):99-104.
47. Каплан ГИ, Сэдок БДж. Клиническая психиатрия. Пер. с англ. Т. 2. Москва: Медицина; 1994. 528 с. [Kaplan GI, Sadok BJ. *Klinicheskaya psikhia-triya* [Clinical Psychiatry]. Transl. from Engl. Vol. 2. Moscow: Medicine; 1994. 528 p. (In Russ.)].
48. Яничак ФДж, Дэвис ДМ, Прескорн ШХ, Айд ФДж. Принципы и практика психофармакотерапии. Пер. с англ. Киев: Ника-Центр; 1999. 728 с. [Janiczak FJ, Davis DM, Preskorn SH, Ide FJ. *Printsipy i praktika psikhofarmakoterapii* [Principles and practice of psychopharmacotherapy]. Transl. from Engl. Kyiv: Nika-Center; 1999. 728 p. (In Russ.)].
49. Шнейдер Р, редактор. Психиатрия. Пер. с англ. Москва: Практика; 1998. 485 с. [Schneider R, editor. *Psikhiatriya* [Psychiatry]. Transl. from Engl. Moscow: Practice; 1998. 485 p. (In Russ.)].
50. Cole JO, Bodkin JA. MAO inhibitors: an option worth trying in treatment-resistant cases. *Curr Psychiatry*. 2002;1(6):40-7.
51. Gillman PK. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Nov;125(11):1707-17. doi: 10.1007/s00702-018-1932-y. Epub 2018 Sep 25.
52. Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):714-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.04.003
53. Pare CM, Hallstrom C, Kline N, Cooper TB. Will amitriptyline prevent the «cheese» reaction of monoamine-oxidase inhibitors? *Lancet*. 1982 Jul 24;2(8291):183-6. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91030-3
54. Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):66-74. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820469ea
55. Стоссел С. Век тревожности. Страхи, надежды, неврозы и поиски душевного покоя. Пер. с англ. Москва: Альпина нон-фикшн; 2016. 464 с.

[Stossel S. *Vek trevozhnosti. Strakhi, nadezhdy, nevrozy i poiski dushevnogo pokoya* [Age of anxiety. Fears, hopes, neuroses and the search for peace of mind]. Transl. from Engl. Moscow: Alpina non-fiction; 2016. 464 p. (In Russ.)].

56. Max DT. David Foster Wallace's struggle to surpass "Infinite Jest". *The New Yorker*. 2009, Mar 9.

57. Wildhood M. David Foster Wallace: suicide and the death of agency. *Mad in America*. 2018, Sept 18.

58. White K. Suicide is not an act of cowardice. *Atlantic*. 2020, Jan 7.

59. Krasinski V. The temptation of certainty: David Foster Wallace, suicide and psychiatric drug withdrawal. *Mad in America*. 2013, Sept 6.

60. Levine D. MAO inhibitors: the forgotten antidepressant that saved my life. Available from: www.elsevier.com. 2016, April 7.

61. Александровский ЮА, Незнанов НГ. Психиатрия: национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с. [Aleksandrovskiy YuA, Neznakov NG. *Psikhiatriya: natsional'noye rukovodstvo* [Psychiatry: a national guide]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1008 p. (In Russ.)].

62. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:10-6. doi: 10.4088/JCP.11096su1c.02

63. Antosik-Wojcinska AZ, Bzinkowska D, Chojnacka M, et al. "Addiction" to phenelzine — case report (article in Polish). *Psychiatr Pol*. 2013 Jan-Feb;47(1):127-34.

64. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*. 2013 Oct;27(10):789-97. doi: 10.1007/s40263-013-0097-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.04.2022/05.09.2022/06.09.2022

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.

Данилов Д.С. <http://orcid.org/0000-0002-9589-3707>

Бровко М.Ю. <http://orcid.org/0000-0003-0023-2701>

Ассоциация аффективных расстройств и полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*: предварительные результаты семейного исследования

Касьянов Е.Д.¹, Жилыева Т.В.^{1,2}, Мазо Г.Э.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

¹Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

²Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Генетические полиморфизмы, связанные с нарушением одноуглеродного метаболизма (ОУМ), могут являться фактором риска не только соматических и неврологических заболеваний, но и аффективных расстройств (АР).

Цель исследования — сравнить частоту генетических полиморфизмов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, связанных с нарушением ОУМ, среди пациентов с АР, их кровных родственников и здоровых лиц.

Пациенты и методы. В данное кросс-секционное исследование частоты генетических полиморфизмов (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*), связанных с ОУМ, были включены пациенты с АР ($n=24$), их кровные родственники ($n=40$), а также группа здоровых лиц ($n=35$). Всем участникам исследования было проведено структурированное диагностическое интервью, а также генетический анализ с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Пациенты с АР статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298А>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR* в сравнении с группой здоровых лиц. Минорный аллель Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, а также с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у кровных родственников пациентов с АР.

Заключение. Генетические полиморфизмы, связанные с нарушением ОУМ, могут способствовать семейной агрегации АР и соматических заболеваний. Необходимы дальнейшие высококачественные семейные исследования с применением молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: депрессия; биполярное расстройство; семейное исследование; одноуглеродный метаболизм; *MTHFR*.

Контакты: Евгений Дмитриевич Касьянов; ohkasyan@yandex.ru

Для ссылки: Касьянов ЕД, Жилыева ТВ, Мазо ГЭ. Ассоциация аффективных расстройств и полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*: предварительные результаты семейного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):13–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-13-21

Association of affective disorders and *MTHFR*, *MTR*, and *MTRR* gene polymorphisms: preliminary results of a family study

Kasyanov E.D.¹, Zhilyaeva T.V.^{1,2}, Maso G.E.²

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

¹3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia; ²10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia

Genetic polymorphisms associated with impaired one-carbon metabolism (1-CM) can be a risk factor not only for somatic and neurological diseases, but also for affective disorders (AD).

Objective: to compare the frequency of genetic polymorphisms *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* associated with 1-CM disorders among patients with AD, their blood relatives and healthy individuals.

Patients and methods. This cross-sectional study of the frequency of genetic polymorphisms (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) associated with 1-CM included patients with AD ($n=24$), their blood relatives ($n=40$), as well as a group of healthy individuals ($n=35$). All study participants underwent a structured diagnostic interview, as well as genetic analysis using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Patients with AD were statistically more likely to carry the minor allele C of the 1298A>C polymorphism of the *MTHFR* gene and the minor allele G of the 2756A>G polymorphism of the *MTR* gene compared to the group of healthy individuals. The minor allele T of the 677C>T polymorphism of the *MTHFR* gene was associated with longer depressive episodes, as well as with the presence of concomitant cardiovascular diseases in blood relatives of patients with AD.

Conclusion. Genetic polymorphisms associated with 1-CM may contribute to familial aggregation of AD and somatic diseases. Further high-quality family studies using molecular genetic methods are needed.

Keywords: depression; bipolar disorder; family research; one-carbon metabolism; MTHFR.

Contact: Evgeny Dmitrievich Kasyanov; ohkasyan@yandex.ru

For reference: Kasyanov ED, Zhilyaeva TV, Maso GE. Association of affective disorders and MTHFR, MTR, and MTRR gene polymorphisms: preliminary results of a family study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):13–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-13-21

Аффективные расстройства (АР) — рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР) — являются мультифакториальными полигенными патологическими состояниями, что предполагает вовлеченность в формирование их фенотипа множества молекулярных механизмов [1]. Данные расстройства часто регистрируются в различных поколениях одной семьи, что дает возможность сделать предположение о генетическом характере семейной агрегации РДР и БАР [2, 3].

Ассоциация АР с различными метаболическими и иммунными нарушениями прослеживается на генетическом и молекулярном уровне [4–6], что во многом объясняет их высокую клиническую коморбидность с соматическими заболеваниями: пациенты с АР находятся в группе повышенного риска развития ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсульта, а также повышенного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8]. Справедлива и обратная тенденция — пациенты с соматическими заболеваниями имеют повышенные риски АР [9].

Данные наблюдения позволяют предположить, что патофизиология РДР и БАР имеет мультисистемный характер и не ограничивается нервной системой [10]. Более того, общие генетические локусы риска или общие биологические пути могут лежать в основе плейотропии между АР и соматическими заболеваниями [5, 11, 12].

На основе данных о мультисистемной и полигенной природе АР, их высокой распространенности в популяции и склонности агрегироваться в семьях целесообразно рассматривать в качестве потенциальных звеньев патогенеза РДР и БАР распространенные генетические варианты, которые также могут накапливаться в семьях и оказывать плейотропное действие на несколько физиологических систем, а не только на нервную систему [6]. В качестве подобных потенциальных звеньев патогенеза АР в последнее время все чаще исследуются различные наследуемые метаболические нарушения (болезни обмена), проявляющиеся в том числе АР [13]. В сравнении с более перспективными полногеномными исследованиями, такой подход может являться более клинически релевантным, так как большое количество метаболических нарушений возможно компенсировать при использовании определенных нутриентов [6]. В качестве таких метаболических факторов, участвующих в патогенезе АР, наиболее хорошо изучены нарушения одноуглеродного метаболизма (ОУМ), среди которых важнейшую роль играют дефицит фолатов и повышенный уровень гомоцистеина [14].

ОУМ состоит из нескольких связанных между собой биохимических циклов, основная задача которых — перенос метильных групп с одних молекул на другие. Благодаря таким реакциям трансметилирования происходит синтез нуклеиновых кислот, отдельных аминокислот, фосфо-

липидов, нейромедиаторов и других биологически активных соединений [15]. Отдельные маркеры нарушений ОУМ (гипергомоцистеинемия, дефицит фолатов) ранее продемонстрировали связь с шизофренией, БАР, РДР, синдромом дефицита внимания и/или гиперактивности и аутизмом [16, 17]. Кроме того, ряд генетических вариантов, связанных с нарушением ОУМ, также ассоциированы с АР, что дает возможность говорить об их участии в патогенезе РДР и БАР и их роли в семейной агрегации данных расстройств [16]. При этом прицельного изучения показателей ОУМ и их роли в развитии АР в семьях пока не проводилось.

Плейотропный эффект генетических вариантов, ассоциированных с нарушением ОУМ, может помочь в объяснении высокой коморбидности психических и соматических расстройств. Так, в метаанализе полногеномных исследований наиболее изученный генетический вариант ОУМ — *MTHFR*, связанный с нарушением фолатного обмена и гипергомоцистеинемией, — показал генетическое «перекрытие» с АР, ССЗ и метаболическими нарушениями [5]. Ранее было продемонстрировано, что генетические варианты, связанные с нарушением ОУМ, вследствие общих биологических путей являются также факторами риска развития инсульта [18], эссенциальной гипертензии [19], сердечной недостаточности [20], аневризмы и диссекции аорты, кальцификации коронарных артерий [21], нейродегенеративных заболеваний, сосудистых деменций [22], а также патологий беременности и рождения [23]. Эти данные еще раз указывают на биологическую детерминированность высокой сочетаемости психических и соматических расстройств.

Цель исследования: сравнить частоту генетических полиморфизмов (генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*), связанных с ОУМ, среди пациентов с АР, их кровных родственников и группы здоровых лиц, а также проанализировать их влияние на клинические характеристики заболевания.

Пациенты и методы. Данное кросс-секционное исследование направлено на изучение частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, связанных с нарушением ОУМ, среди пациентов с АР ($n=24$), их кровных родственников ($n=40$) в сравнении с группой здоровых лиц ($n=35$). Таким образом, в группы исследования включались: пациенты старше 18 лет, соответствующие диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для депрессивного эпизода (ДЭ) или РДР (F32 или F33), а также БАР (F31); кровные родственники пробандов с ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет; здоровые лица старше 18 лет без истории психических расстройств.

Критериями не включения для всех участников исследования являлись: сопутствующий психиатрический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 (рубрики F00–09,

F20–29, а также F60–99); эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 мес до 5 лет; наличие в анамнезе тяжелой травмы головного мозга.

Критериями исключения для всех участников исследования являлись: желание участника прекратить участие в нем; неспособность участника исследования продолжать участие из-за агрессивного поведения, а также угрозы для собственной жизни или жизни других людей.

Научное исследование одобрено независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Сбор материала для исследования производился на базе отделения трансляционной психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева в течение 2016–2020 гг. Анализ данных проводился в 2020–2021 гг.

Каждый из участников проходил комплексное обследование по специально разработанной карте исследования, которая включала стандартные социодемографические и антропометрические данные, сведения о семейном анамнезе, отягощенном психическими расстройствами и соматическими заболеваниями, а также различные клинические характеристики АР. На этапе включения в исследование все участники (пациенты и их кровные родственники) проходили диагностическое обследование с помощью полуструктурированного интервью MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview).

Размер выборки рассчитывался постфактум для критерия χ^2 со следующими условиями: размер эффекта (ES) – 0,3, степени свободы (dF) – 1, уровень значимости (p) – 0,05. Таким образом, для достижения порогового значения статистической мощности в 80% в группы сравнения достаточно было включить 87 человек. С целью снижения вероятности совершения ошибки второго рода в случаях статистической мощности <80% дополнительно рассчитывался размер эффектов по критериям Cramer's V.

Генетический анализ. Для длительного хранения биоматериала – крови – были применены современные методики ее стабилизации. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Молекулярная диагностика аллелей генетических полиморфизмов (табл. 1) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами («SNP-экспресс-PB») и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс-кровь». Для определения аллелей однонуклеотидных полиморфизмов использовались наборы производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). ПЦР-анализ осуществлялся с помощью программируемых амплификаторов с системой детекции флуоресцентного

сигнала в режиме «реального времени» – Rotor-Gene3000/6000 (Corbett Research, Австралия), Rotor-GeneQ (Qiagen, Германия).

Статистический анализ. Статистический анализ и визуализация данных проводились на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. В качестве мер центральной тенденции использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение – M (σ), а также медиана и межквартильный размах – Me [25-й; 75-й перцентили]. Категориальные переменные описывались абсолютными значениями с приведением процентных долей – n (%). Отклонение частоты генотипов от равновесия Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Распределение количественных переменных определялось согласно критерию Колмогорова–Смирнова. С целью выявления статистических различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного локуса в изучаемых подгруппах, а также сравнения по демографическим и клиническим характеристикам использовался критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный критерий Фишера в случае анализа таблиц с малым числом наблюдений. При проведении множественного тестирования гипотез применялась поправка Бонферрони. Дополнительно вычислялся размер эффектов по критериям Cramer's V, которые интерпретировались следующим образом: ES $\leq 0,2$ – слабый результат, $0,2 < ES \leq 0,6$ – умеренный результат, $ES > 0,6$ – результат сильный. Для определения факторов риска применялась бинарная логистическая регрессия с различными зависимыми и независимыми переменными. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве «тенденции к значимости».

Таблица 1.

Описание генетических полиморфизмов, изучаемых в данном исследовании (по данным www.snpedia.com)

Table 1.

Description of genetic polymorphisms considered in this study (according to www.snpedia.com)

Ген	Название полиморфизма	Кодируемый фермент и основная функция
<i>MTHFR</i>	C677T, Ala222Val (rs1801133) – замена нуклеотида цитозина на тимин в кодирующей области гена, приводящая к замене аминокислоты аланина на валин в белке. A1298C, Glu429Ala (rs1801131) – замена нуклеотида аденина на цитозин в кодирующей области гена, приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в белке	Метилентетрагидрофолатредуктаза – восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата
<i>MTR</i>	A2756G, Asp919Gly (rs1805087) – замена нуклеотида аденина на гуанин в кодирующей области гена, приводящая к замене аспарагиновой кислоты на глицин в белке	Метионин синтаза – реметилование гомоцистеина в метионин
<i>MTRR</i>	A66G, Ile22Met (rs1801394) – замена нуклеотида аденина на гуанин в кодирующей области гена, приводящая к замене изолейцина на метионин в белке	Метионин синтаза редуктаза – восстановительное метилирование метионин синтазы

Результаты. Для генотипирования было отобрано 64 участника исследования, из них 24 пациента (пробанда) с диагнозами РДР — 11 (45,8%) и БАР — 13 (54,2%) и 40 их кровных родственников, из которых: здоровых — 20 (50%), с РДР — 11 (27,5%) и с БАР — 9 (22,5%). В группу сравнения было включено 35 человек без истории психических расстройств. В конечном счете полная выборка составила 99 человек. Как видно из описательных характеристик табл. 2, пациенты и кровные родственники значительно различались по текущему возрасту ($p=0,02$), но не различались по половому соотношению, длительности образования ($p>0,05$). Кроме того, при сравнении пациентов с родственниками с диагнозами РДР или БАР было выявлено, что у первых манифестация АР происходит в более раннем возрасте ($p=0,03$). Других статистически значимых различий в пропорциях диагнозов или продолжительности самого длительного ДЭ в группах пациентов и родственников с АР выявлено не было ($p>0,05$). Также не было получено статистически значимых различий характеристик пробандов и группы сравнения ($p>0,05$).

Частота встречаемости генотипов и аллельных вариантов полиморфизмов 677C>T и 1298A>C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), а также полиморфизма 2756A>G гена метионин синтазы (*MTR*) и полиморфизма 66A>G гена метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) в изучаемых группах представлена в табл. 3. Распределение частот данных генетических полиморфизмов в изучаемых группах соответствовало уравнению Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Пациенты с АР статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С (генотипов АС и СС) полимор-

физма 1298A>C гена *MTHFR* ($\chi^2=4,1$, $p=0,04$; Cramer's $V=0,3$), а также минорного аллеля G (генотипов AG и GG) полиморфизма 2756A>G гена *MTR* ($\chi^2=9,4$, $p=0,002$; Cramer's $V=0,4$) в сравнении с группой здоровых лиц. Различий в данных группах по носительству минорного аллеля Т полиморфизма 677C>T гена *MTHFR* ($\chi^2=1,7$; $p=0,2$; Cramer's $V=0,2$) и минорного аллеля G полиморфизма 66A>G гена *MTRR* ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$; Cramer's $V=0,08$) выявлено не было.

При сравнении родственников пациентов с группой здоровых лиц не было выявлено статистически значимых различий в носительстве минорных аллелей изучаемых полиморфизмов ($p>0,05$; см. табл. 3). Отсутствие статистической значимости отмечалось также при сравнении групп пациентов и их родственников ($p>0,05$). Вместе с тем при сравнении генотипов пациентов и кровных родственников у первых была выявлена тенденция к статистической значимости ($\chi^2=6$; $p=0,05$; Cramer's $V=0,3$) в отношении более частого носительства генотипа ТТ полиморфизма 677C>T гена *MTHFR*.

При стратификации кровных родственников пациентов по наличию ($n=20$) или отсутствию ($n=20$) АР (табл. 4) было выявлено, что пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являются носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298A>C гена *MTHFR* ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$; Cramer's $V=0,3$) и минорного аллеля G полиморфизма 2756A>G гена *MTR* ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$; Cramer's $V=0,3$). Также отмечалась тенденция к статистической значимости в отношении более частого носительства минорного аллеля Т полиморфизма 677C>T гена *MTHFR* ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$; Cramer's $V=0,3$).

Таблица 2. Характеристика пациентов (пробандов), их кровных родственников, в том числе при стратификации по наличию АР, а также группы сравнения

Table 2. Characteristics of patients (probands), their blood relatives, including when stratified by the presence of AD, and comparison groups

Характеристики	Пациенты (n=24)	Кровные родственники (n=40) всего	с АР (n=20)	без АР (n=20)	Группа сравнения (n=35)
Пол, n (%):					
женщины	17 (70,8)	23 (57,5)	14 (70)	9 (45)	21 (60)
мужчины	7 (29,2)	17 (42,5)	6 (30)	11 (55)	14 (40)
Возраст, годы, М (σ)	27,5 (10,3)	47,6 (16,6)*	44,7 (17,0)*	50,5 (16,1)*	26,2 (4,3)
Длительность образования, годы, М (σ)	14,2 (2,9)	11,2 (5,1)	10,1 (4,6)	12,3 (3,2)	14,4 (3,8)
Клинические характеристики					
Диагноз, n (%):					
РДР	11 (45,8)	—	11 (55)	—	—
БАР	13 (54,2)	—	9 (45)	—	—
Возраст манифестации заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20 [16; 23]	—	23 [21,3; 27,5]*	—	—
Продолжительность самого длительного ДЭ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 12]	—	8,5 [6; 12]	—	—
Продолжительность самого длительного эпизода гипомании/мании, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,5; 1,6]	—	1 [0,5; 1,4]	—	—

Примечание. Значимость отличий от группы пробандов: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ (здесь и в табл. 3, 4).

Вместе с тем при сравнении пробандов и родственников с АР не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$), так же как и при сравнении здоровых родственников и лиц группы сравнения ($p>0,05$). При этом у родственников с АР отмечалась тенденция к значимости ($\chi^2=3$; $p=0,08$; Cramer's $V=0,1$) в плане большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма 66A>G гена *MTRR*, а также минорного аллеля G полиморфизма 2756 A>G гена *MTR* ($\chi^2=3,4$; $p=0,06$; Cramer's $V=0,2$) в сравнении с группой здоровых лиц.

Для оценки влияния носительства минорного аллеля Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* на клиническое течение АР была использована модель логистической регрессии. Согласно полученным результатам, носительство минорного аллеля Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* ассоциировано с более длительными ДЭ [$p=0,01$; отношение шансов (OR) 1,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,53], что косвенно может указывать на более высокую тяжесть течения АР (см. рисунок). Вместе с тем отсут-

ствовала статистически значимая ассоциация полиморфизмов, связанных с ОУМ, с возрастом манифестации АР и с длительностью гипоманиакальных/маниакальных эпизодов ($p>0,05$).

Носительство минорного аллеля Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* у родственников пациентов с АР ($n=40$) ассоциировано с наличием сопутствующих ССЗ ($p=0,007$; OR 5,2; 95% ДИ 1,6–17,2). Для самих пациентов с АР подобной ассоциации обнаружено не было ($p>0,05$), что можно объяснить в том числе более молодым возрастом и сложным фенотипом ССЗ (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда).

Обсуждение. Первое важное наблюдение нашего исследования заключалось в том, что пациенты с АР и отягощенным семейным анамнезом статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298A>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756A>G гена *MTR* в сравнении с группой здо-

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов и аллельных вариантов полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* среди пациентов с АР и их кровных родственников, а также в группе сравнения

Table 3. The frequency of occurrence of genotypes and allelic variants of polymorphisms of the *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* genes among patients with AD and their blood relatives, and the comparison group

Ген	Поли-морфизм	Генотипы и аллели	Пробанды (n=24), n (%)	Родственники (n=40), n (%)	χ^2 /p-value	Cramer's V	Группа сравнения (n=35), n (%)	vs пробанд χ^2 /p-value	Cramer's V	vs родственники χ^2 /p-value	Cramer's V
MTHFR	677C>T	CC	11 (45,8)	24 (60)	6/0,05*	0,3	22 (62,9)	3,9/0,1	0,2	0,09/0,9	0,3
		CT	8 (33,3)	15 (37,5)			12 (34,3)				
		TT	5 (20,8)*	1 (2,5)*			1 (2,9)				
		Т в гомо- и гетерозиготных формах					13 (37,1)				
	С в гомозиготной форме	11 (45,8)	24 (60)	1,2/0,3	0,1	22 (62,9)	1,7/0,2	0,2	0,06/0,8	0,02	
	1298A>C	AA	6 (25)	19 (47,5)	3,2/0,2	0,2	18 (51,4)	4,9/0,084	0,3	1,4/0,5	0,1
		AC	15 (62,5)	18 (45)			12 (34,3)				
		CC	3 (12,5)	3 (7,5)			14 (14,3)				
		С в гомо- и гетерозиготных формах					17 (48,6)				
А в гомозиготной форме		6 (25)	19 (47,5)	3,2/0,07	0,2	18 (51,4)	4,1/0,04	0,3	0,1/0,7	0,04	
MTR	2756A>G	AA	6 (25)*	19 (47,5)	3,7/0,2	0,2	23 (65,7)*	11,6/0,003*	0,4	3,6/0,2	0,2
		AG	15 (62,5)*	19 (47,5)			12 (34,3)*				
		GG	3 (12,5)*	2 (5)			0*				
		G в гомо- и гетерозиготных формах					23 (65,7)				
		А в гомозиготной форме		6 (25)			19 (47,5)				
MTRR	66A>G	AA	7 (29,2)	10 (25)	2,9/0,3	0,2	13 (37,1)	5,7/0,057	0,3	2,7/0,3	0,2
		AG	7 (29,2)	20 (50)			18 (51,4)				
		GG	10 (41,7)	10 (25)			4 (11,4)				
		G в гомо- и гетерозиготных формах					22 (62,9)				
		А в гомозиготной форме		7 (29,2)			10 (25)				

Примечание. Здесь и в табл. 4 жирным шрифтом выделены значимые различия.

Таблица 4. Распространенность генетических полиморфизмов (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*), связанных с ОУМ, среди пациентов с АР и их кровных родственников в зависимости от наличия или отсутствия АР

Table 4. Prevalence of genetic polymorphisms (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) associated with 1-CM among patients with AD and their blood relatives depending on the presence or absence of AD

Ген	Поли-морфизм	Генотипы и аллели	Пробанды (n=24), n (%)	Родственники здоровые (n=20), n (%)	χ^2 /p-value	Cramer's V	Родственники с АР (n=20), n (%)	χ^2 /p-value	Cramer's V
<i>MTHFR</i>	677C>T	CC	11 (45,8)	15 (75)	4,3/0,1	0,3	9 (45)	5,4/0,07	0,4
		CT	8 (33,3)	4 (20)			11 (55)		
		TT	5 (20,8)	1 (5)			0		
		Т в гомо- и гетерозиготных формах	11 (45,8)	5 (25)	3,8/0,05	0,3	11 (55)	0,003/0,9	0,008
		С в гомозиготной форме	13 (54,2)	15 (75)			9 (45)		
<i>MTR</i>	1298A>C	AA	6 (25)	11 (55)	4,3/0,1	0,3	8 (40)	1,6/0,4	0,2
		AC	15 (62,5)	7 (35)			11 (55)		
		CC	3 (12,5)	2 (10)			1 (5)		
		С в гомо- и гетерозиготных формах	18 (75)	9 (45)	4,1/0,04	0,3	12 (60)	1,1/0,3	0,3
		А в гомозиготной форме	6 (25)	11 (55)			8 (40)		
<i>MTRR</i>	2756A>G	AA	6 (25)	11 (55)	4,3/0,1	0,3	8 (40)	1,5/0,4	0,2
		AG	15 (62,5)	8 (40)			11 (55)		
		GG	3 (12,5)	1 (5)			1 (5)		
		Г в гомо- и гетерозиготных формах	18 (75)	9 (45)	4,1/0,04	0,3	12 (60)	1,1/0,3	0,1
		А в гомозиготной форме	6 (25)	11 (55)			8 (40)		
<i>MTRR</i>	66A>G	AA	7 (29,2)	7 (35)	0,6/0,7	0,1	3 (15)	5,6/0,06	0,4
		AG	7 (29,2)	7 (35)			13 (65)		
		GG	10 (41,7)	6 (30)			4 (20)		
		Г в гомо- и гетерозиготных формах	17 (70,8)	13 (65)	0,1/0,6	0,06	17 (85)	1,3/0,3	0,2
		А в гомозиготной форме	7 (29,2)	7 (35)			3 (15)		

ровых лиц. При этом, несмотря на то что минорный аллель Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* не встречался статистически значимо чаще у пациентов в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными ДЭ, отражающими более тяжелое течение основного расстройства.

К настоящему времени накоплено множество работ, продемонстрировавших важную роль нарушений ОУМ в развитии таких АР, как РДР или БАР [16]. Однако большинство зарубежных исследований были сосредоточены именно на изучении полиморфизмов гена *MTHFR*, для которого открыто около 14 общих и редких вариантов [24]. В целом, вклад в развитие РДР и БАР для полиморфизма 1298A>С гена *MTHFR* [16, 25, 26–28], а также полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* [16, 26, 28–30] был подтвержден как в крупных оригинальных исследованиях в разных странах, так и в нескольких метаанализах. Однако исследований в российской популяции не было. Для полиморфизма 2756A>G гена *MTR* существует лишь несколько исследований на пациентах с АР в выборках пациентов позднего возраста и женщин в период пременопаузы [31–33]. Другой, В₁₂-витамин-ассоциированный, полиморфизм гена *MTRR* – 66A>G – рассматривался как предиктор ответа на антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при ДЭ/РДР в позднем возрасте в выборке белого населения США [34]. Вместе с тем в исследовании на польской популяции данный полиморфизм не был ассоциирован с БАР (как и полиморфизмы 1298A>С и 677C>Т гена *MTHFR*) [35]. Других исследований полиморфизма 66A>G гена *MTRR* на выборке пациентов с АР в открытых источниках не опубликовано.

Обнаружено только одно исследование с семейным дизайном, нацеленное на изучение роли генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением ОУМ, в развитии АР (для полиморфизмов генов *MTR* и *MTRR* исследования отсутствуют). В работе Z. Ozbek и соавт. [36] не было выявлено значимых различий в носительстве полиморфизмов 1298A>С и 677C>Т гена *MTHFR* среди пациентов (пробандов) с БАР, их кровных родственников и здорового контроля. При этом у пациентов и их родственников, являющихся носителями минорных аллелей данных полиморфиз-

мов 1298A>С и 677C>Т гена *MTHFR* среди пациентов (пробандов) с БАР, их кровных родственников и здорового контроля. При этом у пациентов и их родственников, являющихся носителями минорных аллелей данных полиморфиз-

мов *MTHFR*, был повышен уровень гомоцистеина и снижен уровень фолатов и витамина В₁₂, что, в свою очередь, является фактором риска развития БАР.

Кроме того, в нашем исследовании у родственников пациентов наличие минорного аллеля Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* было ассоциировано с наличием сопутствующих ССЗ, что также соотносится с результатами последних метаанализов о роли полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* в развитии данных заболеваний [16, 24].

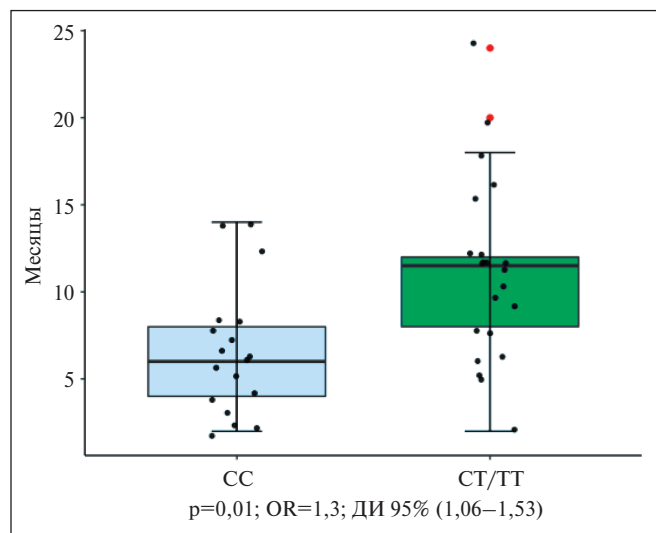
Семейный характер АР и нарушений ОУМ, ассоциированных с полиморфизмами генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR*, наводит на мысль о поиске эндофенотипов — измеряемых, количественных специфических биомаркеров, коррелирующих с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов. Так, уровень генетического влияния на эндофенотипы выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу, чем гетерогенные клинические симптомы. С этих позиций наиболее генетически детерминированными являются следующие ферменты: метилентетрагидрофолатредуктаза, кодируемая геном *MTHFR*, метионин синтаза редуктаза, кодируемая геном *MTRR*, и метионин синтаза, кодируемая геном *MTR*. Именно снижение функции данных ферментов вследствие полиморфизмов вышеописанных генов приводит к нарушению ОУМ и, как следствие, повышению уровня гомоцистеина (что может только усугубиться при воздействии экзогенных факторов).

Закономерным вопросом является возможность использования аугментационных методов у пациентов с АР и выявленными полиморфизмами генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*. Вместе с тем стоит учитывать, что такой подход должен использоваться только после подтверждения биохимических отклонений в уровне гомоцистеина, фолатов и витамина В₁₂ [36]. Сам выбор формы фолатов в целях те-

рапии обсуждается в научной литературе, но на настоящий момент отсутствуют рекомендации, основанные на доказательных исследованиях. Метилфолат (5-МТНФ, 5-метилтетрагидрофолат, метафолин) является биологически активной формой фолатов, наиболее приближенной к фолатам натуральной пищи, которая легко проникает в ЦНС (в отличие от синтетической фолиевой кислоты и дигидрофолата пищи), не требует предварительной трансформации в печени с помощью фермента дигидрофолатредуктазы, сразу встраивается в цикл обмена фолатов, и, кроме того, его дальнейший биохимический обмен (в частности, поставка метильных групп в цикл гомоцистеин—метионин) не зависит от фермента МТНФР, поэтому позволяет избежать проблем трансформации у носителей полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* [37]. Поэтому в большом количестве исследований влияния фолатов на настроение изучался именно метилфолат.

У данного исследования имелся ряд *ограничений*. Во-первых, данное исследование не было лонгитюдным, а имело кросс-секционный характер с ретроспективной оценкой течения заболевания, что также могло в некоторой степени снизить качество данных о течении АР у пациентов. Во-вторых, в исследование включались пациенты из большого клинического центра (НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева), что, в свою очередь, могло искусственно завысить процент пациентов с отягощенным семейным анамнезом вследствие более тяжелого течения у них АР и, следовательно, более частого обращения за медицинской помощью. В-третьих, недостаточная статистическая мощность могла привести к ошибке второго рода (принятие нулевой гипотезы, когда она ложна). В-четвертых, наличие отягощенного по соматическим заболеваниям семейного анамнеза оценивалось только на основе самоотчетов пациентов и медицинской документации участников и не подтверждалось в рамках данного исследования клинически и инструментально.

Заключение. При анализе частоты полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*, связанных с ОУМ, было выявлено, что пациенты с АР и отягощенным семейным анамнезом статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298А>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR* в сравнении с группой здоровых лиц. При этом, несмотря на то что минорный аллель Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* не встречался статистически значимо чаще у пациентов, в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными ДЭ, отражающими более тяжелое течение основного расстройства. Кроме того, данный аллель был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ у родственников пробандов с АР. Пациенты, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR*, минорного аллеля С полиморфизма 128А>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR*. При этом у родственников с АР отмечалась тенденция к значимости в плане большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма 66А>G гена *MTRR*, а также минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR* в сравнении с группой здоровых лиц.



Продолжительность самого длительного ДЭ в зависимости от носительства минорного аллеля Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR*
The duration of the longest depressive episode depending on the carriage of the minor allele T of the 677С>Т polymorphism of the *MTHFR* gene

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Касьянов ЕД, Рукавишников ГВ, Кибитов АА и др. Современные подходы к изучению генетики депрессии: возможности и ограничения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):61-6. doi: 10.17116/jnevro202112105261 [Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Kibitov AA, et al. Modern approaches to the genetics of depression: scopes and limitations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):61-6. doi: 10.17116/jnevro202112105261 (In Russ.)].
2. Vieta E, Berk M, Schulze TG, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8
3. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003 Nov 15;123C(1):48-58. doi: 10.1002/ajmg.c.20013
4. Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2013;31(6):761-77. doi: 10.1159/000350094. Epub 2013 May 31.
5. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1007. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
6. Rukavishnikov G, Kasyanov E, Zhilyaeva T, et al. Inherited Metabolic Diseases as a Multisystem Model of Mental Disorders Research. *J Inborn Errors Metabol Screen*. 2021;9:e20200015. doi:10.1590/2326-4594-jiems-2020-0015. Epub Feb 12, 2021.
7. Fiedorowicz JG, He J, Merikangas KR. The association between mood and anxiety disorders with vascular diseases and risk factors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res*. 2011 Feb;70(2):145-54. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.07.010. Epub 2010 Sep 18.
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-80. doi: 10.1002/wps.20420
9. Walker J, Burke K, Wanat M, et al. The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies. *Psychol Med*. 2018;48(14):2285-98. doi: 10.1017/S0033291718000624
10. Незнанов НГ, Мазо ГЭ, Рукавишников ГВ, Кибитов АО. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск. *Успехи физиологических наук*. 2017;48(4):29-39.
11. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet*. 2015;47(11):1236-41. doi: 10.1038/ng.3406
12. Zhu X, Need AC, Petrovski S, Goldstein DB. One gene, many neuropsychiatric disorders: lessons from Mendelian diseases. *Nat Neurosci*. 2014;17(6):773-81. doi: 10.1038/nn.3713
13. Kember RL, Hou L, Ji X, et al. Genetic pleiotropy between mood disorders, metabolic, and endocrine traits in a multigenerational pedigree. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):218. doi: 10.1038/s41398-018-0226-3
14. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Dec;29(6):522-8. doi: 10.1111/fcp.12145. Epub 2015 Sep 17.
15. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):27-42. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009. Epub 2016 Sep 15.
16. Wan L, Li Y, Zhang Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):242. doi: 10.1038/s41398-018-0276-6
17. Жилиева ТВ, Сегреева АВ, Благоднарова АС и др. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении: генетические и терапевтические аспекты. *Нейрохимия*. 2019;36(2):91-100. doi: 10.1134/S1027813319020158 [Zhilyaeva TV, A.V. Sergeeva AV, Blagodarova AS, et al. Disorders of single-carbon metabolism in schizophrenia: genetic and therapeutic aspects. *Neyrokhimiya* = *Neurochemistry*. 2019;36(2):91-100. doi: 10.1134/S1027813319020158 (In Russ.)].
18. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9791):584-94. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60872-6
19. İlhan N, Kucuksu M, Kaman D, et al. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res*. 2008 Jan;39(1):125-30. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.07.009. Epub 2007 Oct 15.
20. Van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, et al. Vitamin B₁₂ and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart*. 2015;101(4):302-10. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306022
21. Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018 Apr;175(8):1173-89. doi: 10.1111/bph.13988. Epub 2017 Sep 22.
22. Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Nov;117(5):287-96. doi: 10.1111/bcpt.12424. Epub 2015 Jun 19.
23. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 14;2015(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3
24. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4.
25. Reif A, Pfuhlmann B, Lesch KP. Homocysteine as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Sep;29(7):1162-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.027
26. Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies. *Psychiatr Genet*. 2006 Jun;16(3):105-15. doi: 10.1097/01.ypg.0000199444.77291.e2
27. Kempisty B, Bober A, Luczak M, et al. Distribution of 1298A>C polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007;22(1):39-43. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.11.003
28. Peerbooms OL, van Os J, Drukker M, et al; MTHFR in Psychiatry Group. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? *Brain Behav Immun*. 2011;25(8):1530-43. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.006
29. Kempisty B, Mostowska A, Gorska I, et al. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2006 Jun 12;400(3):267-71. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.055. Epub 2006 Mar 20.

30. Chen Z, Liu Y, Zhang D, et al. C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in bipolar disorder: an association study in the Chinese population and a meta-analysis of genetic association studies. *Neurosci Lett*. 2009;449(1):48-51. doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.077
31. Slopian R, Jasiewicz K, Meczekalski B, et al. Polymorphic variants of genes encoding MTHFR, MTR, and MTHFD1 and the risk of depression in postmenopausal women in Poland. *Maturitas*. 2008 Nov 20;61(3):252-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.08.002. Epub 2008 Sep 17.
32. Yang YH, Chiu CC, Teng HW, et al. Methionine synthase 2756AA polymorphism is associated with the risk of cognitive impairment in patients with late-life depression. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2017;9(1):e12242. doi: 10.1111/appy.12242
33. McGrane IR, Mertens S. Depression and pharmacogenetics: A psychiatric pharmacist's perspective. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018 Jun;32(3):329-30. doi: 10.1016/j.apnu.2018.02.003. Epub 2018 Feb 13.
34. Jamerson BD, Payne ME, Garrett ME, et al. Folate metabolism genes, dietary folate and response to antidepressant medications in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(9):925-32. doi: 10.1002/gps.3899
35. Permoda-Osip A, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J, Rybakowski JK. Are genes connected with homocysteine metabolism associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiology*. 2014;69(2):107-11. doi: 10.1159/000358091. Epub 2014 Feb 27.
36. Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in patients with bipolar disorder and relatives. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1331-7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.016
37. Nelson JC. The evolving story of folate in depression and the therapeutic potential of l-methylfolate. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec;169(12):1223-5. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091207

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.06.2022/18.08.2022/22.08.2022

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.

Касьянов Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Жиляева Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Депрессия и полиморфизм G-174C (rs1800795) гена *IL-6* в открытой популяции 25–44 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»)

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

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

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

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

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизма G-174C (rs1800795) гена *IL-6* с депрессией в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. В 2013–2016 гг. обследованы 403 мужчины (средний возраст – $34 \pm 0,4$ года, респонс – 71%) и 531 женщина (средний возраст – $35 \pm 0,4$ года, респонс – 72%) репрезентативной выборки из открытой популяции жителей 25–44 лет Октябрьского района г. Новосибирска. Депрессия была оценена с помощью психосоциального опросника MONICA-MOPSY. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск.

Результаты и обсуждение. Высокий уровень депрессии встречался у 12,8% населения, среди мужчин – у 8,9%, среди женщин – у 15,8%; средний уровень – у 24,5% населения (среди мужчин – у 21,3%, среди женщин – у 26,9%). Наиболее часто встречаемым в популяции оказался гетерозиготный генотип C/G (45,1%), генотип G/G наблюдался у 34,6% населения и, наконец, C/C – у 20,3% участников. Наиболее часто встречаемым аллелем гена *IL-6* полиморфизма G-174C (rs1800795) был аллель G – у 57,5% населения, а аллель C – только у 42,5%. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* преобладал средний (39,7%) либо высокий уровень депрессии (37,3%), а у носителей генотипа C/C гена *IL-6* депрессия отсутствовала (24,2%; $\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$). Носительство генотипа C/G гена *IL-6* увеличивало шанс развития высокого уровня депрессии почти в 2,9–3,3 раза в сравнении с носительством генотипа C/C. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* высокий уровень депрессии встречался в 3,3 раза чаще в сравнении с носителями генотипа C/C. Лица – носители аллеля G гена *IL-6* в 1,6 раза чаще испытывали высокий уровень депрессии, чем носители аллеля C.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать, что носительство аллеля G полиморфизма G-174C (rs1800795) гена *IL-6* может быть связано с высоким уровнем депрессии.

Ключевые слова: популяция; мужчины; женщины; ген *IL-6*; депрессия; полиморфные маркеры.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Депрессия и полиморфизм G-174C (rs1800795) гена *IL-6* в открытой популяции 25–44 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):22–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-22-27

Depression and polymorphism G-174C (rs1800795) of the *IL-6* gene in an open population of 25–44 year old in Russia/Siberia (WHO international program MONICA-psycho-social)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Maksimov V.N.¹, Gagulin I.V.^{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 association of the G-174C (rs1800795) polymorphism of the *IL-6* gene with depression in an open population of 25–44 year old in Novosibirsk.

Patients and methods. In 2013–2016 years we examined 403 men (mean age – 34 ± 0.4 years, response – 71%) and 531 women (mean age – 35 ± 0.4 years, response – 72%) from an open population of 25–44 year old residents of the Oktyabrsky district, Novosibirsk, the sample was representative. Depression was assessed using the MONICA-MOPSY psychosocial questionnaire. Genotyping of the studied gene polymorphisms was carried out in the Laboratory of Molecular Genetic Research of Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk.

Results and discussion. A severe level of depression occurred in 12.8% of the population, among men – in 8.9%, among women – in 15.8%; and moderate level – in 24.5% of the population (among men – 21.3%, among women – 26.9%). The most common in the population was the heterozygous C/G genotype (45.1%), the G/G genotype was observed in 34.6% of the population and, finally, C/C in 20.3% of participants. The most common allele of the *IL-6* gene of the G-174C polymorphism (rs1800795) was the G allele in 57.5% of the population, and the C allele in

only 42.5%. Among carriers of the G/G genotype of the IL-6 gene, a moderate (39.7%) or severe level of depression (37.3%) prevailed, while there was no depression in the carriers of the C/C genotype of the IL-6 gene (24.2%; $\chi^2 = 10.962$; $df=4$; $p=0.027$). Carrying the C/G genotype of the IL-6 gene increased the chance of developing a severe level of depression by almost 2.9–3.3 times in comparison with the carriage of the C/C genotype. Among carriers of the G/G genotype of the IL-6 gene, a severe level of depression was 3.3 times more common than in carriers of the C/C genotype. Individuals carrying the G allele of the IL-6 gene were 1.6 times more likely to experience a severe level of depression than those carrying the C allele.

Conclusion. The data obtained suggest that the carriage of the G allele of the G-174C polymorphism (rs1800795) of the IL-6 gene may be associated with a severe level of depression.

Keywords: population; men; women; IL-6 gene; depression; polymorphic markers.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Depression and polymorphism G-174C (rs1800795) of the IL-6 gene in an open population of 25–44 year old in Russia/Siberia (WHO international program MONICA-psychosocial). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):22–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-22-27

Биологические механизмы, лежащие в основе возникновения депрессии, настолько сложны и противоречивы, что до сих пор остаются до конца не изученной проблемой современной медицины [1]. Депрессия является клинической загадкой, ее возникновение у людей характеризуется этиологическим разнообразием [2]. Депрессия может как быть наследственным заболеванием, так и вызываться внешними воздействиями [1]. Ее можно лечить антидепрессантами, но не всегда эффективно [3]. Один из возможных механизмов возникновения депрессии связан с иммунной системой [4]. У некоторых пациентов с депрессией экспрессируются более высокие уровни цитокинов — посредников иммунной системы, тогда как введение самих цитокинов также может вызвать депрессию. Во многих исследованиях сообщалось о повышенных уровнях провоспалительных цитокинов и их рецепторов в периферической крови и спинномозговой жидкости пациентов с большим депрессивным расстройством. Кроме того, у таких пациентов обнаружено повышение концентрации в периферической крови белков острой фазы, хемокинов, молекул адгезии и медиаторов воспаления, таких как простагландины [5, 6].

Одна из гипотез утверждает, что совместное возникновение депрессии и воспаления происходит из-за необходимости быстрого упреждающего воспалительного ответа после стресса, который спасал жизнь в древние времена, когда инфекция часто бывала фатальной [6]. Воспаление могло также возникнуть, когда человек чувствовал угрозу со стороны другого человека, потому что физическое нападение может открыть путь для инфекции. Эти наследственные механизмы прослеживаются в том факте, что как депрессия, так и активация иммунной системы могут быть результатом социального конфликта через активацию инфламмасомного комплекса [7, 8]. Действительно, поведенческие особенности депрессии, такие как социальная изоляция, анорексия, ангедония и повышенная бдительность, сами могут помочь иммунной системе выработать ответ на инфекцию, а цитокины вызывают так называемое «болезненное поведение», коррелятор воспалительной реакции [9]. Если продолжить эту мысль, депрессия может быть хронической, чрезмерно распространенной версией болезненного поведения. Действительно, в развитом мире медицинская наука в значительной степени сдерживает проблему инфекции; тем не менее эта встроенная защитная комбинация депрессии и воспаления все еще с нами, как избыточная тяжелая

артиллерия, оставшаяся после более раннего конфликта, — нежелательная, возможно, опасная, которую трудно изменить. Одно из возможных объяснений этой продолжающейся комбинации состоит в том, что похожие гены имеют отношение как к активации иммунной системы, так и к депрессии [10]. Поэтому целью нашего исследования стало изучение ассоциации полиморфизма G-174C (rs1800795) гена IL-6 с депрессией в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Объектом для изучения послужила репрезентативная выборка населения 25–44 лет г. Новосибирска. В рамках бюджетной темы № 122031700094-5 в 2013–2016 гг. обследовано 403 мужчины (средний возраст — $34 \pm 0,4$ года, респонс — 71%) и 531 женщина (средний возраст — $35 \pm 0,4$ года, респонс — 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [11]. Депрессия была оценена с помощью психосоциального опросника MONICA-MOPSY [11].

Методом случайных чисел из общей выборки было отобрано 355 человек, которым было проведено генотипирование. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН.

Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик. Проводился анализ простых связей между переменными (таблицы сопряженности). Методом построения таблиц сопряженности проверялась гипотеза

Таблица 1. Распространенность депрессии в открытой популяции населения 25–44 лет, n (%)

Table 1. The prevalence of depression in the open population of 25–44 year old, n (%)

Депрессия	Общая популяция	Мужчины	Женщины
Нет	585 (62,6)	281 (69,7)	304 (57,3)
Средняя	229 (24,5)	86 (21,3)	143 (26,9)
Высокая	120 (12,8)	36 (8,9)	84 (15,8)
Всего	934 (100,0)	403 (100,0)	531 (100,0)

о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию χ^2 [12]. Достоверность была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Распространенность депрессии в открытой популяции 25–44 лет г. Новосибирска была следующей: высокий уровень депрессии встречался у 12,8% населения (среди мужчин — у 8,9%, среди женщин — у 15,8%); средний уровень — у 24,5% населения (среди мужчин — у 21,3%, среди женщин — у 26,9%; табл. 1).

Таблица 2. *Распределение частот генотипов и аллелей гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795) в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска*

Table 2. *Distribution of frequencies of genotypes and alleles of the IL-6 gene G-174C (rs1800795) polymorphism in the open population of the 25–44 year old*

Генотип, аллель	Частота, n (%)
Генотипы гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):	
C/C	72 (20,3)
C/G	160 (45,1)
G/G	123 (34,6)
всего	355 (100)
Аллели гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):	
C	298 (42,5)
G	404 (57,5)
всего	702 (100)
Равновесие Харди–Вайнберга: $\chi^2=14,2647$; $p=0,644$; $q=0,365$	

Таблица 3. *Депрессия и генотипы гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795) в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)*

Table 3. *Depression and genotypes of the IL-6 gene G-174C (rs1800795) polymorphism in the open population of 25–44 year old in Novosibirsk, n (%)*

Генотип, аллель	Депрессия			
	нет	средняя	высокая	всего
Генотип гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):				
C/C	36 (24,2)	29 (22,1)	7 (9,3)	72 (20,3)
C/G	70 (47,0)	50 (38,2)	40 (53,3)	160 (45,1)
G/G	43 (28,9)	52 (39,7)	28 (37,3)	123 (34,6)
всего	149 (100)	131 (100)	75 (100)	355 (100)
$\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$				
Аллель гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):				
C	142 (47,7)	104 (40,5)	52 (35,4)	298 (42,5)
G	156 (52,3)	153 (59,5)	95 (64,6)	404 (57,5)
всего	298 (100)	257 (100)	147 (100)	702 (100)
$\chi^2=6,726$; $df=2$; $p=0,035$				

Частоты генотипов гена IL-6, полиморфизм G-174C (rs1800795), представлены в табл. 2 и соответствуют равновесию Харди–Вайнберга. Наиболее часто встречаемым в популяции оказался гетерозиготный генотип C/G (45,1%), генотип G/G наблюдался у 34,6% населения и, наконец, C/C — у 20,3% участников исследования. Наиболее часто встречаемым аллелем гена IL-6, полиморфизм G-174C (rs1800795), был аллель G (среди 57,5% населения), а аллель C — только у 42,5% лиц (см. табл. 2).

Среди носителей генотипа C/C гена IL-6 чаще депрессия отсутствовала (24,2%), высокий уровень депрессии встречался только среди 9,3% обследуемых (мужчин и женщин). Напротив, среди носителей генотипа G/G чаще наблюдался либо средний (39,7%), либо высокий уровень депрессии (37,3%); депрессия отсутствовала у 28,9% носителей данного гомозиготного генотипа ($\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$). Аллель G гена IL-6 чаще наблюдался среди лиц с высоким уровнем депрессии (64,6%), а аллель C — среди населения без депрессии (47,7%; $\chi^2=6,726$; $df=2$; $p=0,035$; табл. 3).

Сравнительный анализ показал, что носительство генотипа C/G (85,1%) гена IL-6 увеличивает шанс развития высокого уровня депрессии в 2,9 раза (95% ДИ 1,197–7,214; $\chi^2=5,860$; $df=1$; $p=0,015$) в сравнении с носительством генотипа C/C без депрессии (34%) и в 3,3 раза (95% ДИ 1,315–8,351; $\chi^2=6,872$; $df=1$; $p=0,009$) — со средним уровнем депрессии (36,7%). Среди носителей генотипа G/G гена IL-6 высокий уровень депрессии (80%) встречался в 3,3 раза (95% ДИ 1,309–8,566; $\chi^2=6,750$; $df=1$; $p=0,009$) чаще, чем в сравнении с носителями генотипа C/C, у которых чаще не было депрессии (45,6%). Лица — носители аллеля G гена IL-6 в 1,6 раза (95% ДИ 1,106–2,499; $\chi^2=6,034$; $df=1$; $p=0,014$) чаще испытывали высокий уровень депрессии (64,6%), чем носители аллеля C, среди которых в основном не было депрессии (47,7%; табл. 4).

Были проанализированы отдельные вопросы шкалы депрессии MOPSY. Большинство лиц — носителей генотипа C/G гена IL-6 были согласны с выражением «Обычно я скучаю» (49%), в сравнении как с носителями генотипа C/C (26%), так и с носителями генотипа C/G гена IL-6 (25%; $\chi^2=6,129$; $df=2$; $p=0,047$). Носители аллеля G чаще были не согласны, что «обычно они скучают» (60,3%), в сравнении с носителями аллеля C (39,7%; $\chi^2=5,991$; $df=1$; $p=0,014$; табл. 5).

Мужчины и женщины — носители генотипа G/G гена IL-6 (63,2%) чаще соглашались с мнением «Я думаю, другим станет лучше, если я умру», в то время как носители гомозиготного генотипа C/C (20,8%) и гетерозиготного генотипа C/G (46,1%) не были согласны с данной сентенцией ($\chi^2=7,218$; $df=2$; $p=0,027$). Аналогично носители мажорного аллеля G (76,3%) чаще под-

держивали предложение, озвученное выше, а носители аллеля С были не согласны (43,5%; $\chi^2=5,791$; $df=1$; $p=0,016$; см. табл. 5).

Обсуждение. В изучаемой популяции молодого трудоспособного населения распространенность депрессии оказалась довольно высока — 37,3% (причем у 12,8% обследованных был высокий уровень депрессии). Распространенность депрессии у женщин (42,7%, большое депрессивное расстройство — у 15,8%) превышала распространенность депрессии среди мужчин (30,2%, большое депрессивное расстройство — у 8,9%), что согласуется с результатами других

авторов, изучающих гендерные особенности распространенности депрессии [13, 14]. Например, в исследовании DEPRES, охватывающем популяцию шести европейских стран, в общей сложности 38 997 мужчин и 41 345 женщин трудоспособного возраста, распространенность большого депрессивного расстройства среди женщин оказалось выше, чем среди мужчин [14].

По мнению некоторых исследователей, существует связь между интерлейкином 6 (ИЛ6) и депрессией [5, 15], хотя эта ассоциация не бесспорна [16]. ИЛ6 секретируется в основном моноцитами и макрофагами периферически, а также астроцитами и микроглией в ЦНС [10]. В нескольких различных исследованиях не было обнаружено значимых ассоциаций между большим депрессивным расстройством, детской депрессией или постинсультной депрессией, а также полиморфизмом в положении 634 или в положении 174 гена *IL-6* [17–20]. Однако в проспективном ис-

Таблица 4. Сравнительный анализ ОШ возникновения депрессии у населения 25–44 лет с различными полиморфизмами гена *IL-6*, полиморфизм *G-174C* (*rs1800795*)

Table 4. A comparative analysis of the OR of the development of depression in the population of 25–44 year old with various polymorphisms of the *IL-6* gene *G-174C* (*rs1800795*)

Генотип, аллель гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>)	Депрессия, n (%)	
	нет	высокий уровень
Носители генотипа C/C	36 (34,0)	7 (14,9)
Носители генотипа C/G	70 (66,0)	40 (85,1)
$\chi^2=5,860$; $df=1$; $p=0,015$ Двусторонний тест Фишера — 0,019; ОШ 2,939 (95% ДИ 1,197–7,214)		
	средний уровень	высокий уровень
Носители генотипа C/C	29 (36,7)	7 (14,9)
Носители генотипа C/G	50 (63,3)	40 (85,1)
$\chi^2=6,872$; $df=1$; $p=0,009$ Двусторонний тест Фишера — 0,009; ОШ 3,314 (95% ДИ 1,315–8,351)		
	нет	высокий уровень
Носители генотипа C/C	36 (45,6)	7 (20,0)
Носители генотипа G/G	43 (54,4)	28 (80,0)
$\chi^2=6,750$; $df=1$; $p=0,009$ Двусторонний тест Фишера — 0,012; ОШ 3,349 (95% ДИ 1,309–8,566)		
	нет	высокий уровень
Носители аллеля C	142 (47,7)	52 (35,4)
Носители аллеля G	156 (52,3)	95 (64,6)
$\chi^2=6,034$; $df=1$; $p=0,014$ Двусторонний тест Фишера — 0,015; ОШ 1,663 (95% ДИ 1,106–2,499)		

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5. Некоторые пункты шкалы депрессии MOPSY и полиморфизмы гена *IL-6 G-174C* (*rs1800795*)

Table 5. Some issues of the MOPSY depression scale and polymorphisms *IL-6 G-174C* (*rs1800795*)

Генотип, аллель	Утверждение из шкалы депрессии MOPSY «Обычно я скучаю»	
	согласен	не согласен
Генотип гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C/C	25 (26,0)	47 (18,1)
C/G	47 (49,0)	113 (43,6)
G/G	24 (25,0)	99 (38,2)
всего	96 (100)	259 (100)
$\chi^2=6,129$; $df=2$; $p=0,047$		
Аллель гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C	94 (50,0)	204 (39,7)
G	94 (50,0)	310 (60,3)
всего	188 (100)	514 (100)
$\chi^2=5,991$; $df=1$; $p=0,014$		
	«Я думаю, другим станет лучше, если я умру»	
	согласен	не согласен
Генотип гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C/C	2 (10,5)	70 (20,8)
C/G	5 (26,3)	155 (46,1)
G/G	12 (63,2)	111 (33,0)
всего	19 (100)	336 (100)
$\chi^2=7,218$; $df=2$; $p=0,027$		
Аллель гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C	9 (23,7)	289 (43,5)
G	29 (76,3)	375 (56,5)
всего	38 (100)	664 (100)
$\chi^2=5,791$; $df=1$; $p=0,016$		

следовании пациентов, получавших пегилированный интерферон α и рибавирин в рамках терапии вирусного гепатита С, S.J. Bull и соавт. [21] обнаружили, что функциональный полиморфизм G-174C (rs1800795) в промоторной области гена *IL-6* предсказывает симптомы депрессии, но не утомляемость. Наличие двух копий полиморфизма аллеля G с высоким содержанием ИЛ6 было связано с заметным усилением депрессивных симптомов по сравнению с носительством аллеля С с низким содержанием ИЛ6 [21]. Это открытие было позже воспроизведено М. Udina и соавт. [22]; оказалось, что наличие генотипа C/C rs1800795 связано с менее тяжелой депрессией, индуцированной интерфероном α . В нашей работе мы смогли подтвердить результаты предшественников, но уже проводя свое исследование на открытой популяции мужчин и женщин в возрасте от 25 до 44 лет. Мы обнаружили, что среди носителей генотипа C/C гена *IL-6* чаще депрессия отсутствовала (24,2%), в то время как среди носителей генотипа G/G чаще наблюдался либо средний (39,7%), либо высокий уровень депрессии (37,3%). Аллель G гена *IL-6* чаще наблюдался среди лиц с высоким уровнем депрессии (64,6%), а аллель С — среди мужчин и женщин без депрессии (47,7%). Проведя сравнительный анализ, мы установили, что носительство генотипа C/G (85,1%) гена *IL-6* увеличивает шанс развития высокого уровня депрессии почти в 2,9–3,3 раза в сравнении с носителями генотипа C/C, у которых либо был средний уровень депрессии, либо депрессия отсутствовала. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* высокий уровень депрессии встречался в 3,3 раза чаще в сравнении с носителями генотипа C/C. Лица — носители аллеля G гена *IL-6* в 1,6 раза чаще испытывали высокий уровень депрессии, чем носители аллеля С, среди которых в основном не было депрессии. Кроме того, носители генотипа C/G и аллеля С гена *IL-6* чаще были согласны с выражением «обычно я скучаю», в то время как носители генотипа G/G или мажорного аллеля G гена *IL-6* чаще соглашались с мнением «я думаю, другим станет лучше, если я умру».

Подытоживая, хотелось бы отметить, что демонстрация общего генетического субстрата для депрессии и иммунной активации представляет значительный научный

и клинический интерес и может в дальнейшем раскрыть механизмы, посредством которых врожденная иммунная система и депрессия переплетаются [10]. Мы рассмотрели один из воспалительных генов — ген *IL-6*, который определяет характер депрессии, и, в частности, его полиморфизмы, которые усиливают или ослабляют этот процесс. Исследования, раскрывающие пластичную природу воспалительных генов, особенно влияние неблагоприятных событий на иммунную систему и более позднюю predisposition к депрессии, открывают новую картину сетей и путей, связывающих поведение и иммунную систему [23].

Заключение. По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. Распространенность депрессии в открытой популяции 25–44 лет г. Новосибирска была следующей: высокий уровень депрессии встречался у 12,8% населения (среди мужчин — у 8,9%, среди женщин — у 15,8%); средний уровень — у 24,5% населения (среди мужчин — у 21,3%, среди женщин — у 26,9%).
2. Наиболее часто встречаемым в популяции оказался гетерозиготный генотип C/G (45,1%), генотип G/G наблюдался у 34,6% населения и, наконец, C/C — у 20,3% людей. Наиболее часто встречаемым аллелем гена *IL-6*, полиморфизм G-174C (rs1800795), был аллель G — среди 57,5% населения, тогда как аллель С — только у 42,5%.
3. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* преобладал средний (39,7%) либо высокий уровень депрессии (37,3%), а у носителей генотипа C/C гена *IL-6* депрессия отсутствовала (24,2%; $\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$).
4. Носительство генотипа C/G гена *IL-6* увеличивает шанс развития высокого уровня депрессии почти в 2,9–3,3 раза в сравнении с носителями генотипа C/C. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* высокий уровень депрессии встречался в 3,3 раза чаще в сравнении с носителями генотипа C/C. Лица — носители аллеля G гена *IL-6* в 1,6 раза чаще испытывали высокий уровень депрессии, чем носители аллеля С.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sullivan P, Neale M, Kendler K. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552–62. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552
2. Pigott H, Leventhal A, Alter G, Boren J. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom*. 2010;79(5):267–79. doi: 10.1159/000318293. Epub 2010 Jul 9.
3. Pariante C, Nemeroff C. Unipolar depression. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:239–49. doi: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00014-0
4. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 Dec;5(4):389–99. doi: 10.1017/S1461145702003152
5. Valkanova V, Ebmeier K, Allan C. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013 Sep 25;150(3):736–44. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004. Epub 2013 Jul 17.
6. Miller A, Raison C. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22–34. doi: 10.1038/nri.2015.5
7. Maslanik T, Mahaffey L, Tannura K, et al. The inflammasome and danger associated molecular patterns (DAMPs) are implicated in cytokine and chemokine responses following stressor exposure. *Brain Behav Immun*. 2013 Feb;28:54–62. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.014. Epub 2012 Oct 24.
8. Iwata M, Ota K, Duman R. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013 Jul;31:105–14. doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.008. Epub 2012 Dec 20.
9. Peters A. The energy request of inflammation. *Endocrinology*. 2006 Oct;147(10):4550–2. doi: 10.1210/en.2006-0815
10. Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):81–98. doi: 10.1038/npp.2016.169. Epub 2016 Aug 24.

11. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
12. Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows 7. München – Boston – San Francisco – Harlow, England – Don Mills, Ontario – Sydney – Mexico City – Madrid – Amsterdam: Addison-Wesley; 2005. 608 p.
13. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):429-36. doi: 10.3109/09540261.2010.492391
14. Angst J, Gamma A, Gastpar M, et al; Depression Research in European Society Study. Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Oct;252(5):201-9. doi: 10.1007/s00406-002-0381-6
15. Liu Y, Ho R, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012 Aug;139(3):230-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.003. Epub 2011 Aug 26.
16. Chocano-Bedoya P, Mirzaei F, O'Reilly E, et al. C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor α receptor 2 and incident clinical depression. *J Affect Disord*. 2014 Jul;163:25-32. doi: 10.1016/j.jad.2014.03.023. Epub 2014 Mar 27.
17. Clerici M, Arosio B, Mundo E, et al. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr*. 2009 Aug;14(8):419-25. doi: 10.1017/s1092852900020393
18. Hong CJ, Yu YW, Chen TJ, Tsai SJ. Interleukin-6 genetic polymorphism and Chinese major depression. *Neuropsychobiology*. 2005;52(4):202-5. doi: 10.1159/000089003. Epub 2005 Oct 18.
19. Misener VL, Gomez L, Wigg KG, et al. International Consortium for Childhood-Onset MoodTagging SNP association study of the IL-1beta gene (IL1B) and childhood-onset mood disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Jul 5;150B(5):653-9. doi: 10.1002/ajmg.b.30885
20. Misener VL, Gomez L, Wigg KG, et al. Cytokine Genes TNF, IL1A, IL1B, IL6, IL1RN and IL10, and childhood-onset mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2008;58(2):71-80. doi: 10.1159/000159775. Epub 2008 Oct 3.
21. Bull SJ, Huezo-Diaz P, Binder EB, et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry*. 2009 Dec;14(12):1095-104. doi: 10.1038/mp.2008.48. Epub 2008 May 6.
22. Udina M, Moreno-Espana J, Navines R, et al. Serotonin and interleukin-6: the role of genetic polymorphisms in IFN-induced neuropsychiatric symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Sep;38(9):1803-13. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.007. Epub 2013 Apr 6.
23. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016 May;21(5):642-9. doi: 10.1038/mp.2015.67. Epub 2015 Jun 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.07.2022/06.09.2022/11.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № 122031700094-5. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within budget financed topic No. 122031700094-5. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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

Максимов В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

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

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

Исследование роли носительства однонуклеотидных вариантов генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* в развитии и клинических особенностях височной эпилепсии

Панина Ю.С., Доморацкая Е.А., Парамонова А.И., Дмитренко Д.В.
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Височная эпилепсия (ВЭ) является самой распространенной формой фокальной эпилепсии у взрослых с высокой частотой фармако-резистентного течения. Исследования вклада носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих белки нейровоспаления и нейродегенерации, в развитие ВЭ в Российской Федерации ранее не проводились.

Цель исследования — изучение ассоциации ОНВ rs16944 и rs1143634 гена *IL-1 β* , rs1800629 гена *TNFA*, rs6265 гена *BDNF*, rs3780645 гена *NTRK-2* с риском развития, клиническими и нейровизуализационными особенностями ВЭ.

Пациенты и методы. В исследование включено 166 пациентов с ВЭ и 203 здоровых добровольца, проживающих в Сибирском федеральном округе. Исследование включало клинические, нейрофизиологические, нейрорадиологические, лабораторные методы исследования. Исследование носительства ОНВ rs16944 (-511T/C) и rs1143634 (+3954C/T) гена *IL-1 β* , rs1800629 (G-308A) гена *TNFA*, rs6265 (G/A) гена *BDNF*, rs3780645 (C/T) и rs2289656 (C/T) гена *NTRK-2* проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Установлена прогностически неблагоприятная роль носительства аллеля А и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* в развитии ВЭ, генотипа GA rs6265 гена *BDNF* с развитием ВЭ с гиппокампальным склерозом. Носительство генотипа AA rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ снижает риск политерапии противосудорожными препаратами.

Заключение. Изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации важно как с физиологической точки зрения, так и с точки зрения поиска маркеров развития ВЭ, позволяющих предсказать и оценить темп прогрессирования заболевания, помочь в определении тактики лечения и оценке его эффективности. В связи с этим в настоящее время выявление потенциальных генетических маркеров остается крайне актуальной задачей.

Ключевые слова: височная эпилепсия; *IL-1 β* ; *TNFA*; *BDNF*; *NTRK-2*; однонуклеотидный полиморфизм; ген; фармакорезистентность.

Контакты: Екатерина Алексеевна Доморацкая; e.domorats@yandex.ru

Для ссылки: Панина ЮС, Доморацкая ЕА, Парамонова АИ, Дмитренко ДВ. Исследование роли носительства однонуклеотидных вариантов генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* в развитии и клинических особенностях височной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-28-35

*Study of the role of carriage of single nucleotide variants of the *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* genes in the development and clinical features of temporal lobe epilepsy*

Panina Yu.S., Domoratskaya E.A., Paramonova A.I., Dmitrenko D.V.

*V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk Medical State University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia*

Temporal lobe epilepsy (TE) is the most common form of focal epilepsy in adults with a high rate of drug-resistant course. In the Russian Federation studies of the contribution of the carriage of single nucleotide variants of genes (SNGs) encoding proteins of neuroinflammation and neurodegeneration to the development of TE have not been previously carried out.

Objective: to study the association of SNGs rs16944 and rs1143634 of the *IL-1 β* gene, rs1800629 of the *TNFA* gene, rs6265 of the *BDNF* gene, rs3780645 of the *NTRK-2* gene with the risk of development, clinical and neuroimaging features of TE.

Patients and methods. The study included 166 patients with TE and 203 healthy volunteers living in the Siberian Federal District. The study included clinical, neurophysiological, neuroradiological, and laboratory work-up. Investigation of the carriage of SNGs rs16944 (-511T/C) and rs1143634 (+3954C/T) of the *IL-1 β* gene, rs1800629 (G-308A) of the *TNFA* gene, rs6265 (G/A) of the *BDNF* gene, rs3780645 (C/T) and rs2289656 (C/T) of the *NTRK-2* gene was carried out by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The prognostically unfavorable role of carriage of the A allele and the GA rs1800629 genotype of the *TNFA* gene in the development of TE, the GA rs6265 genotype of the *BDNF* gene in the development of TE with hippocampal sclerosis was established. Carrying the genotype AA rs1800629 of the *TNFA* gene in patients with TE reduces the risk of polytherapy with antiepileptic drugs.

Conclusion. The study of neuroinflammation and neurodegeneration processes is important both from a physiological point of view and from the point of view of searching for the TE development markers, which make it possible to predict and evaluate the rate of disease progression, help to determine the tactics of treatment, and evaluate its effectiveness. In this regard, at present, the identification of potential genetic markers remains a task of high priority.

Keywords: temporal lobe epilepsy; *IL-1 β* ; *TNFA*; *BDNF*; *NTRK-2*; single nucleotide polymorphism; gene; pharmacoresistance.

Contact: Ekaterina Alekseevna Domoratskaya; e.domorats@yandex.ru

For reference: Panina YuS, Domoratskaya EA, Paramonova AI, Dmitrenko DV. Study of the role of carriage of single nucleotide variants of the *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* genes in the development and clinical features of temporal lobe epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-28-35

Височная эпилепсия (ВЭ) является самой распространенной формой фокальной эпилепсии у взрослых [1, 2]. У 40% пациентов эпилептические приступы рефрактерны к медикаментозной терапии [3–5].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что нейровоспалительные и нейродегенеративные процессы могут усиливать друг друга, способствуя возникновению и хронизации эпилепсии, а также формированию фармакорезистентности [6–9]. Белковые биомаркеры воспаления и нейродегенерации при ВЭ изучены в экспериментальных моделях, в ткани гиппокампов пациентов с резистентными формами ВЭ, крови или ликворе пациентов [10–12].

Исследования вклада носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих белки нейровоспаления и нейродегенерации, в развитие ВЭ активно проводятся на протяжении нескольких лет, однако в Российской Федерации подобные исследования ранее не проводились [13, 14].

Цель исследования – изучение ассоциации носительства ОНВ rs16944 и rs1143634 гена *IL-1 β* , rs1800629 гена *TNFA*, rs6265 гена *BDNF*, rs3780645 гена *NTRK-2* с риском развития, клиническими и нейровизуализационными особенностями ВЭ.

Пациенты и методы. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (выписка из протокола № 85/2018 от 27 сентября 2018 г.). Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия.

В исследование включено 166 пациентов с мезиальной ВЭ и 203 здоровых добровольца.

Критерии включения в основную группу: пациенты с мезиальной ВЭ; возраст от 16 до 80 лет; жители Сибирского федерального округа; наличие добровольно подписанного информированного согласия. **Критерии исключения:** пациенты с другими формами эпилепсии; отсутствие добровольно подписанного информированного согласия; повышение температуры тела на момент исследования выше 36,9 °C; перенесенные в течение 1 мес острые заболевания или обострение хронических заболеваний.

Критерии включения в контрольную группу: здоровые люди; возраст от 16 до 80 лет; наличие добровольно подписанного информированного согласия. **Критерии исключения:** наличие нейropsychических заболеваний; субклинические эпилептиформные изменения на ЭЭГ; повышение температуры тела на момент исследования выше 36,9 °C; перенесенные в течение 1 мес острые заболевания или обост-

рение хронических заболеваний; отсутствие добровольно подписанного информированного согласия.

Исследование включало клинические (анализ анамнеза, исследование неврологического статуса, оценка тяжести эпилептических приступов с использованием Национальной госпитальной шкалы тяжести эпилептических приступов), нейрофизиологические (ЭЭГ-видео-мониторинг); нейрорадиологические (МРТ головного мозга), лабораторные (биохимические, молекулярно-генетические) методы исследования.

Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории медицинской генетики с использованием приборной базы Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Исследование носительства ОНВ проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов Applied Biosystems (США) для rs16944 (-511T/C) и rs1143634 (+3954C/T) гена *IL-1 β* , rs1800629 (G-308A) гена *TNFA*; и «Синтол» (Россия) для rs6265 (G/A) гена *BDNF*, rs3780645 (C/T) гена *NTRK-2*.

Забор крови у пациентов производили из кубитальной вены в вакуумные пробирки IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Выделение геномной ДНК из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. Выделенную ДНК хранили при температуре -20 °C. В состав буфера для ПЦР-РВ входила 2,5-кратная реакционная смесь, адаптированная для ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl₂, ddH₂O (М-428, «Синтол», Россия).

Статистические методы. По результатам исследования в программе MS Excel 2013 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета программ SPSS Statistics (версия 19.0) осуществлялся статистический анализ. Для описания количественных данных с ненормальным распределением использовалась медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Для описания качественных данных использовали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для сравнения нескольких групп по количественному признаку применяли непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскела–Уоллиса) с последующими попарными сравнениями групп между собой; для сравнения двух групп применяли критерий Манна–Уитни. Для определения статистической

значимости различий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) при значениях ожидаемых частот больше 5. Для оценки факторов риска, ассоциирующихся с развитием ВЭ, оценивали показатели отношения шансов (ОШ; 95% ДИ) или отношения рисков (ОР; 95% ДИ). Для оценки связи между количественными признаками, имеющими ненормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Спирмена (r). Межгрупповые различия признавались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты. Возраст пациентов с ВЭ в исследуемой группе на момент исследования варьировал от 16 до 76 лет. Медиана возраста составила 35,0 [29,0; 46,0] года. Распределение пациентов по полу: мужской — 69 (41,6%) человек, женский — 97 (58,4%) человек. Возраст дебюта ВЭ составил 19,0 [13,0; 30,5] года. Длительность заболевания в 54% (89/166) случаев превышала 10 лет, медиана — 11,0 [9,0; 20,0] года.

В 74,7% случаев (124/166) регистрировались билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Тяжесть эпилептических приступов по Национальной госпитальной шкале варьировала от 1 до 23 баллов, медиана — 13,0 [11,0; 16,0] балла.

Структурная этиология ВЭ выявлена в 51,8% случаев. По результатам анализа данных МРТ головного мозга пациенты с ВЭ были разделены на три группы: ВЭ с гиппокам-

пальным склерозом (ГС) — 62 (37,4%); без структурных изменений головного мозга (МР-негативные) — 40 (24,1%); с другими структурными изменениями — 64 пациента (38,6%; исключены из последующего анализа).

Частота носительства аллелей ОНВ генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* среди пациентов с ВЭ, проживающих на территории Красноярского края, и европейской популяции по данным международной базы данных Genome Aggregation Database (gnomAD; доступна по электронному адресу: <https://gnomad.broadinstitute.org/>) представлена в табл. 1. Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых ОНВ генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* соответствует равновесию Харди–Вайнберга (ПХВ).

При проведении молекулярно-генетического анализа выявлена статистически значимая ассоциация носительства аллеля А rs1800629 гена *TNFA* с развитием ВЭ (ОШ=8,21; 95% ДИ 1,8–37,51; $\chi^2=10,035$; $p=0,002$).

Носительство генотипа GA увеличивает риск развития ВЭ в 2,52 раза (ОР=2,51; 95% ДИ 2,11–3,0; $\chi^2=30,137$; $p<0,001$). Также носительство аллеля А и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* ассоциировано с развитием ВЭ с ГС (ОШ=12,33; 95% ДИ 2,36–64,52; $\chi^2=13,283$; $p<0,001$ и ОР=6,38; 95% ДИ 4,31–9,45; $\chi^2=45,056$; $p<0,001$ соответственно). Выявлена статистически значимая ассоциация с развитием МР-негативной ВЭ для носителей аллеля А (ОШ=7,57; 95% ДИ 1,19–47,98; $\chi^2=6,135$; $p=0,014$) и генотипа GA (ОР=6,38; 95% ДИ 4,31–9,45; $\chi^2=19,265$; $p<0,001$) rs1800629 гена *TNFA* в сравнении с контрольной группой (рис. 1; табл. 2).

Носительство генотипа AA rs1800629 гена *TNFA* ассоциировано с типом фармакотерапии ВЭ (ОР=4,82; 95% ДИ 1,71–13,61; $p=0,003$), снижает риск политерапии противосудорожными препаратами (ПЭП) в 4,82 раза (табл. 3).

Выявлена статистически значимая ассоциация носительства генотипа GA rs6265 гена *BDNF* с развитием ВЭ с ГС (ОШ=2,22; 95% ДИ 1,17–4,18; $\chi^2=6,662$; $p=0,036$) в сравнении с контрольной группой (табл. 4).

Таблица 1. Частота носительства аллелей ОНВ генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2*
Table 1. Frequencies of SNGs alleles of *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* genes

Ген	ОНВ	Нуклеотидная замена	Частота аллеля в европейской популяции, %	Частота аллеля в исследуемой популяции, %
<i>IL-1β</i>	rs16944	-511T/C	65,7	67,4
<i>IL-1β</i>	rs1143634	+3954C/T	24,0	23,7
<i>BDNF</i>	rs6265	G/A	18,9	17,1
<i>NTRK-2</i>	rs3780645	(C/T)	3,9	4,8
<i>TNFA</i>	rs1800629	(G-308A)	16,5	12,9

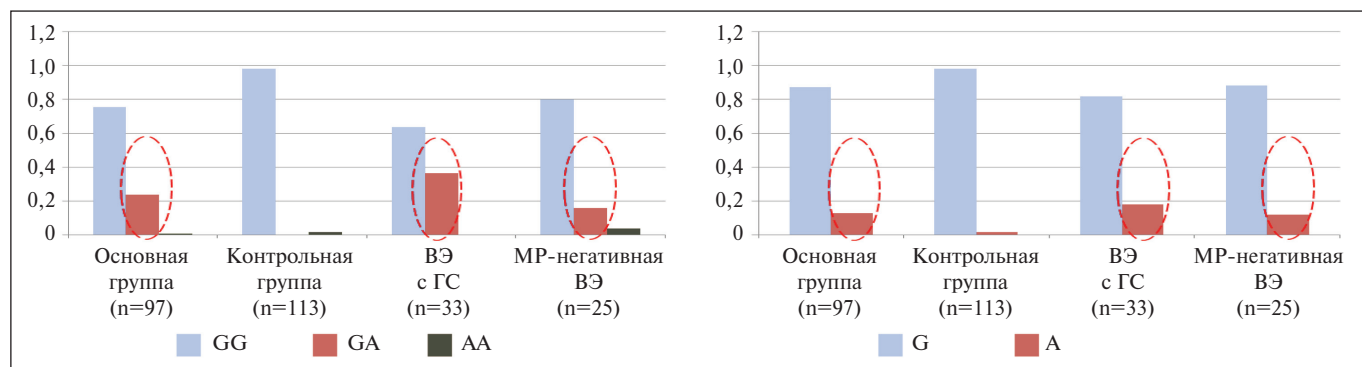


Рис. 1. Частота носительства аллелей и генотипов rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ и в контрольной группе
Fig. 1. The frequency of carriage of alleles and genotypes of the rs1800629 of the *TNFA* gene in patients with TE and in the control group

Таблица 2. Частота носительства генотипов и аллелей rs1800629 гена *TNFA* в группах сравнения
 Table 2. Frequency of carriage of genotypes and alleles of the rs1800629 of the *TNFA* gene in the groups of comparison

Аллели, генотипы	Число обследованных, n (%)				χ^2 ; p	ОШ/ОР; 95% ДИ
	основная группа (n=97) 1	контрольная группа (n=113) 2	ВЭ с ГС (n=33) 3	МР-негативная ВЭ (n=25) 4		
G	169 (87,1)	111 (98,2)	27 (81,8)	22 (88)	$\chi^2_{1,2}=10,035$; $p_{1,2}=0,002^*$; $\chi^2_{2,3}=13,283$; $p_{2,3}<0,001^*$; $\chi^2_{2,4}=6,135$; $p_{2,4}=0,014^*$; $\chi^2_{3,4}=0,415$; $p_{3,4}=0,52$	ОШ _{1,2} =0,12; 95% ДИ _{1,2} 0,03–0,56 ОШ _{2,3} =0,08; 95% ДИ _{2,3} 0,02–0,42 ОШ _{2,4} =0,13; 95% ДИ _{2,4} 0,02–0,84 ОШ _{3,4} =1,63; 95% ДИ _{3,4} 0,37–7,27
A	25 (12,9)	2 (1,8)	6 (18,2)	3 (12)		ОШ _{1,2} =8,21; 95% ДИ _{1,2} 1,8–37,51 ОШ _{2,3} =12,33; 95% ДИ _{2,3} 2,36–64,52 ОШ _{2,4} =7,57; 95% ДИ _{2,4} 1,19–47,98 ОШ _{3,4} =0,61; 95% ДИ _{3,4} 0,14–2,74
GG	73 (75,9)	111 (98,2)	21 (63,6)	20 (80)	$\chi^2_{1,2}=30,137$; $p_{1,2}<0,001^*$; $\chi^2_{2,3}=45,056$; $p_{2,3}<0,001^*$; $\chi^2_{2,4}=19,265$; $p_{2,4}<0,001^*$; $\chi^2_{3,4}=2,452$; $p_{3,4}=0,294$	ОШ _{1,2} =0,06; 95% ДИ _{1,2} 0,01–0,4 ОШ _{2,3} =0,03; 95% ДИ _{2,3} 0,01–0,15 ОШ _{2,4} =0,07; 95% ДИ _{2,4} 0,01–0,4 ОШ _{3,4} =0,23; 95% ДИ _{3,4} 0,04–1,36
GA	23 (22,5)	0	12 (36,4)	4 (16)		ОР _{1,2} =2,51; 95% ДИ _{1,2} 2,11–3,0 ОР _{2,3} =6,38; 95% ДИ _{2,3} 4,31–9,45 ОР _{2,4} =6,38; 95% ДИ _{2,4} 4,31–9,45 ОШ _{3,4} =2,33; 95% ДИ _{3,4} 0,45–12,23
AA	1 (1,6)	2 (1,8)	0	1 (4)		ОШ _{1,2} =1,23; 95% ДИ _{1,2} 0,05–6,48 ОР _{2,3} =4,36; 95% ДИ _{2,3} 3,23–5,89 ОШ _{2,4} =2,31; 95% ДИ _{2,4} 0,20–26,55 ОР _{3,4} =6,5; 95% ДИ _{3,4} 3,11–13,57
PXB, χ^2 (p)	0,305 (p=0,58)	113 (p=0)	1,63 (p=0,202)	1,469 (p=0,225)		

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: * – различия статистически значимы.

Статистически значимая взаимосвязь носительства аллелей и генотипов ОНВ rs16944, rs1143634 гена *IL-1 β* , а также rs3780645 гена *NTRK-2* с развитием ВЭ не выявлена ($p>0,05$; табл. 5).

При анализе концентрации BDNF и TNF α в плазме крови в зависимости от генотипа rs6265 гена *BDNF* и генотипа rs1800629 гена *TNFA* статистически значимых различий не получено ($p>0,05$; рис. 2).

Обсуждение. ВЭ является самой распространенной формой фокальной эпилепсии у взрослых, в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с неуточненным этиологическим фактором [1, 2].

В большинстве случаев причиной структурной фокальной ВЭ являются черепно-мозговые травмы, опухоли головного мозга, инсульты, перенесенный эпилептический статус с формированием ГС [15–17]. С течением ВЭ во времени характерно формирование фармакорезистентности [16]. Доля больных с достижением полной ремиссии составляет от 11 до 25% (из них 48% – при монотерапии и 52% – при политерапии), с уменьшением (на 50% и более) частоты приступов – 60% и с абсолютной резистентностью – 6–40% [3, 18].

Одним из приоритетных направлений являются исследования, направленные на изучение клинко-диагностических биомаркеров мезиальной ВЭ, в том числе в разрезе ее генетических, биохимических, нейрорадиологических, нейрофизиологических и клинических особенностей.

Ген *IL-1 β* (интерлейкина 1 β) локализован в области q14 хромосомы 2. Наибольший интерес вызывают ОНВ, расположенный в промоторной области в положении IL-1 β -511CT (rs16944), и другой – в экзоне 5 IL-1 β -3953CT (rs1143634) [19]. Для IL-1 β -511 обнаружена высокая частота генотипа ТТ в группе с мезиальной ВЭ с ГС по сравнению с контролем [20] и в большей выборке [21]. От-

Таблица 3. Ассоциация носительства генотипов rs1800629 гена *TNFA* с фармакотерапией ВЭ

Table 3. Association of carriage of the genotypes rs1800629 of the *TNFA* gene with TE pharmacotherapy

Генотип	Число обследованных, n (%)		χ^2	p	ОР; 95% ДИ
	группа монотерапии (n=51)	группа политерапии (n=46)			
AA	45 (88,2)	28 (60,9)			4,82; 95% ДИ 1,71–13,61
GA	5 (9,8)	18 (39,1)	12,081	0,003*	0,17; 95% ДИ 0,06–0,51
GG	1 (2)	0			1,92; 95% ДИ 1,59–2,33

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 4. Частота носительства генотипов и аллелей rs6265 гена BDNF в группах сравнения
Table 4. Frequency of carriage of rs6265 genotypes and alleles of the BDNF gene in the comparison groups

Генотип	Число обследованных, n (%)				χ^2 ; p	ОШ; 95% ДИ
	основная группа (n=158) 1	контрольная группа (n=201) 2	ВЭ с ГС (n=58) 3	МР-негативная ВЭ (n=39) 4		
AA	5 (3,2)	8 (4)	3 (5,2)	1 (2,6)	$\chi^2_{1,2}=2,772$; $p_{1,2}=0,251$; $\chi^2_{2,3}=6,662$; $p_{2,3}=0,036^*$; $\chi^2_{2,4}=0,77$; $p_{2,4}=0,681$; $\chi^2_{3,4}=5,899$; $p_{3,4}=0,053$	ОШ _{1,2} =0,789; 95% ДИ _{1,2} 0,25–2,46 ОШ _{2,3} =1,32; 95% ДИ _{2,3} 0,34–5,13 ОШ _{2,4} =0,64; 95% ДИ _{2,4} 0,08–5,23 ОШ _{3,4} =1,17; 95% ДИ _{3,4} 0,048–4,82
GA	44 (27,9)	41 (20,4)	21 (36,3)	6 (15,4)		ОШ _{1,2} =1,51; 95% ДИ _{1,2} 0,92–2,46 ОШ _{2,3} =2,22; 95% ДИ _{2,3} 1,17–4,18 ОШ _{2,4} =0,71; 95% ДИ _{2,4} 0,28–1,81 ОШ _{3,4} =0,32; 95% ДИ _{3,4} 0,12–0,89
GG	109 (68,9)	152 (75,6)	34 (58,6)	32 (82)		ОШ _{1,2} =0,72; 95% ДИ _{1,2} 0,45–1,14 ОШ _{2,3} =0,42; 95% ДИ _{2,3} 0,22–0,78 ОШ _{2,4} =1,47; 95% ДИ _{2,4} 0,61–3,55 ОШ _{3,4} =3,23; 95% ДИ _{3,4} 1,22–8,52
PXB, χ^2 (p)	0,047 (p=0,828)	5,266 (p=0,022)	0,011 (p=0,917)	1,053 (p=0,305)		

Таблица 5. Частота носительства генотипов rs16944, rs1143634, rs1143627 гена IL-1 β , rs3780645 и rs2289656 гена NTRK-2 в группах сравнения
Table 5. Frequency of carriage of the genotypes rs16944, rs1143634, rs1143627 of the IL-1 β gene, rs3780645 and rs2289656 of the NTRK-2 gene in groups of comparison

Генотип	Число обследованных, n (%)		χ^2 ; p	ОШ; 95% ДИ
	основная группа 1	контрольная группа 2		
rs16944 (-511C/T) гена IL-1 β				
	(n=158)	(n=203)		
CC	68 (43,1)	79 (38,9)	$\chi^2_{1,2}=1,781$; p _{1,2} =0,411	ОШ _{1,2} =1,19; 95% ДИ _{1,2} 0,78–1,81
CT	77 (48,7)	99 (48,8)		ОШ _{1,2} =0,99; 95% ДИ _{1,2} 0,66–1,51
TT	13 (8,2)	25 (12,3)		ОШ _{1,2} =0,64; 95% ДИ _{1,2} 0,32–1,29
PXB, χ^2 (p)	1,88 (p=0,17)	0,5 (p=0,479)		
rs1143634 (+3954C/T) гена IL-1 β				
	(n=158)	(n=203)		
CC	89 (56,3)	113 (55,7)	$\chi^2_{1,2}=0,851$; p _{1,2} =0,654	ОШ _{1,2} =1,03; 95% ДИ _{1,2} 0,68–1,56
CT	63 (39,9)	78 (38,4)		ОШ _{1,2} =1,06; 95% ДИ _{1,2} 0,64–1,63
TT	6 (3,8)	12 (5,9)		ОШ _{1,2} =0,628; 95% ДИ _{1,2} 0,23–1,71
PXB, χ^2 (p)	1,623 (p=0,202)	0,092 (p=0,762)		
rs3780645 (C/T) гена NTRK-2				
	(n=135)	(n=196)		
CC	122 (90,4)	180 (91,8)	$\chi^2_{1,2}=0,215$; p _{1,2} =0,643	ОШ _{1,2} =0,83; 95% ДИ _{1,2} 0,39–1,8
CT	13 (9,6)	16 (8,2)		ОШ _{1,2} =1,2; 95% ДИ _{1,2} 0,56–2,58
TT	0			—
PXB, χ^2 (p)	0,345 (p=0,557)	0,355 (p=0,551)		

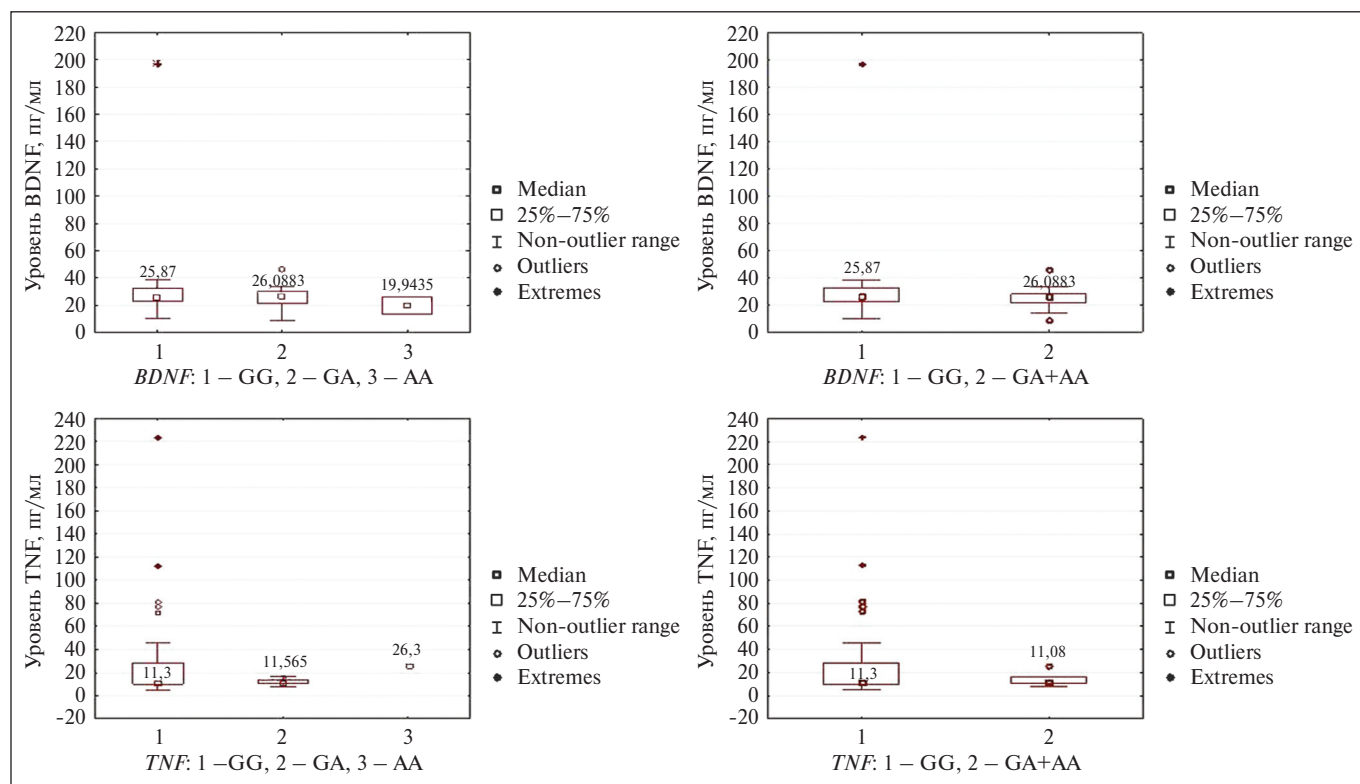


Рис. 2. Влияние носительства ОНВ rs6265 гена *BDNF* и rs1800629 гена *TNFA* на концентрацию *BDNF* и *TNFα* в плазме крови

Fig. 2. Influence of carriage of SNGs rs6265 of the *BDNF* gene and rs1800629 of the *TNFA* gene on the concentration of *BDNF* and *TNFα* in blood plasma

мечалось, что аллель Т rs16944 оказывает умеренное влияние на восприимчивость к мезиальной ВЭ с ГС [19]. По данным исследования В. Leal и соавт. [22], частота носительства генотипа ТТ rs16944 была выше ($p=0,021$) у пациентов с мезиальной ВЭ с ГС в сравнении с контрольной группой. Однако эти ассоциации не подтверждались в других исследованиях [23–27]. В нашем исследовании носительство ОНВ rs16944 и rs1143634 гена *IL-1β* также не показало статистически значимой связи с развитием и течением ВЭ.

Ген *BDNF* (нейротрофического фактора мозга) локализован в области p14.1 хромосомы 11 [28]. Одним из наиболее исследованных ОНВ в гене *BDNF* является замена нуклеотида G/A в 196-м положении в 8-м экзоне (rs6265), которая приводит к снижению активности *BDNF*-зависимой секреции, резко изменяя внутриклеточный транспорт и упаковку про*BDNF* [29, 30]. Показано, что полиморфизм rs6265 гена *BDNF* может быть связан с эпилептогенезом, а аллель А играет защитную роль в развитии эпилепсии [31]. Также выявлено, что полиморфизм rs6265 гена *BDNF* связан с развитием эпилепсии, в большей степени у азиатского населения [32]. По результатам нашего исследования выявлено, что носительство генотипа GA rs6265 гена *BDNF* прогностически неблагоприятно связано с развитием ВЭ с ГС, что согласуется с исследованиями N. Shen и соавт. [31] и Xu Yue-Long и соавт. [32].

Ген *NTRK-2* нейротрофического тирозинкиназного рецептора 2-го типа) является потенциальной молекулярной мишенью для блокирования эпилептогенеза и ле-

чения эпилепсии [33]. Аллельные варианты гена *NTRK-2* впервые были связаны с депрессией и ответом на терапию антидепрессантами [34, 35], уязвимостью к никотиновой зависимости [36], с аутизмом [37], болезнью Альцгеймера [38].

Имеются одиночные исследования вариантов гена *NTRK-2* при эпилепсии у человека, где сравнивались частоты вариантов *NTRK-2* между пациентами с мезиальной ВЭ и контрольной группой. Аллель Т rs3780645 чаще встречался у пациентов, получавших политерапию, чем у получавших монотерапию, что может свидетельствовать о сложности контроля над приступами в данной группе пациентов [39]. В нашем исследовании ОНВ rs3780645 гена *NTRK-2* не показал статистически значимой связи с развитием и течением ВЭ.

В настоящей работе впервые показана статистически значимая ассоциация носительства аллеля А и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* с развитием ВЭ. Кроме того, выявлено, что носительство генотипа AA rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ оказывает протективное действие и снижает вероятность политерапии ПЭП в 4,82 раза ($OR=4,82$; 95% ДИ 1,71–13,61; $p=0,003$). С другой стороны, в исследовании В. Leal и соавт. [22] отсутствовала ассоциация между аллелями и генотипами rs1800629 гена *TNFA* и восприимчивостью к мезиальной ВЭ с ГС на примере 196 пациентов с ВЭ с ГС в сравнении с контрольной группой из португальской популяции.

По результатам нашего исследования, также отсутствовала статистически значимая корреляция носительства

ОНВ rs6265 гена *BDNF* и rs1800629 гена *TNFA* с концентрацией BDNF и TNF α в плазме крови.

Отсутствие положительных генетических ассоциаций с ВЭ, подтвержденных несколькими независимыми исследованиями, может быть обусловлено небольшим размером выборки пациентов с мезиальной ВЭ и/или клинической неоднородностью почти во всех исследованиях.

Заключение. По результатам проведенной работы нами установлена прогностически неблагоприятная роль носительства аллеля А и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* в развитии ВЭ, генотипа GA rs6265 гена *BDNF* с развитием ВЭ с ГС. Носительство генотипа AA

rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ снижает риск политерапии ПЭП.

Анализ литературы показал, что в настоящее время изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации важно как с физиологической точки зрения, так и с точки зрения поиска маркеров развития ВЭ, позволяющих предсказать и оценить темп прогрессирования заболевания, помочь в определении тактики лечения и оценке его эффективности.

В связи с этим в настоящее время выявление потенциальных генетических маркеров остается крайне актуальной задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Бином; 2019. 893 с.
[Karlov VA. *Jepilepsija u detej i vzroslyh zhenshin i muzhchin. Rukovodstvo dlja vrachej* [Epilepsy in children and adult women and men. Manual for physicians]. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019. 893 p. (In Russ.)].
2. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:630853. doi: 10.1155/2012/630853. Epub 2011 Dec 29.
3. Одинак ММ, Базилевич СН, Прокудин МЮ и др. Фармакорезистентность при фокальных эпилепсиях у взрослых. В кн.: Гусева ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. Москва: АПКИПРО; 2013. С. 691-701.
[Odinak MM, Bazilevich SN, Prokudin MYu, et al. Pharmacoresistance in focal epilepsy in adults. In: Guseva EI, Geht AB, editors. *Jepilepsija: fundamental'nye, klinicheskie i social'nye aspekty* [Epilepsy: fundamental, clinical and social aspects]. Moscow: APKIPRO; 2013. P. 691-701 (In Russ.)].
4. De Lanerolle NC, Lee TS. New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005 Sep;7(2):190-203. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.06.003
5. Panayotopoulos CP. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. 540 p.
6. Липатова ЛВ, Серебряная НБ, Сивакова НА. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):38-45. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45
[Lipatova LV, Serebrjanaja NB, Sivakova NA. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):38-45. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45 (In Russ.)].
7. Vezzani A, Maroso M, Balosso S, et al. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun.* 2011 Oct;25(7):1281-9. doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.018. Epub 2011 Apr 5.
8. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2016 Feb;131(2):211-34. doi: 10.1007/s00401-015-1481-5. Epub 2015 Sep 30.
9. Wahab A. Difficulties of treatment and management of epilepsy and challenges of new drug development. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Jul 5;3(7):2090-110. doi: 10.3390/ph3072090
10. Ma L, Li R, Huang H, et al. Up-regulated BAFF and BAFF receptor expression in patients with intractable temporal lobe epilepsy and a pilocarpine-induced epilepsy rat model. *Seizure.* 2017 May;48:79-88. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.016. Epub 2017 Apr 8.
11. Yu N, Di Q, Hu Y, et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in the plasma of epileptic patients with recent seizure. *Neurosci Lett.* 2012 Apr 11;514(1):110-5. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.070. Epub 2012 Mar 3.
12. Chen NC, Chuang YC, Huang CW, et al. Interictal serum brain-derived neurotrophic factor level reflects white matter integrity, epilepsy severity, and cognitive dysfunction in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016 Jun;59:147-54. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.029. Epub 2016 May 3.
13. Thakran S, Guin D, Singh P, et al. Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7784. doi: 10.3390/ijms21207784
14. Salzmann A, Malafosse A. Genetics of temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:863702. doi: 10.1155/2012/863702. Epub 2012 Feb 19.
15. Котов АС, Рудакова ИГ, Котов СВ. Клиника, диагностика и лечение височной эпилепсии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2010;(1):52-7. [Kotov AS, Rudakova IG, Kotov SV. Clinic, diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy. *Jeftektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i psihiatrija.* 2010;(1):52-7 (In Russ.)].
16. Мухин КЮ, Гатаулина СХ, Петрухин АС. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии.* 2008;(3):41-60. [Muhin KYu, Gataullina SKh, Petruhin AS. Paleocortical temporal lobe epilepsy due to mesial temporal sclerosis: clinic, diagnosis and treatment (literature review). *Russkij zhurnal detskoy nevrologii.* 2008;(3):41-60 (In Russ.)].
17. Шнайдер НА, Мартынова ГП, Строганова МА и др. Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза: клинический случай. *Проблемы женского здоровья.* 2015;10(1):69-78. [Shnajder NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as trigger of mesial temporal sclerosis: case report. *Problemy zhenskogo zdorov'ja.* 2015;10(1):69-78 (In Russ.)].
18. Cendes F, Kanane P, Brodie M. Le syndrome d'epilepsiesiesio-temporale. In: Roger J, Bureau M, Dravet, et al, editors. Les syndromes epileptiques de l'enfant et de l'adolescent. Montrouge: John Libbey; 2005. P. 555-67.
19. Kauffman MA, Moron DG, Consalvo D, et al. Association study between interleukin 1 β gene and epileptic disorders: a HuGe review and meta-analysis. *Genet Med.* 2008 Feb;10(2):83-8. doi: 10.1097/GIM.0b013e318161317c
20. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, et al. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2000 May;47(5):571-4.
21. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, et al. Increased frequency of interleukin-1 β -511T

- allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia*. 2003 Jun;44(6):796-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.43302.x
22. Leal B, Chaves J, Carvalho C, et al. Immunogenetic predisposing factors for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Int J Neurosci*. 2018 Apr;128(4):305-10. doi: 10.1080/00207454.2017.1349122
23. Jin L, Jia Y, Zhang B, et al. Association analysis of a polymorphism of interleukin 1 β (IL-1 β) gene with temporal lobe epilepsy in a Chinese population. *Epilepsia*. 2003 Oct;44(10):1306-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.11003.x
24. Heils A, Haug K, Kunz WS, et al. Interleukin-1 β gene polymorphism and susceptibility to temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol*. 2000 Dec;48(6):948-50.
25. Buono RJ, Ferraro TN, O'Connor MJ, et al. Lack of association between an interleukin 1 beta (IL-1 β) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):782-4. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.42900.x
26. Ozkara C, Uzan M, Tanriverdi T, et al. Lack of association between IL-1 β / α gene polymorphisms and temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure*. 2006 Jul;15(5):288-91. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.016
27. Yeni SN, Ozkara C, Buyru N, et al. Association between APOE polymorphisms and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005 Feb;12(2):103-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00956.x
28. Yang W, Li J, Shang Y, et al. HMGB1-TLR4 axis plays a regulatory role in the pathogenesis of mesial temporal lobe epilepsy in immature rat model and children via the p38MAPK signaling pathway. *Neurochem Res*. 2017 Apr;42(4):1179-90. doi: 10.1007/s11064-016-2153-0
29. Martinez-Levy GA, Rocha L, Rodriguez-Pineda F, et al. Increased expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor transcripts I and VI, cAMP response element binding, and glucocorticoid receptor in the cortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*. 2018 May;55(5):3698-708. doi: 10.1007/s12035-017-0597-0
30. Karnik MS, Wang L, Barch DM, et al. BDNF polymorphism rs6265 and hippocampal structure and memory performance in healthy control subjects. *Psychiatry Res*. 2010 Jul 30;178(2):425-9. doi: 10.1016/j.psychres.2009.09.008
31. Shen N, Zhu X, Lin H, et al. Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in temporal lobe epilepsy. *Int J Neurosci*. 2016;126(5):436-41. doi: 10.3109/00207454.2015.1026967
32. Xu YL, Li XX, Zhuang SJ, et al. Significant association of BDNF rs6265 G>A polymorphism with susceptibility to epilepsy: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Apr 16;14:1035-46. doi: 10.2147/NDT.S154927
33. Nakagawara A, Liu XG, Ikegaki N, et al. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics*. 1995 Jan 20;25(2):538-46. doi: 10.1016/0888-7543(95)80055-q
34. Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*. 2009 Dec;14(12):1105-18. doi: 10.1038/mp.2009.92
35. Hennings JM, Kohli MA, Czamara D, et al. Possible associations of NTRK2 polymorphisms with antidepressant treatment outcome: findings from an extended tag SNP approach. *PLoS One*. 2013 Jun 4;8(6):e64947. doi: 10.1371/journal.pone.0064947
36. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, et al. Association of specific haplotypes of neurotrophic tyrosine kinase receptor 2 gene (NTRK2) with vulnerability to nicotine dependence in African-Americans and European-Americans. *Biol Psychiatry*. 2007 Jan 1;61(1):48-55. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.023
37. Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes Brain Behav*. 2010 Oct;9(7):841-8. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00627.x
38. Chen Z, Simmons MS, Perry RT, et al. Genetic association of neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) with Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Apr 5;147(3):363-9. doi: 10.1002/ajmg.b.30607
39. Torres CM, Siebert M, Bock H, et al. NTRK2 (TrkB gene) variants and temporal lobe epilepsy: A genetic association study. *Epilepsy Res*. 2017 Nov;137:1-8. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.08.010

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.05.2022/29.09.2022/04.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых и обучающихся в соответствии с приказом 790-осн. от 14.11.2019. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by an intra-university grant for young scientists and students in accordance with order 790-осн. dated November 14, 2019. 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.

Панина Ю.С. <http://orcid.org/0000-0001-5204-7482>

Доморацкая Е.А. <http://orcid.org/0000-0001-9946-2878>

Дмитренко Д.В. <http://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Влияние работы и учебы в условиях пандемии на психическое состояние медицинских специалистов

Медведев В.Э.¹, Доготарь О.А.², Лызлова Н.Ю.³

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования и ²Центр симуляционного обучения Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

^{1, 2, 3}Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Пандемия COVID-19 обуславливает резкое увеличение частоты развития/обострения у медицинских работников психических расстройств. Возрастает актуальность и значимость ранней выявляемости предрасположенности к развитию психических расстройств не только у практикующих врачей, но и у клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Цель исследования — оценка эмоционального состояния в разных группах работников и учащихся медицинской сферы.

Пациенты и методы. В исследовании принимали участие 110 врачей обоего пола, из них 64 (68,2%) женщин и 46 (41,8%) мужчин в возрасте 26–40 лет, проходивших курсы повышения квалификации на базе кафедр РУДН; 108 ординаторов второго года обучения в возрасте 24–26 лет, из них 67 (62,1%) женщин и 41 (37,9%) мужчин, и 43 студента 1-го курса РУДН в возрасте 17–19 лет, из них 29 (67,4%) женщин и 14 (32,6%) мужчин. Исследование проводили в феврале — мае 2021 г. Методы исследования включали анкетирование и психометрическую оценку состояния обследуемых и статистическую обработку данных.

Результаты и обсуждение. Установлена высокая частота встречаемости у практикующих врачей разных специальностей и обучающихся (ординаторов и студентов) в условиях пандемии признаков таких психопатологических расстройств, как тревога (44,5%), депрессия (23,6%), астения (86,4%) и нарушения пищевого поведения (до 68,2%).

Заключение. Стрессогенное влияние пандемии на работу и обучение медицинских специалистов приводит к ухудшению показателей их психического благополучия.

Ключевые слова: пандемия; психическое здоровье; врачи; ординаторы; студенты; тревога; депрессия; астения; расстройства пищевого поведения; стресс.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@rudn.university

Для ссылки: Медведев ВЭ, Доготарь ОА, Лызлова НЮ. Влияние работы и учебы в условиях пандемии на психическое состояние медицинских специалистов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):36–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-36-42

Impact of work and study during pandemic on the mental state of medical professionals

Medvedev V.E.¹, Dogotar O.A.², Lyzlova N.Yu.³

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education and ²Center for Simulation Training, Medical Institute of the RUDN University, Moscow; ³RUDN University, Moscow

^{1, 2, 3}8, Miklukho-Maclay St., Moscow 117198, Russia

The COVID-19 pandemic is causing a heavy increase in the incidence of development/exacerbation of mental disorders in healthcare workers. The relevance and importance of early detection of predisposition to the development of mental disorders is increasing not only among practicing physicians, but also among clinical residents and students of medical universities.

Objective: to assess the emotional state in different groups of medical workers and medical students.

Patients and methods. The study involved 110 doctors of both sexes, including 64 (68.2%) women and 46 (41.8%) men aged 26–40 years who took upgrade training courses at the RUDN University departments; 108 residents of the second year of study aged 24–26, of which 67 (62.1%) women and 41 (37.9%) men, and 43 students of the 1st year of RUDN University aged 17–19, of which 29 (67.4%) women and 14 (32.6%) men. The study was conducted in February–May 2021. The research methods included questionnaires and psychometric assessment of the condition of the subjects and statistical data processing.

Results and discussion. We documented a high frequency of signs of psychopathological disorders such as anxiety (44.5%), depression (23.6%), asthenia (86.4%) and eating behavior disorders (up to 68.2%) among practicing physicians of various specialties and students (residents and students) during pandemic.

Conclusion. The stressful impact of the pandemic on the work and training of medical professionals leads to a deterioration in their mental health.

Keywords: pandemic; mental health; doctors; residents; students; anxiety; depression; asthenia; eating disorders; stress.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@rudn.university

For reference: Medvedev VE, Dogotar OA, Lyzlova NYu. Impact of work and study during pandemic on the mental state of medical professionals. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):36–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-36-42

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 10% бремени всех болезней приходится на психические, неврологические, наркологические расстройства. В 2015 г. от психических расстройств страдало 12% населения Европейского региона [1]. В последние 1,5 года дополнительное негативное воздействие на психическое здоровье населения оказывает пандемия COVID-19.

Пандемия не только значительно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения, но и ставит под угрозу здоровье медицинских работников, которые вне зависимости от специальности входят в группу риска заражения коронавирусом [2]. Кроме того, в условиях пандемии врачи находятся под воздействием постоянных психотравмирующих факторов: высокие и чрезмерные психоэмоциональные, умственные и физические перегрузки, ответственность за здоровье и жизнь пациентов, осознание границ врачебных возможностей, недостаток времени [3]. Также на психическое состояние медработников влияют напряженный рабочий ритм, негативно сказывающийся на личной жизни, несбалансированное и неполноценное питание и, наконец, нехватка времени для заботы о собственном здоровье [4].

Все перечисленное обуславливает резкое увеличение частоты развития/обострения у медицинских работников психических расстройств. В частности, на 35–55% повышаются риски развития тревожных и депрессивных расстройств, астении, расстройств пищевого поведения (РПП) [5–10].

В связи с этим возрастает актуальность и значимость раннего выявления предрасположенности к развитию психических расстройств не только у практикующих врачей, но и у клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Целью исследования, проведенного в 2021 г. совместно кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Российского университета дружбы народов (РУДН) и Аккредитационно-симуляционным центром РУДН, являлась оценка эмоционального состояния (распространенность и выраженность тревоги и депрессии, астении и РПП) в разных группах работников и учащихся медицинской сферы.

Пациенты и методы. В исследовании принимали участие 110 врачей обоего пола в возрасте 26–40 лет, из них 64 (68,2%) женщины и 46 (41,8%) мужчин (по специальностям: терапия и акушерство и гинекология — по 15 наблюдений; эндокринология, диетология, психиатрия, хирургия, функциональная диагностика — по 10 наблюдений; общественное здравоохранение, анестезиология и реаниматология, дерматовенерология, педиатрия, урология — по 6 наблюдений), проходивших курсы повышения квалификации на базе кафедр РУДН; 108 ординаторов второго года обучения в возрасте 24–26 лет, из них 67 (62,1%) женщин и 41 (37,9%) мужчина (по специальностям: дерматовенерология — 40 наблюдений, оф-

тальмология — 14 наблюдений, терапия — 16 наблюдений, хирургия — 11 наблюдений, психиатрия — 10 наблюдений, оториноларингология — 8 наблюдений, урология — 5 наблюдений, акушерство и гинекология — 4 наблюдения) и 43 студента 1-го курса РУДН в возрасте 17–19 лет, из них 29 (67,4%) женщин и 14 (32,6%) мужчин. Исследование проводили в феврале – мае 2021 г.

Методы исследования включали анкетирование и психометрическую оценку состояния обследуемых и статистическую обработку данных.

Участникам предлагалось анонимно пройти четыре опроса: 1) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); 2) Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20); 3) Опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ); 4) Шкала стрессоустойчивости Холмса–Рея.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM Statistic SPSS. Использовались методы описательной статистики, для межгруппового попарного сравнения применялись сравнение двух независимых выборок (Т-критерий/тест Стьюдента), различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для выявления различий между каждой парой из трех групп применялись методы непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. Изученные группы медицинских работников и учащихся соотносились по половому составу, но очевидно различались по среднему возрасту, наличию одного или нескольких высших образований (включая медицинские специализации), а также по информированности (прохождение специализированных курсов или циклов) и вовлеченности в работу с больными COVID-19 (работа в специализированных стационарах, амбулаторный прием, уход и т. д.; табл. 1).

При анализе результатов заполнения Шкалы стрессоустойчивости Холмса–Рея установлено, что ответы представителей всех обследуемых групп незначительно различались по показателям субъективной значимости психоэмоциональных стрессов (табл. 2).

Таблица 1.

Социодемографические и образовательные характеристики исследуемых групп

Table 1.

Socio-demographic and educational characteristics of the studied groups

Характеристики	Врачи (n=110)	Ординаторы (n=108)	Студенты (n=43)
Пол, %:			
мужчины	31,8	37,9	32,6
женщины	68,2	62,1	67,4
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	34,6 $\pm$ 6,3	25,1 $\pm$ 1,1	18,7 $\pm$ 2,6
Образование, %:			
неполное высшее	0	0	95,3
одно высшее	83,6	97,2	4,7
несколько высших	16,4	2,8	0
Прохождение обучения по COVID-19, %	80,9	54,6	0
Вовлеченность в работу с больными COVID-19, %	69,1	58,3	9,3

Таблица 2. Ранговые показатели стрессовых событий по шкале Холмса–Рея у пациентов трех групп

Table 2. Holmes–Rahe stress event ranks in three groups

Ранг	Врачи (n=110)	Ординаторы (n=108)	Студенты (n=43)
1	Вынужденное изменение привычного стиля поведения		Взаимоотношения с друзьями
2	Семейные неурядицы или изменение семейного статуса		Вынужденное изменение привычного стиля поведения
3	Служебные и карьерные события	Состояние собственного здоровья	
4	Состояние собственного здоровья	Служебные и карьерные события	Изменение условий или часов работы
5	Решение финансовых проблем		Состояние собственного здоровья
6	Проблемы с законом	Взаимоотношения с друзьями	Решение финансовых проблем
7	Взаимоотношения с друзьями	Проблемы с законом	Изменения стереотипов жизнедеятельности

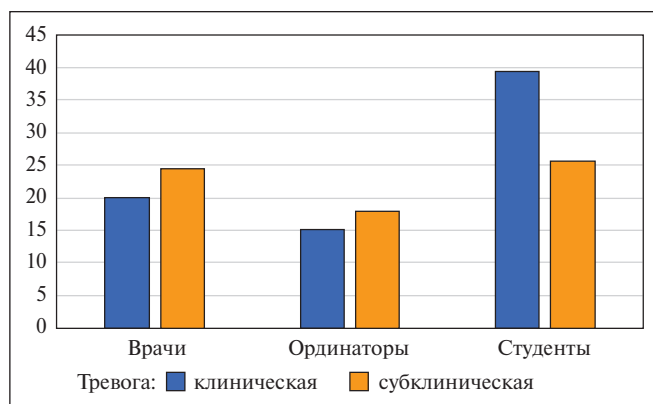


Рис. 1. Уровень тревоги среди учащихся и работников медицинской сферы, %

Fig. 1. Level of anxiety among students and health care workers, %

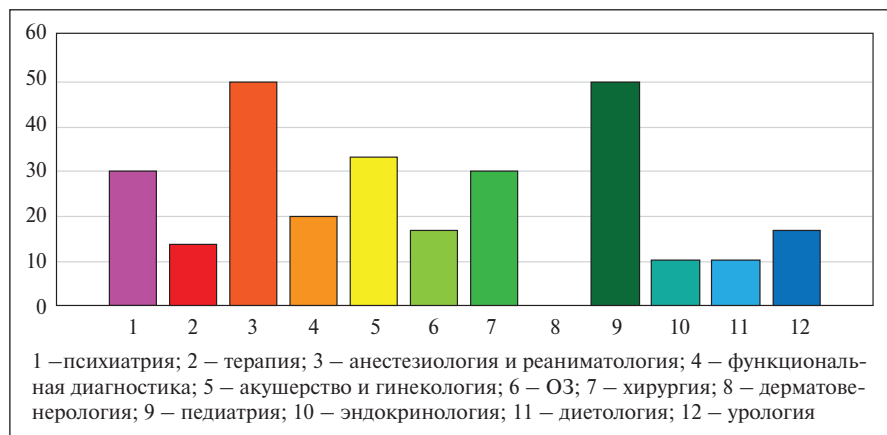


Рис. 2. Распространенность повышенной тревоги среди врачей разных специальностей, %. ОЗ – общественное здравоохранение

Fig. 2. Prevalence of increased anxiety among doctors of various specialties, %

В то же время важно отметить, что только студенты первого года обучения среди наиболее значимых стрессов выделяли «изменения стереотипов жизнедеятельности», связанные с ограничениями и/или самоограничениями из-за пандемии.

При оценке по Шкале HADS уровня тревоги установлено, что у студентов повышенный уровень тревоги регистрируется в 65,1% наблюдений (39,5% – клинически выраженная тревога, 25,6% – субклиническая), у ординаторов – в 32,4% наблюдений (14,8% – клинически выраженная тревога, 17,8% – субклиническая), у врачей – в 44,5% наблюдений (20% – клинически выраженная тревога, 24,5% – субклиническая; рис. 1).

Таким образом, значимо ($p < 0,05$) наибольший уровень тревоги фиксируется у студентов-медиков 1-го курса.

При сравнении частоты встречаемости высокого уровня тревоги среди врачей разных специальностей установлена тенденция к росту распространенности среди педиатров, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов и психиатров (рис. 2). Однако значимых различий между специальностями не выявлено.

Сходной оказалась картина распространенности среди исследуемого контингента клинически выраженной и субклинической депрессии (рис. 3). Так, значимо ($p < 0,05$) депрессия наиболее распространена среди первокурсников – 55,8% наблюдений (23,2% – клинически выраженная депрессия, 32,6% – субклиническая). Среди врачей этот показатель составляет 23,6% (8,2% – клинически выраженная депрессия, 15,4% – субклиническая), среди ординаторов – 23,4% наблюдений (7,5 и 15,9% – клинически выраженная и субклиническая депрессия соответственно).

Значимых различий в частоте встречаемости депрессивных жалоб между представителями разных врачебных специальностей не выявлено.

Астения клинически значимого уровня по MFI-20 фиксируется у 100% опрошенных студентов, 93,5% ординаторов и 86,4% врачей (рис. 4).

При этом встречаемость клинически выраженных симптомов астении в обследуемых группах различается (табл. 3).

Сравнительный анализ данных табл. 3 указывает на то, что у студентов все симптомы астении представлены чаще, чем в других группах, а у ординаторов значимо чаще выявляются снижение мотивации и психическая астения, чем у врачей (23,1 и 34,2% против 12,7 и 20,9% соответственно; $p < 0,05$).

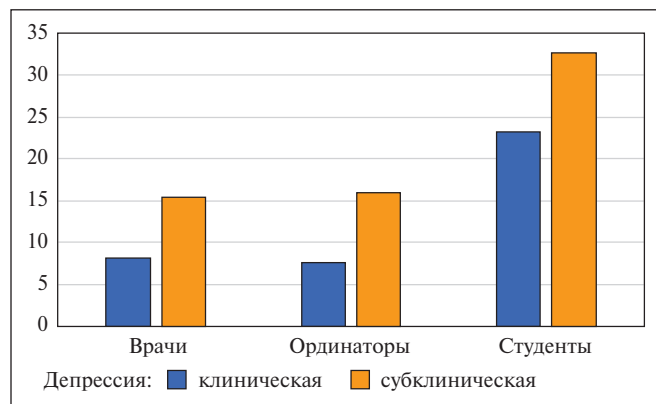


Рис. 3. Депрессия у врачей, ординаторов и студентов, %
Fig. 3. Depression among physicians, residents, and students, %

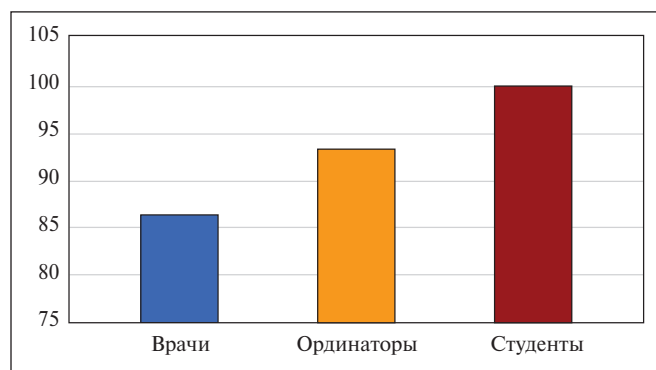


Рис. 4. Клинически выраженная астения у врачей, ординаторов и студентов, %
Fig. 4. Clinically significant asthenia among physicians, residents, and students, %

Среди врачей разных специальностей клинически выраженная астения значимо реже отмечается только у урологов ($p < 0,05$; рис. 5).

При подсчете баллов данного опросника критериям ограничительного (диетического) пищевого поведения («осторожный» и бесконтрольный типы питания) соответствуют 68,2% врачей, 60,5% студентов и 68,8% ординаторов (рис. 6).

Эмоциональное РПП (затрудненное самостоятельное «перерабатывание» эмоции, не прибегая к помощи еды) выявляется у 23,6% врачей, 41,6% ординаторов и 16,7% студентов (рис. 7).

Экстернальное РПП — преимущественная ориентация не на внутреннее, гомеостатические стимулы к приему пищи, а на внешние (установленный режим приема пищи, время обеденного перерыва, когда нужно что-то съесть, встреча с друзьями, накрытый стол и т. д.) и сложности при отказе от продолжения начатого приема пищи при виде вкусной или просто лежащей на виду еды —

фиксируется у 35,5% врачей, 43,5% ординаторов и 25,6% студентов (рис. 8).

В ходе межгруппового сравнения частоты РПП имеются значимые различия между ординаторами и студентами: эмоциональное и экстернальное расстройства чаще встречаются среди ординаторов ($p < 0,05$).

Обсуждение. В ходе исследования установлена высокая частота встречаемости у практикующих врачей разных специальностей и обучающихся (ординаторов и студентов) признаков таких психопатологических расстройств, как тревога (44,5%), депрессия (23,6%), астения (86,4%) и нарушения пищевого поведения (до 68,2%). При этом изучение распространенности различных форм РПП среди врачей и ординаторов проведено в отечественной практике впервые.

При анализе полученных данных у студентов отмечается значимо ($p < 0,05$) наибольшая частота встречаемости как выраженных тревожных (65,1%), депрессивных (55,8%), так и всех (100%) клинических проявлений астенических расстройств. В то же время распространенность различных форм РПП среди студентов наименьшая (ограничительное — 60,5%, экстернальное — 25,6%, эмоциональное — 16,7%).

При сравнении полученных данных с результатами аналогичных по дизайну исследований, проведенных до

Таблица 3. Симптомы астении в обследуемых группах, %

Table 3. Symptoms of asthenia in the studied groups, %

Симптомы астении	Врачи (n=110)	Ординаторы (n=108)	Студенты (n=43)
Общая астения	42,7	35,2	46,5
Пониженная активность	30	35,2	41,9
Снижение мотивации	12,7	23,1	25,6
Физическая астения	26,4	21,3	32,6
Психическая астения	20,9	34,2	37,2

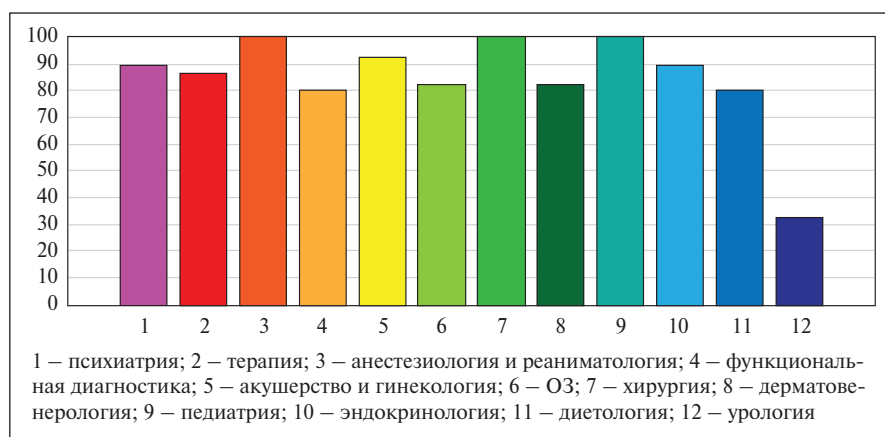


Рис. 5. Распространенность астении среди врачей разных специальностей, %
Fig. 5. Prevalence of asthenia among physicians of different specialties, %

пандемии (депрессии — 15–19,1% [11, 12], тревога — 7,8–41,5% [13–15], астения — 66,7% [16], ограничительное РПП — 3,9–11%, эмоциогенное РПП — 2–2,1% [17]), верифицируется значимый рост распространенности психопатологической симптоматики в настоящее время. Лишь частота экстернального РПП остается сопоставимой с ранее полученными данными (27,5–32,4% [17]) и не претерпевает отрицательной динамики на фоне учебы в условиях пандемии.

Можно предположить, что более высокий, в сравнении с другими группами, уровень тревоги и депрессии у студентов связан как с отсутствием достаточных медицинских знаний, меньшей информированностью о реальных клинико-динамических характеристиках COVID-19, малой вовлеченностью в работу с больными коронавирусом, так и с изменением/увеличением нагрузки в рамках дистанционного и комбинированного обучения.

Более выраженная психическая астения у студентов может быть также обусловлена высокими и гетерогенными интеллектуальными нагрузками в связи с переходом на ди-

станционное обучение и самообразование, которые гетерогенны прежнему психическому опыту обучающихся.

Обучение в ординатуре в текущий момент сопряжено с наименьшим риском развития тревоги и депрессии. Однако в сравнении с близкими по дизайну исследованиями, проводимыми до начала и в первый год пандемии, так же как и в группе студентов, отмечается значимое увеличение частоты выявления психопатологической симптоматики. Так, до пандемии об астении сообщали до 40% ординаторов [18], в середине 2020 г. — уже 55,8% [19], в настоящем исследовании 2021 г. — 93,5%. Сравнительный анализ данных табл. 3 указывает на то, что у ординаторов значимо чаще выявляются снижение мотивации и психическая астения, чем у врачей (23,1 и 34,2% против 12,7 и 20,9% соответственно; $p < 0,05$).

Аналогичная отрицательная динамика в 2020 и 2021 гг. очевидна и при сравнении частоты депрессии (16,9% [19] и 23,4% соответственно) среди ординаторов. Встречаемость повышенной тревоги за последний год не меняется.

Кроме того, именно в группе обследованных ординаторов выявляется максимальная представленность всех вариантов РПП, возможно, являющихся эквивалентами или симптомами депрессивного и/или тревожного расстройства.

Среди врачей в сравнении с периодом до пандемии также фиксируется значимый рост симптоматики депрессий (15% [12] против 23,6%), тревожных расстройств (15–19,1% [11, 12] против 44,5%), астении (25% [12] против 86,4%).

Обращает на себя внимание тот факт, что во всех группах состояние собственного здоровья не является доминирующим стрессогенным фактором, несмотря на высокую вовлеченность врачей и ординаторов в работу с инфекционными (COVID-19) больными (см. табл. 1). В то же время именно этим фактом (работой в условиях пандемии с инфекционными больными) можно объяснить различия в ранжировании стрессов (вынужденное изменение привычного стиля поведения, семейные неурядицы или изменение семейного статуса, служебные и карьерные события) между практикующими врачами, а также ординаторами, привлекаемыми к практике, и студентами.

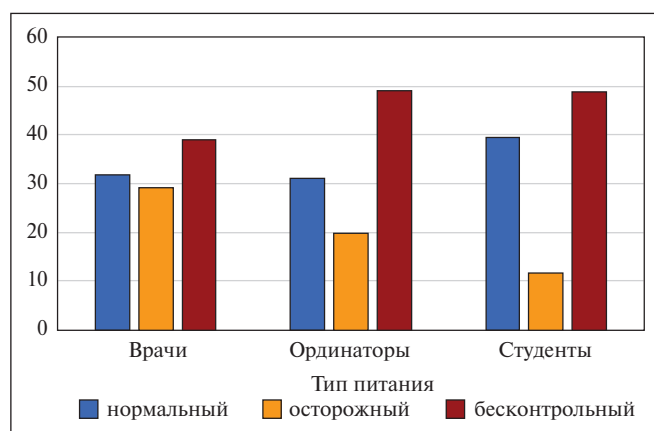


Рис. 6. Ограничительное пищевое поведение у врачей, ординаторов и студентов, %

Fig. 6. Restrictive eating behavior among physicians, residents, and students, %

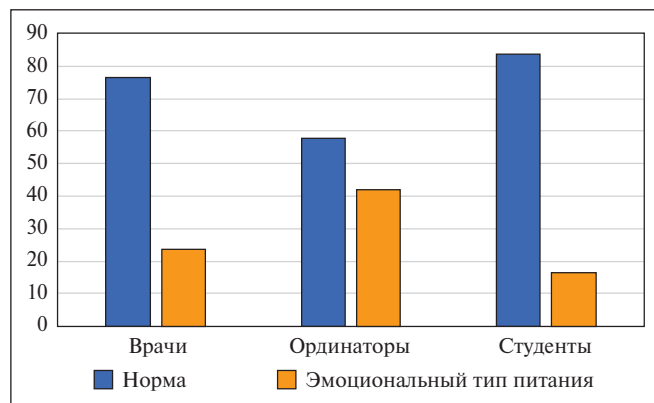


Рис. 7. Эмоциональное пищевое поведение у врачей, ординаторов и студентов, %

Fig. 7. Emotional eating behavior among physicians, residents, and students, %

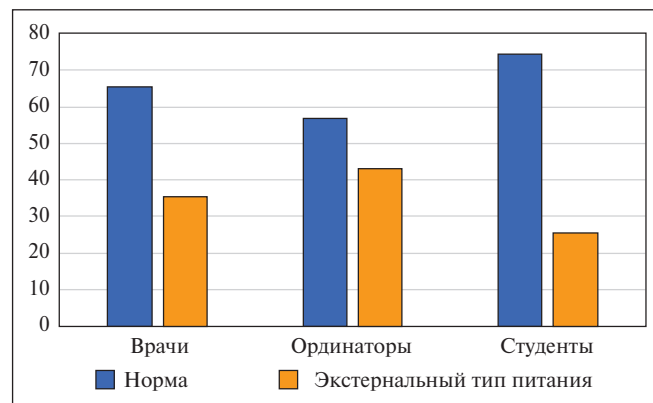


Рис. 8. Экстернальное пищевое поведение у врачей, ординаторов и студентов, %

Fig. 8. External eating behavior among physicians, residents, and students, %

Среди возможных причин значимой представленности психической патологии у врачей следует указать не только на дополнительное негативное влияние пандемии [5–10], но и на наличие предрасположенности к такого рода расстройствам. На это указывают еще более высокие показатели распространенности тревоги, депрессии, астении и РПП у студентов медицинских вузов и клинических ординаторов.

Вполне логично коррелируют с результатами обследования по шкалам тревоги, депрессии и астении данные о высокой частоте представленности различных вариантов РПП среди учащихся и работников медицинской сферы. По данным ряда исследований, коморбидность тревожно-депрессивных и пищевых расстройств поведения достигает 52,4–76% [7, 20].

Заключение. Таким образом, результаты исследования демонстрируют негативное влияние пандемии на работу и обучение медицинских специалистов, приводящее к ухудшению показателей их психического благополучия.

Установленная высокая частота встречаемости у практикующих врачей разных специальностей и обучающихся (ординаторов и студентов) в условиях пандемии признаков таких психопатологических синдромов, как тревога (44,5%), депрессия (23,6%), астения (86,4%) и нарушения пищевого поведения (до 68,2%), значимо превышает аналогичные показатели в период до и в начале пандемии.

Полученные данные показывают необходимость разработки стратегий профилактики и коррекции эмоционального статуса обучающихся медицинских вузов и врачей с целью сохранения и укрепления их психического здоровья, а вместе с тем и улучшения качества оказываемой медицинской помощи населению.

Профилактика и лечение данных расстройств на ранних стадиях позволяют сократить сроки терапии, а в ряде случаев — ограничиться изменением образа жизни и применением немедикаментозных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Available from: <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/fact-sheets/2019/fact-sheet-mental-health-2019>
2. Медведев ВЭ, Доготарь ОА. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10 [Medvedev VE, Dogotar OA. COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10 (In Russ.)].
3. Говорин НВ, Бодагова ЕА. Психическое здоровье и качество жизни врачей. Томск — Чита: Изд-во «Иван Фёдоров»; 2013. [Govorin NV, Bodagova EA. *Psikhicheskoe zdorov'e i kachestvo zhizni vrachej* [Mental health and quality of life of physicians]. Tomsk — Chita: Ivan Fyodorov; 2013 (In Russ.)].
4. Сторожева КД, Перевозчикова МА, Сединина НС. Психическое здоровье и качество жизни врачей. В кн.: Результаты прикладных и поисковых научных исследований в сфере естествознания и технологий: Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 27 декабря 2019 г. Белгород: Агентство перспективных научных исследований (АПНИ); 2019. С. 38–43. Доступно по ссылке: <https://apni.ru/article/186-psikhicheskoe-zdorove-i-kachestvo-zhizni> [Storozheva KD, Perevozchikova MA, Sedinina NS. Mental health and quality of life of physicians. In: *Rezultaty prikladnykh i poiskovykh nauchnykh issledovaniy v sfere yestestvoznaniya i tekhnologii: Sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 27 dekabrya 2019 g.* [Results of applied and exploratory scientific research in the field of natural science and technology: Collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Conference December 27, 2019]. Belgorod: Agentstvo perspektivnykh nauchnykh issledovaniy (APNI); 2019. P. 38–43. Available from: <https://apni.ru/article/186-psikhicheskoe-zdorove-i-kachestvo-zhizni> (In Russ.)].
5. Котова ОВ, Артеменко АР, Беляев АА и др. Респираторные панические атаки и COVID-19. *Практическая медицина*. 2021;19(1):29–33. doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-29-33 [Kotova OV, Artemenko AR, Belyaev AA, et al. Respiratory panic attacks and COVID-19. *Prakticheskaya meditsina*. 2021;19(1):29–33. doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-29-33 (In Russ.)].
6. Медведев ВЭ. Тревожные расстройства в условиях пандемии COVID-19. *Поликлиника*. 2020;(6):20–4. [Medvedev VE. Anxiety disorders in the context of the COVID-19 pandemic. *Poliklinika*. 2020;(6):20–4 (In Russ.)].
7. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ и др. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клиника и терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):49–56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56 [Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Depressions with eating disorders: clinical manifestations and therapy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):49–56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56 (In Russ.)].
8. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (In Russ.)].
9. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ и др. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):152–8. doi: 10.17116/jnevro2021121041152 [Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Astenic disorders within the framework of post-covid syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):152–8. doi: 10.17116/jnevro2021121041152 (In Russ.)].
10. Котова ОВ, Медведев ВЭ, Акарачкова ЕС, Беляев АА. Ковид-19 и стресс-связанные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):122–8. doi: 10.17116/jnevro2021121052122 [Kotova OV, Medvedev VE, Akarachkova ES, Belyaev AA. COVID-19 and stress-related disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5-2):122–8. doi: 10.17116/jnevro2021121052122 (In Russ.)].
11. Семионенкова НВ, Аргунова ИА, Титова НЕ, Хлопова НВ. Тревожно-депрессивные расстройства у работников здравоохранения. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2011;(2):205–14. [Semionenkova NV, Argunova IA, Titova NE, Hlop'eva NV. Anxiety and depressive disorders in healthcare workers. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2011;(2):205–14 (In Russ.)].

12. Чернышкова НВ, Дворникова ЕО, Малинина ЕВ. Особенности синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников государственных и частных медицинских учреждений. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2018;(4):61-72. doi: 10.14529/psy180407 [Chernyshkova NV, Dvornikova EO, Malinina EV. Features of burnout syndrome in medical workers of public and private medical institutions. *Vestnik YUUrGU. Seriya "Psichologiya"*. 2018;(4):61-72. doi: 10.14529/psy180407 (In Russ.)].
13. Задорожная ОВ, Кушнерев ИС. Тревожные и депрессивные расстройства у студентов медицинских университетов в контексте особенностей поколения Z. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(2). doi: 10.17513/spno.30730. Доступно по ссылке: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30730> (дата обращения 07.12.2021). [Zadorozhnaya OV, Kushnerev IS. Anxiety and depressive disorders in medical students in the context of generation Z. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;(2). doi: 10.17513/spno.30730. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30730> (accessed 07.12.2021) (In Russ.)].
14. Руженкова ВВ, Руженков ВА, Шкилева ИЮ и др. Влияние учебного стресса на проявление тревожных и тревожно-фобических расстройств у студентов-медиков 1 курса. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2018;(2):305-16. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-305-316 [Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA, Shkileva IYu, et al. The influence of educational stress on the manifestation of anxiety and anxiety-phobic disorders in 1st year medical students. *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmatsiya*. 2018;(2):305-16. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-305-316 (In Russ.)].
15. Стрижев ВА, Бойко ЕО, Ложникова ЛЕ, Зайцева ОГ. Тревожно-депрессивные расстройства в медицинской студенческой среде. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(2):126-31. [Strizhev VA, Bojko EO, Lozhnikova LE, Zajceva OG. Anxiety and depressive disorders in medical students. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016;(2):126-31 (In Russ.)].
16. Фаустова ЮП. Взаимосвязь депрессии и астении у студентов. *Научно-практический электронный журнал Аллея Науки*. 2020;12(51). Доступно по ссылке: https://alley-science.ru/domains_data/files/5December2020/VZAIMOSVYaZ DEPRESSII I ASTENII U STUDENTOV.pdf (дата обращения 07.12.2021). [Faustova YuP. Relationship between depression and asthenia in students. *Nauchno-prakticheskij elektronnyj zhurnal Alleya Nauki*. 2020;12(51). Available from: https://alley-science.ru/domains_data/files/5December2020/VZAIMOSVYaZ DEPRESSII I ASTENII U STUDENTOV.pdf (accessed 07.12.2021) (In Russ.)].
17. Семенова НВ, Ляпин ВА, Грищенко ЮА и др. Особенности стереотипов питания и предрасположенности к нарушениям пищевого поведения студентов вузов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(4). Доступно по ссылке: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20966> (дата обращения 07.12.2021). [Semenova NV, Lyapin VA, Grishchenko YuA, et al. Features of nutrition stereotypes and predisposition to eating disorders of university students. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(4). Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20966> (accessed 07.12.2021) (In Russ.)].
18. Кашапов ММ, Савельева ЛА. Синдром эмоционального выгорания у ординаторов первого года обучения. *Коллекция гуманитарных исследований*. 2017;6(9). Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-emotsionalnogo-vygoraniya-u-ordinatov-pervogo-goda-obucheniya> (дата обращения 07.12.2021). [Kashapov MM, Savel'eva LA. Burnout syndrome in residents of the first year of study. *Kollekciya gumanitarnykh issledovaniy*. 2017;6(9). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-emotsionalnogo-vygoraniya-u-ordinatov-pervogo-goda-obucheniya> (accessed 07.12.2021) (In Russ.)].
19. Холмогорова АБ, Петриков СС, Суроегина АО и др. Профессиональное выгорание и его факторы у медицинских работников, участвующих в оказании помощи больным COVID-19 на разных этапах пандемии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(3):321-37. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337 [Holmogorova AB, Petrikov SS, Suroegina AYU, et al. Professional burnout and its factors in medical workers involved in providing care to patients with COVID-19 at different stages of the pandemic. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. 2020;9(3):321-37. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337 (In Russ.)].
20. Махортова ИС, Цыганков БД, Ширяев ОЮ. Коррекция синдрома ночной еды у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. *Психические расстройства в общей медицине*. 2013;(3):36-9. [Makhortova IS, Sygankov BD, Shiryayev OYu. Correction of night eating syndrome in patients with anxiety-depressive disorders. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine*. 2013;(3):36-9 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.06.2022/26.08.2022/29.08.2022

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.

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Доготарь О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2349-8740>

Лызлова Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0140-3509>

Клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в период воздержания от его приема

Тулбаева Н.Р.^{1,3}, Насырова Р.Ф.^{2,4}, Смирнова Д.А.⁴, Ашуров З.Ш.^{5,6},
Ефремов И.С.¹, Добродеева В.С.², Абдрахманова А.Е.^{1,3}, Асадуллин А.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа;

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

⁵Республиканский специализированный научно-практический центр наркологии, Салар, Узбекистан;

⁶Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

¹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

³Россия, 450075, Уфа, ул. Рихарда Зорге, 73/3; ⁴Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

⁵Узбекистан, 102147, Ташкентская область, Кибрайский район, п. Салар, ул. Ором, 1;

⁶Узбекистан, 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2

Около 20% пациентов с депрессией имеют диагноз зависимости от алкоголя, а лица, зависимые от алкоголя, подвержены более высокому риску развития депрессии. Ряд авторов указывают на взаимосвязь активности гена *CLOCK* как с аффективными нарушениями, так и с расстройствами употребления/зависимости от алкоголя; в частности, вариации гена *CLOCK* на доказательном уровне связывают депрессию и стресс.

Цель исследования — установить клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств в периоде воздержания у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Пациенты и методы. В период с июня 2019 г. по декабрь 2022 г. проводилось обследование 402 пациентов (средний возраст — $42,47 \pm 7,5$ года), проходивших амбулаторное наблюдение в наркологическом диспансере не ранее 1 мес и не позднее 2 мес после выписки из стационара. У всех пациентов был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии, фаза ранней ремиссии. В зависимости от наличия на момент обследования эпизода депрессии были сформированы основная группа (пациенты с депрессивным расстройством; $n=128$) и группа сравнения (пациенты без депрессивного расстройства; $n=274$). Проведено клиническое интервьюирование всех обследуемых, психометрическое исследование с помощью Шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS). У всех испытуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл для молекулярно-генетического и биохимического исследования.

Результаты и обсуждение. Обнаружены корреляционные взаимосвязи между носительством генотипа ТТ гена *CLOCK* у пациентов с алкогольной зависимостью и сопутствующей клинической депрессией. Носительство генотипа ТТ гена *CLOCK* предположительно связано с преобладанием следующих симптомов депрессии, которые продемонстрировали статистически значимые различия: снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, — а также с более высоким общим баллом по шкале депрессии MADRS. Установленная ассоциация между геном *CLOCK* и депрессией у лиц с зависимостью от алкоголя может рассматриваться как фактор уязвимости в отношении развития депрессии у пациентов с основным заболеванием — синдромом алкогольной зависимости.

Заключение. Ген *CLOCK* ассоциирован с развитием депрессии у пациентов, страдающих зависимостью от алкоголя. Для носителей генотипа ТТ гена *CLOCK* ($rs1801260$) в большей степени, чем для носителей других генотипов, характерны развитие коморбидной депрессии, а также преобладание таких клинических симптомов, как снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, и более высокий общий балл по шкале депрессии MADRS.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя; синдром отмены алкоголя; депрессия; *CLOCK*.

Контакты: Илья Сергеевич Ефремов; efremovilya102@gmail.com

Для ссылки: Тулбаева НР, Насырова РФ, Смирнова ДА и др. Клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в период воздержания от его приема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-43-48

Clinical and genetic associations of the CLOCK circadian rhythm gene and depressive disorders in patients with alcohol dependence syndrome during the period of alcohol abstinence

Tulbaeva N.R.^{1,3}, Nasyrova R.F.^{2,4}, Smirnova D.A.⁴, Ashurov Z.Sh.^{5,6},
Efremov I.S.¹, Dobrodeeva V.S.², Abdrakhmanova A.E.^{1,3}, Asadullin A.R.¹

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa;

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

³Republican Clinical Psychotherapeutic Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa;

⁴Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara;

⁵Republican Specialized Scientific and Practical Center for Narcology, Salar, Uzbekistan;

⁶Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

¹3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ²3, Bekhtereva St., Russia, St. Petersburg 192019, Russia;

³73/3, Rihard Sorge St., Ufa 450075, Russia; ⁴89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

⁵1, Orom St., Salar 102147, Tashkent region, Uzbekistan; ⁶2, Farobi St., Tashkent 100109, Uzbekistan

About 20% of patients with depression are diagnosed with alcohol dependence, and alcohol dependent individuals are at a higher risk of developing depression. A number of authors point to the relationship of CLOCK gene activity with both affective disorders and alcohol use/dependence disorders; in particular, variations in the CLOCK gene at the evidence level link to depression and stress.

Objective: to establish clinical and genetic associations of the CLOCK circadian rhythm gene and depressive disorders during the period of abstinence in patients with alcohol dependence syndrome.

Patients and methods. From June 2019 to December 2022, 402 patients (mean age 42.47 ± 7.5 years) were examined, who underwent outpatient follow-up at a narcological dispensary not earlier than 1 month after and not later than 2 months after discharge from the hospital. All patients were diagnosed with middle-stage alcohol dependence syndrome, early remission phase. Depending on the presence of an episode of depression at the time of the examination, the main group (patients with a depressive disorder; $n=128$) and a comparison group (patients without a depressive disorder; $n=274$) were formed. Clinical interviews and psychometric study using the Montgomery–Asberg Depression Scale, were conducted for all the subjects. All subjects provided 10 ml venous blood samples for molecular, genetic and biochemical studies.

Results and discussion. Correlations were found between the carriage of the TT genotype of the CLOCK gene in patients with alcohol dependence and concomitant clinical depression. Carrying the TT genotype of the CLOCK gene is presumably associated with the predominance of the following symptoms of depression, which demonstrated statistically significant differences: loss of appetite, impaired concentration, apathy, as well as with a higher overall score on the MADRS depression scale. The established association between the CLOCK gene and depression in people with alcohol dependence can be considered as a vulnerability factor in relation to the development of depression in patients with the underlying disease — alcohol dependence syndrome.

Conclusion. The CLOCK gene is associated with the development of depression in patients suffering from alcohol dependence. Carriers of the TT genotype of the CLOCK gene (rs1801260) to a greater extent than carriers of other genotypes are characterized by the development of comorbid depression, as well as the predominance of such clinical symptoms as loss of appetite, impaired concentration, apathy, and a higher overall score on the MADRS depression scale.

Keywords: alcohol dependence syndrome; alcohol withdrawal syndrome; depression; CLOCK.

Contact: Ilya Sergeevich Efremov; efremovilya102@gmail.com

For reference: Tulbaeva NR, Nasyrova RF, Smirnova DA, et al. Clinical and genetic associations of the CLOCK circadian rhythm gene and depressive disorders in patients with alcohol dependence syndrome during the period of alcohol abstinence. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-43-48

Алкогольная зависимость и депрессия вносят существенный вклад в глобальное бремя неинфекционных заболеваний и являются распространенными психическими расстройствами, которые часто встречаются одновременно [1]. Около 20% пациентов с депрессией имеют диагноз зависимости от алкоголя, а лица, зависимые от алкоголя, подвержены более высокому риску развития депрессии и как следствие — обусловленных этим физических и социальных проблем, вызываемых алкогольной зависимостью [2]. Совместное течение заболеваний связано с рядом взаимоотягощающих осложнений, утяжелением течения каждого из заболеваний, повышением риска самоубийства, увеличением финансовой нагрузки [3]. Соответственно, оптимизация усилий по профилактике и лечению коморбидных заболеваний играет решающую роль, а понимание биологических основ и генетической предрасположенности этих рас-

стройств имеет принципиально важное значение в указанном вопросе.

В исследовании И.С. Ефремова и соавт. [4] было обнаружено, что зависимость от алкоголя ассоциирована с нарушением сна, а сам прием алкоголя влияет на циркадный ритм, изменяя его. Исследования С.А. McClung и соавт. [5] также показали, что факторы предпочтения и чувствительности к алкоголю коррелируют с циркадными колебаниями. Цикл сна и бодрствования регулируется при участии циркадных генов, которые были впервые идентифицированы в 1997 г. Joseph Takahashi с использованием скрининга на мутагенез мышей, получавших N-этил-N-нитрозомочевину для идентификации специфических мутаций в ключевых генах, влияющих на суточную активность [6]. Центральную роль в биологической регуляции циркадных ритмов играет белок, кодируемый геном *CLOCK*, и описаны его различные ассоциации [7]. Ряд авторов указывают на взаимосвязь ак-

тивности гена *CLOCK* как с аффективными нарушениями, так и с расстройствами употребления алкоголя и/или зависимости от него; в частности, вариации гена *CLOCK* на доказательном уровне связывают депрессию и стресс [8, 9].

Важным в формировании ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью является период ранней ремиссии, когда наиболее высок риск возобновления употребления алкоголя. Исходя из представленных выше данных ранее проведенных исследований, наличие депрессивной симптоматики и инсомнических нарушений в этот период может повышать риск рецидива. Клинико-генетические ассоциации депрессивных нарушений в период ранней ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью и гена циркадного ритма *CLOCK* недостаточно изучены и не представлены в современной литературе.

Цель исследования — установить клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств в период воздержания у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Пациенты и методы. Было проведено сравнительное кросс-секционное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) в период воздержания и с наличием сопутствующих депрессивных нарушений. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол от 27.02.2019 №2).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. **Критерии включения:** наличие верифицированного диагноза F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя»; подписанное добровольное информированное согласие; возраст не младше 18 и не старше 55 лет; не менее месяца состояния подтвержденного воздержания; клинический опрос и лабораторное исследование уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ; референсные значения — 10–71 Ед/л) и суммарного углеводдефицитного трансферина (CDT; референсные значения — менее 1,3%); отсутствие приема психотропных препаратов на момент обследования. **Критерии невключения:** потребление алкоголя в течение месяца до включения в исследование; наличие зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина; наличие объективных причин, затрудняющих вербальный контакт; наличие коморбидной психической патологии: шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства (F20–F29), деменция (F00–F03), умственная отсталость (F70–F79), соматическая патология в стадии декомпенсации; отсутствие состояния подтвержденного воздержания не менее месяца клинически и лабораторно; превышение референсных значений ГГТ и CDT. **Критерии исключения:** отказ от участия в исследовании после его начала, выявление в процессе клинического интервьюирования критериев невключения.

Характеристика выборки. Обследование пациентов проходило с июня 2019 г. по декабрь 2021 г. Отбор пациентов проводился в соответствии с представленными в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) критериями синдрома зависимости от алкоголя (F10.2). Все пациенты проходили амбулаторное наблюдение в наркологическом диспансере не ранее месяца и не позднее двух месяцев после выписки из стационара, у всех

был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии, фаза ранней ремиссии. Все пациенты сдали лабораторные анализы, подтверждающие состояние трезвости. Пациенты на момент исследования не получали психотропные препараты. Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, тяжелой неврологической патологии не выявлено. Скринировано 446 пациентов, 44 не были включены в исследование в соответствии с критериями невключения. Итоговую выборку составили 402 пациента, средний возраст — $42,47 \pm 7,5$ года, из них 94 (23,4%) — женщины, 308 (76,6%) — мужчины, что в целом соответствует распределению по полу в генеральной совокупности страдающих алкогольной зависимостью. Выборку можно считать репрезентативной для обследованной группы населения.

В зависимости от наличия на момент обследования эпизода депрессии была сформирована основная группа (пациенты с депрессивным расстройством) и группа сравнения (пациенты без депрессивного расстройства). Основную группу составили 128 испытуемых, 88 (69%) из которых — лица мужского пола. В группу сравнения были включены 274 пациента, из них 220 (80%) — мужчины. Группы не различались по возрастному составу. Были выявлены различия по половому составу: в группе пациентов с депрессией чаще встречались женщины, нежели мужчины ($\chi^2=6,487$; $p=0,011$). Половых различий в распределении генотипов гена *CLOCK* (rs1801260) выявлено не было.

Методы исследования. При оценке наличия и выраженности депрессивных расстройств мы опирались на клинические признаки в соответствии с критериями МКБ-10 (F32.0–F32.2, F33.0–F33.2), которые для точности ранжирования по тяжести оценивались, помимо метода клинического интервьюирования, по результатам Шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [10].

У всех испытуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл с помощью вакуумных систем Vacutainer для молекулярно-генетического и биохимического исследования. Образцы венозной крови для биохимического исследования (ГГТ, CDT) были получены утром натощак после 10–12-часового голодания. Образцы венозной крови для молекулярно-генетического исследования были заморожены ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) и переданы в Институт персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, где было продолжено исследование.

Молекулярно-генетическое исследование. Пробоподготовка образцов крови для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществлялась с использованием реагента для предварительной обработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (АмплиСенс®, Россия). Экстракция ДНК проводилась с помощью набора «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®, Россия). Генотипирование по однонуклеотидным вариантам гена *CLOCK* (rs1801260) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов производства компании «Синтол» (Россия). Было проведено генетическое обследо-

ние пациентов двух групп: первая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя и коморбидной депрессией; вторая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя.

Статистическая обработка проводилась с применением программных пакетов Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, Serial number AXXR902E261711FAN4), Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 22. В качестве метода определения нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Шапиро–Уилка. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона), при сравнении количественных переменных в нескольких независимых группах — критерий Краскела–Уоллиса. Соответствия распределения частот генотипов изученных локусов согласно равновесию Харди–Вайнберга оценивались при помощи точного теста Фишера.

Таблица 1. Частота встречаемости депрессивного расстройства у носителей различных генотипов гена *CLOCK* (*rs1801260*)

Table 1. Frequency of occurrence of depressive disorder in carriers of different genotypes of the *CLOCK* gene (*rs1801260*)

<i>CLOCK</i> (<i>rs1801260</i>)	Генотипы, n (%)			χ^2	d.f.	p-value
	CC	CT	TT			
Сравнение генотипов	4/21 (19)	44/174 (25)	80/207 (39)	9,446	2	0,009*
TT vs CC, CT	48/195 (25)		80/207 (39)	9,11	1	0,003*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Выраженность депрессивных симптомов у носителей различных генотипов гена *CLOCK* (*rs1801260*)

Table 2. Severity of depressive symptoms in carriers of different genotypes of the *CLOCK* gene (*rs1801260*)

Симптом (вопрос шкалы MADRS)	Генотипы <i>CLOCK</i> (<i>rs1801260</i>), среднее ранговое значение			N	p-value
	CC	CT	TT		
Объективные (видимые) признаки подавленности	171,98	191,5	212,9	5,452140	0,0655
Субъективные признаки подавленности	176,38	192,64	211,49	4,401985	0,1107
Внутреннее напряжение	189,21	192,99	209,9	2,796534	0,2470
Недостаточный сон	189,86	196,31	207,04	1,394133	0,4980
Снижение аппетита	171,5	191,49	212,95	12,26514	0,0022*
Нарушение концентрации внимания	213,88	185,29	213,87	8,288142	0,0159*
Апатия	192,21	184	217,15	11,97251	0,0025*
Утрата способности чувствовать	186,67	193,23	209,95	3,544900	0,1699
Пессимистические мысли	176,05	198,37	206,71	1,794693	0,4077
Суицидальные мысли	206,43	199,23	202,9	0,3264508	0,8494
Общий балл MADRS	168,45	190,32	214,25	5,877384	0,05*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Результаты. При анализе полученных молекулярно-генетических данных мы обнаружили ассоциации между носительством генотипа TT и наличием клинической депрессии. Для носителей генотипа TT в большей степени характерно развитие коморбидной депрессии, чем для носителей других генотипов. Результаты отражены в табл. 1.

Для определения ассоциации выраженности симптомов депрессии и носительства различных генотипов гена *CLOCK* (*rs1801260*) было произведено сравнение выраженности их проявлений по шкале MADRS с применением критерия Краскела–Уоллиса. Результаты представлены в табл. 2.

Обсуждение. Результаты нашего исследования обнаружили корреляционные взаимосвязи между носительством генотипа TT гена *CLOCK* у пациентов с алкогольной зависимостью и сопутствующей клинической депрессией.

Носительство генотипа TT гена *CLOCK* предположительно связано с преобладанием следующих симптомов депрессии, которые продемонстрировали статистически значимые различия: снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, — а также с более высоким общим баллом по шкале MADRS. Известно, что у людей с депрессией часто наблюдается нарушение суточного ритма, а многие физиологические явления, включающие цикл сна-бодрствования и гормональные профили, нарушаются [11]. Важно отметить, что у лиц, имеющих пристрастие к психоактивным веществам, наблюдаются циркадные изменения, например нарушения сна [12]. Ряд исследователей обнаружили доказательства того, что этанол значительно влияет на циркадную регуляцию [4]. Предпочтение и чувствительность к алкоголю также, по-видимому, меняются в зависимости от времени суток [13].

Соответственно, установленная в нашей работе наводящая на размышления ассоциация между геном *CLOCK* и депрессией у лиц с зависимостью от алкоголя может рассматриваться как фактор уязвимости в отношении развития депрессии у пациентов с основным заболеванием — синдромом алкогольной зависимости. Данный вывод тождественен результатам T. Partonen [14], который показал, что мутации гена *CLOCK* ассоциируются с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, только если они сопутствуют депрессивным расстройствам. В то же время исследование C.B. Forsyth и соавт. [15] демонстрирует новый механизм

гиперпроницаемости кишечника, вызванной алкоголем, и представляет прямые доказательства центральной роли циркадных генов, и прежде всего гена *CLOCK*, в регуляции проницаемости кишечника и развития зависимости от алкоголя, а S. Leclercq и соавт. [2] выявили важное значение нарушений микробиоты, связанных с зависимостью от алкоголя, в развитии депрессии у этих пациентов. I.C. Webb [12], исследуя гены циркадных ритмов, в том числе ген *CLOCK*, обнаружил, что они также экспрессируются в дофаминергических клетках вентральной тегментальной области и в мезолимбических целевых областях, где они могут непосредственно модулировать нейробиологию и поведение, связанные с системой вознаграждения, которая также дисфункциональна при депрессии. Ряд исследователей обнаружили, что эффекты гена *CLOCK* связаны с сезонными колебаниями и стрессом, что дополнительно объясняет механизм, с помощью которого циркадная система может влиять на клиническую картину расстройства настроения [8–10, 16, 17]. В других работах также показано, что варианты гена *CLOCK* могут быть свя-

заны с эффективностью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов с депрессией [18, 19]. Полученные нами результаты – в контексте обзора имеющейся литературы – позволяют думать о патогенетической, основанной на доказательствах фармакотерапии депрессий и алкогольной зависимости с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, с учетом персонализированных вариаций гена *CLOCK* и нормализации циркадных ритмов.

Заключение. На основании анализа полученных результатов можно сделать вывод, что ген *CLOCK* ассоциирован с развитием депрессии у пациентов, страдающих зависимостью от алкоголя. Выявлено, что для носителей генотипа ТТ гена *CLOCK* (rs1801260) в большей степени характерно развитие коморбидной депрессии, чем для носителей других генотипов, а также что для носителей генотипа ТТ в большей степени характерны преобладание таких клинических симптомов, как снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, и более высокий общий балл по шкале депрессии MADRS.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McHugh RK, Weiss RD. Alcohol use disorder and depressive disorders. *Alcohol Res*. 2019 Jan 1;40(1):arcr.v40.1.01. doi: 10.35946/arcr.v40.1.01. eCollection 2019 Oct 21.
- Leclercq S, Le Roy T, Furguele S, et al. Gut microbiota-induced changes in β -Hydroxybutyrate metabolism are linked to altered sociability and depression in alcohol use disorder. *Cell Rep*. 2020 Oct 13;33(2):108238. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108238
- Choi KW, Na EJ, Hong JP, et al. Alcohol-induced disinhibition is associated with impulsivity, depression, and suicide attempt: a nationwide community sample of Korean adults. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:323-9. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.001. Epub 2017 Nov 3.
- Ефремов ИС, Асадуллин АР, Добродеева ВС и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):34-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39 [Efremov IS, Asadullin AR, Dobrodeeva VS, et al. Association of polymorphic variants of genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and insomnia in alcohol dependence syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):34-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39 (In Russ.)].
- McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, et al. Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the *Clock* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 28;102(26):9377-81. doi: 10.1073/pnas.0503584102. Epub 2005 Jun 20.
- Umemura Y, Koike N, Tsuchiya Y, et al. Circadian key component *CLOCK*/BMAL1 interferes with segmentation clock in mouse embryonic organoids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Jan 4;119(1):e2114083119. doi: 10.1073/pnas.2114083119
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. 2003 Feb;18(1):80-90. doi: 10.1177/0748730402239679
- Mendoza J, Vanotti G. Circadian neurogenetics of mood disorders. *Cell Tissue Res*. 2019 Jul;377(1):81-94. doi: 10.1007/s00441-019-03033-7. Epub 2019 May 10.
- Gyorik D, Eszlari N, Gal Z, et al. Every Night and Every Morn: Effect of Variation in *CLOCK* Gene on Depression Depends on Exposure to Early and Recent Stress. *Front Psychiatry*. 2021 Aug 26;12:687487. doi: 10.3389/fpsy.2021.687487. eCollection 2021.
- Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, et al. The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1986 May;73(5):544-8. doi: 10.1111/j.1600-0447.1986.tb02723.x
- Ferrer A, Costas J, Gratacos M, et al. *Clock* gene polygenic risk score and seasonality in major depressive disorder and bipolar disorder. *Genes Brain Behav*. 2020 Nov;19(8):e12683. doi: 10.1111/gbb.12683. Epub 2020 Jul 26.
- Webb IC. Circadian rhythms and substance abuse: chronobiological considerations for the treatment of addiction. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Feb;19(2):12. doi: 10.1007/s11920-017-0764-z
- Hisler GC, Rothenberger SD, Clark DB, et al. Is there a 24-hour rhythm in alcohol craving and does it vary by sleep/circadian timing? *Chronobiol Int*. 2021 Jan;38(1):109-21. doi: 10.1080/07420528.2020.1838532. Epub 2020 Nov 9.
- Partonen T. Clock genes in human alcohol abuse and comorbid conditions. *Alcohol*. 2015 Jun;49(4):359-65. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.08.013. Epub 2015 Jan 16.
- Forsyth CB, Voigt RM, Burgess HJ, et al. Circadian rhythms, alcohol and gut interactions. *Alcohol*. 2015 Jun;49(4):389-98. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.021. Epub 2014 Nov 14.
- McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, et al. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS One*. 2012;7(2):e32091. doi: 10.1371/journal.pone.0032091. Epub 2012 Feb 22.
- Gonda X, Petschner P, Eszlari N, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther*. 2019 Feb;194:22-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002. Epub 2018 Sep 4.
- Ma HY, Liu ZF, Xu YF, et al. The association study of *CLOCK* gene polymorphisms with antidepressant effect in Chinese with major depressive disorder. *Per Med*. 2019 Mar;16(2):115-22. doi: 10.2217/pme-2018-0123. Epub 2018 Dec 20.
- Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI, et al. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Jan 15;67(2):133-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.029

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.06.2022/26.08.2022/29.08.2022

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.

Тулбаева Н.Р. <https://orcid.org/0000-0003-4446-1127>
Насырова Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
Смирнова Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-9591-4918>
Ашуров З.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-8322-3482>

Ефремов И.С. <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>
Добродеева В.С. <https://orcid.org/0000-0002-1367-1669>
Абдрахманова А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-8298-8072>
Асадуллин А.Р. <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №3 КЛИНИКА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИМ. А.Я. КОЖЕВНИКОВА

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова является крупнейшей неврологической клиникой России. В клинике нервных болезней находятся три неврологических отделения, нейрохирургическое отделение с операционным блоком, психотерапевтическое отделение в структуре клиники психосоматической медицины, отделение медицины сна. На базе клиники расположены отделения лучевой диагностики, функциональной диагностики по нейрофизиологии и ультразвуковой диагностики, что позволяет проводить все необходимые исследования неврологическим пациентам как амбулаторно, так и в стационаре.

Стационарное лечение может быть проведено по ОМС, а также по ДМС и платным услугам.

КОНТАКТЫ:

Москва, ул. Рассолимо, 11, стр.1

Директор клиники:

д.м.н., профессор Парфенов В.А.

Главный врач:

Рожков Дмитрий Олегович

E-mail: rozhkov_d_o@staff.sechenov.ru

По вопросам организации медицинской помощи:

Единый контакт-центр:

+7 (499) 450-88-89

Регистратура:

+7 (499) 248-63-00

Направление пациентов по ДМС и корпоративных клиентов:

+7 (499)-248-62-88

Заместитель главного врача

по внебюджетной деятельности:

Чернышова Анастасия Михайловна

E-mail:

chernyshova_a_m@staff.sechenov.ru

Больше информации о возможностях лечения в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова на сайте:
<https://sechenovclinic.ru/hospitals/detail.php?id=633>



Результаты клинического неинтервенционного исследования ЭЛБРУС

Рожков Д.О.^{1,2}, Шевцова К.В.^{1,2}, Гринюк В.В.¹, Парфенов В.А.^{1,2}

¹Клиника нервных болезней и ²кафедра 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

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Целью неинтервенционного исследования ЭЛБРУС (Эторикоксиб при Лечении Боли в Спине) было изучение эффективности и безопасности препарата Риксия® (эторикоксиб), применяемого по 60 мг 1 раз в сутки у пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины (ХНБНЧС).

Пациенты и методы. В исследование было включено 50 пациентов (31 женщина и 19 мужчин, средний возраст — $54,3 \pm 16,8$ года) с ХНБНЧС. Проводились образовательная беседа, когнитивная терапия, регулярные лечебные упражнения, выявление и лечение сопутствующих заболеваний. Пациенты получали эторикоксиб по 60 мг 1 раз в сутки. Интенсивность боли оценивалась по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) боли, ограничение жизнедеятельности из-за боли — по Шкале Освестри (ШО), эмоциональное состояние — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Результаты и обсуждение. В качестве причины ХНБНЧС у 5 (10%) пациентов установлено поражение крестцово-подвздошного сочленения, у 14 (28%) — поражение нижних поясничных фасеточных суставов, у 3 (6%) — миофасциальные боли, у остальных 28 (56%) пациентов — сочетание нескольких причин. В результате комплексного лечения интенсивность боли в покое уменьшилась в среднем с $4,0 \pm 2,5$ до $1,4 \pm 1,3$ балла, при движении — с $6,6 \pm 1,9$ до $2,8 \pm 1,8$ балла, в ночное время — с $2,7 \pm 2$ до $0,7 \pm 0,9$ балла по ЦРШ, ограничение жизнедеятельности — с $39 \pm 18,9$ до $19,9 \pm 14,6$ по ШО, выраженность тревоги — с $6,5 \pm 3,9$ до $3,3 \pm 2,4$ балла и депрессии с $5,0 \pm 3,7$ до $3,1 \pm 2,9$ балла по HADS ($p < 0,001$). Длительность лечения составила в среднем $14,14 \pm 3,6$ дня. Во время лечения эторикоксибом не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений.

Заключение. Отмечена эффективность и безопасность применения эторикоксиба в комплексной терапии пациентов с ХНБНЧС.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в нижней части спины; нестероидные противовоспалительные средства; эторикоксиб; Риксия®.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Рожков ДО, Шевцова КВ, Гринюк ВВ, Парфенов ВА. Результаты клинического неинтервенционного исследования ЭЛБРУС. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-49-54

Results of ELBRUS clinical non-interventional study

Rozhkov D.O.^{1,2}, Shevtsova K.V.^{1,2}, Grinyuk V.V.¹, Parfenov V.A.^{1,2}

¹Clinic of Nervous Diseases and ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; 2

Objective: non-interventional study ELBRUS (Etoricoxib in the Treatment of Back Pain) was conducted to investigate the efficacy and safety of daily administration of Rixia® (Etoricoxib) 60 mg per day in patients with chronic non-specific low back pain (CNSLBP).

Patients and methods. The study included 50 patients (31 women and 19 men, mean age 54.3 ± 16.8 years) with CNSLBP. Educational conversation, cognitive therapy, regular therapeutic exercises, identification and treatment of comorbidities were conducted. Patients received etoricoxib 60 mg once daily. Pain intensity was assessed on a 10-point numerical rating scale (NRS), pain-related disability was assessed on the Oswestry Scale (ODS), and emotional state was assessed on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Results and discussion. The causes of CNSLBP were: in 5 (10%) patients — sacroiliac joint involvement, in 14 (28%) — lower lumbar facet joints involvement, in 3 (6%) — myofascial pain, the remaining 28 (56%) patients had a combination of several reasons. As a result of complex treatment, the intensity of pain at rest decreased on average from 4.0 ± 2.5 to 1.4 ± 1.3 points, while moving — from 6.6 ± 1.9 to 2.8 ± 1.8 points, at night — from 2.7 ± 2 to 0.7 ± 0.9 points according to the NRS, disability — from 39 ± 18.9 to 19.9 ± 14.6 according to the ODS, the severity of anxiety — from 6.5 ± 3.9 to 3.3 ± 2.4 points and depression from 5.0 ± 3.7 to 3.1 ± 2.9 points according to HADS ($p < 0.001$). The duration of treatment was 14.14 ± 3.6 days on average. No adverse events were observed during treatment with etoricoxib.

Conclusion. The efficacy and safety of etoricoxib in the complex therapy of patients with CNSLBP was noted.

Keywords: chronic nonspecific low back pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etoricoxib, Rixia®.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Rozhkov DO, Shevtsova KV, Grinyuk VV, Parfenov VA. Results of ELBRUS clinical non-interventional study. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-49-54

Боль в нижней части спины (БНЧС) — одна из наиболее частых причин обращения к врачу, занимающая первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Хроническая (длительностью 3 мес и более) БНЧС наиболее часто (90–95%) имеет скелетно-мышечное (неспецифическое) происхождение и поэтому расценивается как хроническая неспецифическая БНЧС (ХНБНЧС), она может быть вызвана поражением фасеточных суставов (ФС), крестцово-подвздошных суставов (КПС), мышц спины и связок, межпозвоночного диска, а также сочетанием нескольких причин [2, 3]. Выявление в качестве причины боли при ХНБНЧС поражения КПС и ФС позволяет провести лечебное введение анестетиков и глюкокортикоидов [4, 5]. В развитии ХНБНЧС важную роль играют социальные и психологические факторы, тревожные и депрессивные расстройства, их выявление и лечение позволяет повысить эффективность терапии [6–8].

При ведении пациентов с ХНБНЧС ведущее значение имеет комплексный подход, включающий лечебные упражнения (кинезиотерапия), избегание чрезмерных статических и физических нагрузок (эрготерапия), психологические методы (когнитивно-поведенческая терапия) при наличии психологических факторов боли, тревожных и депрессивных нарушений, расстройств сна, а также эффективное обезболивание преимущественно на основе применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [6–9]. Из применяемых при боли в спине НПВС отмечается высокая эффективность и безопасность эторикоксиба, который в нашей стране рекомендован при ХНБНЧС [10].

Целью настоящего неинтервенционного исследования было изучение эффективности и безопасности препарата Риксия® (эторикоксиб, «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд»), применяемого по 60 мг 1 раз в сутки у пациентов с ХНБНЧС.

Пациенты и методы. Было проведено открытое наблюдательное моноцентровое исследование ЭЛЬБРУС (Эторикоксиб при Лечении Боли в Спине). В наблюдательное исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с хронической (90 дней и более) БНЧС, которые находились на лечении в неврологических отделениях Клиники нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета. У всех пациентов исходно проводились сбор анамнеза, краткое соматическое и неврологическое обследование, неврологическое и мануальное обследование для исключения специфической причины боли, дискогенной радикулопатии и поясничного стеноза, а также выявления возможной причины боли в случаях ХНБНЧС. В исследование не включали пациентов при наличии: «красных флагов» (признаков угрожающей здоровью и жизни системной патологии или перенесенных травм, которые могут вызывать боль в спине и требуют экстренных диагностических мероприятий и специального лечения); любых неврологических заболеваний, кроме хронической БНЧС, а также любых других висцеральных заболеваний и патологических состояний, которые могут быть причиной появления боли в спине, ограничений и противопоказаний для использования эторикоксиба в соответствии с инструкцией фирмы-производителя и национальными рекомендация-

ми по применению НПВС; тяжелых функциональных нарушений и коморбидной патологии, препятствующих регулярным визитам для врачебного осмотра.

В наблюдательное исследование включены 50 пациентов (31 женщина и 19 мужчин) в возрасте от 27 до 75 лет (средний возраст — $54,3 \pm 16,8$ года) с ХНБНЧС. Специфический характер боли был исключен на основании соматического и неврологического обследования, в части случаев — после проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгеновской компьютерной томографии (КТ) позвоночника, лабораторных обследований. Боль в поясничной области и ноге (люмбаишиалгия) отмечена у 32 (64%) пациентов, боль в поясничной области (люмбалгия) — у 18 (36%) пациентов. Для выяснения анатомической причины боли 37 (74%) пациентам проведено введение анестетиков в область КПС и/или нижних поясничных ФС, 29 (58%) пациентам проведены лечебные блокады с анестетиками и глюкокортикоидами в область КПС и/или ФС. В наблюдаемой группе заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) установлены у 2 (4%) пациентов, артериальная гипертензия — у 6 (12%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 6 (12%) пациентов, другие заболевания — у 8 (16%) пациентов.

Со всеми пациентами были проведены образовательные беседы о доброкачественном характере боли, высокой вероятности быстрого снижения ее интенсивности и быстрого разрешения заболевания; они были проинформированы о необходимости избегания неадекватных физических нагрузок, неудобных статичных положений, у всех использовались лечебные упражнения и когнитивная терапия. Для уменьшения боли все пациенты получали НПВС Риксия® (эторикоксиб) 60 мг в день, в качестве дополнительной терапии семь пациентов получали миорелаксанты, а также средства для лечения сочетанных заболеваний; в частности, пациенты с заболеваниями ЖКТ принимали ингибиторы протонной помпы. Полный (или значительный) регресс боли и неврологических симптомов был основанием для отмены эторикоксиба.

Исследование ЭЛЬБРУС было одобрено комитетом по этике Сеченовского Университета (протокол заседания №17-21 от 07.10.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Оценка интенсивности боли проводилась по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) в покое, при движении и в ночное время [11], ограничение жизнедеятельности из-за боли — по Шкале Освестри (ШО) [12], изменение эмоционального состояния — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [13]. Пациенты ежедневно отмечали на ЦРШ интенсивность боли. В связи с высокой выраженностью эмоциональных расстройств (депрессий и тревожности) 21 пациент (42%) стал принимать антидепрессанты. В конце лечения повторно определялись интенсивность боли по ЦРШ, ограничение жизнедеятельности из-за боли по ШО, выраженность тревоги и депрессии по HADS. В конце лечения врач делал общее заключение об эффективности лечения (значительное улучшение, умеренное улучшение, небольшое улучшение, без динамики, небольшое ухудшение, умеренное ухудшение, значительное ухудшение), оценивал наличие побочных эффектов лечения.

Расчеты проводились с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 23. При статистическом анализе использовались методы: парный двухвыборочный t-тест, корреляционный анализ, тест Манна–Уитни, тест Краскела–Уоллиса. Данные для непрерывных переменных были представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, а σ — среднеквадратичное отклонение. Для описания категориальных переменных использовались частоты. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В наблюдаемой группе пациентов длительность боли колебалась от 4 мес до 34 лет, составив в среднем $8,6 \pm 8,6$ года. В качестве вероятной причины боли у 5 (10%) пациентов установлено поражение КПС, у 14 (28%) — поражение нижних поясничных ФС, у 3 (6%) — миофасциальная боль, у остальных 28 (56%) пациентов — сочетание нескольких причин.

Длительность лечения колебалась от 7 до 21 дня и составила в среднем $14,14 \pm 3,6$ дня. Имеющаяся у части пациентов боль в спине в конце лечения существенно не ограничивала их повседневную активность. Все работающие пациенты смогли продолжить свою профессиональную деятельность, длительность их пребывания на больничном листе была кратковременной (менее 15 дней). В результате лечения у большинства (49 из 50) пациентов уменьшилась или полностью прошла люмбагия или люмбоишиалгия, повседневная активность в значительной степени вернулась к исходной — до развития болевого синдрома. Существенное ослабление боли (на 30% и более) наблюдалось через 7 дней у 27 (54%) пациентов и через 14 дней у большинства (98%) пациентов.

Основные показатели ХНБНЧС до и после лечения представлены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, у пациентов уменьшились не только боль и ограничение жизнедеятельности из-за боли, но и выраженность депрессии и тревоги.

За весь период лечения не отмечено каких-либо нежелательных явлений. Общая оценка результатов лечения по мнению лечащего врача представлена на рисунке. Только у одного пациента (2%) не отмечено положительного эффекта, у 2 (4%) пациентов эффект был слабый, у 32 (64%) пациентов — хороший, у 15 (30%) пациентов — отличный.

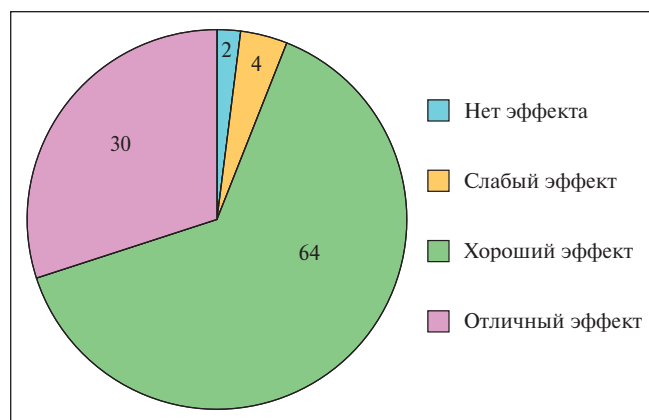
Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали эффективность НПВС этиорикоксиба в комплексной терапии ХНБНЧС, которая представляет собой наиболее эффективное направление лечения и включает лечебные упражнения, образовательную программу для пациента и психологические методы терапии [6–9]. В наблюдаемой группе пациентов на фоне комплексной терапии уменьшились не только боль и связанное с ней нарушение жизнедеятельности, но и выраженность депрессии и тревоги. Важно отметить, что депрессия при хронической боли в спине в большей степени ассоциируется с инвалидностью, чем интенсивность боли или сочетанные соматические рас-

стройства [14]. К сожалению, комплексный подход редко применяется в нашей стране, что во многом связано с относительно низкой оплатой ведения пациентов с ХНБНЧС по медико-экономическому стандарту оказания стационарной помощи [3].

До поступления в КНБ пациенты проходили МРТ или КТ позвоночника; в большинстве случаев обнаруживались протрузии и экструзии (грыжи) дисков на КТ или МРТ, поэтому предполагалась дискогенная природа боли в спине, обсуждалась возможность хирургического лечения, что негативно влияло на течение заболевания, отношение к лечебным упражнениям. Важно отметить, что широко применяемая в настоящее время МРТ или КТ позвоночника при боли в спине приводит к ошибочной диагностике протрузий и экструзий дисков как причины боли в спине [3]. В наблюдаемой группе пациентов выявление других возможных причин боли (поражение КПС, ФС, миофасциальные боли) улучшало представление пациентов о прогнозе и течении заболевания, позволяло более обоснованно рекомендовать лечебные упражнения, которые составляют основу для уменьшения суставной и скелетно-мышечной боли [3]. Большое значение могло иметь информирование пациентов о том, что лечебные упражне-

Клинические показатели хронической боли в спине у 50 пациентов до и после курса стационарного лечения
Clinical indicators of chronic back pain in 50 patients before and after inpatient treatment

Показатели	До лечения	После лечения	p
Интенсивность боли в покое по ЦРШ, баллы	$4,0 \pm 2,5$	$1,4 \pm 1,3$	$<0,001$
Интенсивность боли при движении по ЦРШ, баллы	$6,6 \pm 1,9$	$2,8 \pm 1,8$	$<0,001$
Интенсивность боли в ночное время по ЦРШ, баллы	$2,7 \pm 2$	$0,7 \pm 0,9$	$<0,001$
Степень нарушения жизнедеятельности по ШО, %	$39 \pm 18,9$	$19,9 \pm 14,6$	$<0,001$
HADS тревога, баллы	$6,5 \pm 3,9$	$3,3 \pm 2,4$	$<0,001$
HADS депрессия, баллы	$5,0 \pm 3,7$	$3,1 \pm 2,9$	$<0,001$



Общая оценка результатов лечения по общему впечатлению лечащего врача, %
General assessment of treatment outcomes based on the general impression of the attending physician, %

ния представляют собой одно из наиболее эффективных направлений лечения ХНБНЧС. До начала лечения многие пациенты считали, что усиление боли во время движений, лечебных упражнений свидетельствует о дополнительном повреждении позвоночника, и отказывались от лечебных упражнений, ограничивали свою активность, у них возникал страх движений (кинезиофобия) и ощущение безысходности, плохого прогноза заболевания (катастрофизации), характерной для ХНБНЧС [15, 16]. В наблюдаемой группе многие пациенты из-за болевого синдрома вели малоподвижный образ жизни, ограничивали общение с другими людьми, профессиональную и бытовую активность.

В наблюдаемой нами группе пациенты ранее не проводили регулярную кинезиотерапию, многие считали ее опасной в связи с возможностью увеличения размера протрузий и экструзий диска и вследствие этого ухудшения состояния. Важно отметить, что кинезиотерапия эффективна в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов с ХНБНЧС, она включает упражнения, направленные на укрепление мышц, выносливость, подвижность, увеличение объема движений, точность выполнения движений, улучшение функционирования [17, 18]. Контроль специалиста по кинезиотерапии обеспечивает более высокую терапевтическую эффективность в облегчении боли и улучшении качества жизни, дополнительное преимущество дают пешие прогулки и физические упражнения на свежем воздухе [19, 20]. В наблюдаемой группе пациентов мы проводили персонализированную кинезиотерапию с учетом возможностей и предпочтений пациентов, во всех случаях использовались пешие прогулки с постепенным увеличением их по объему, что повышало приверженность пациентов регулярным занятиям [21].

В наблюдаемой группе пациентов с ХНБНЧС наблюдались эмоциональные расстройства (депрессия и повышенная тревожность), поэтому использовались образовательная программа и элементы когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), которая расценивается как одно из наиболее эффективных направлений в лечении хронической боли в спине [22, 23]. КПТ была направлена как на неправильные представления пациентов о причинах и методах терапии ХНБНЧС, так и на эмоциональные расстройства и нарушения сна; она включала выявление и последующую модификацию неправильных убеждений в отношении как ХНБНЧС, так и эмоциональных нарушений. Поведенческая составляющая КПТ направлена на изменение «болевого» образа жизни, регулярные занятия лечебными упражнениями, обучение техникам релаксации и управления неадаптивными привычками.

В наблюдаемой группе все пациенты получали Риксию® в качестве НПВС, потому что прием НПВС приводит к уменьшению боли и позволяет пациентам начать более активно и регулярно заниматься физическими упражнениями, пешими прогулками. Прием перорального препарата, такого как эторикоксиб, не уступает по эффективности другим НПВС, применяемым парентерально, но имеет преимущество в безопасности, поэтому при боли в спине рекомендуются пероральные формы НПВС в минимальных терапевтических дозах и на короткий срок [24, 25]. В наблюдаемой группе пациентов отсутствовали нежелательные по-

бочные явления, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований по эффективности и безопасности эторикоксиба при неспецифической боли в спине [26–28]. В соответствии с принципами персонализированной медицины у пациентов были выявлены сочетанные заболевания и на этой основе назначено адекватное лечение в комбинации с эторикоксибом. В частности, все пациенты из группы высокого риска осложнений со стороны ЖКТ принимали в комбинации с эторикоксибом ингибиторы протонной помпы. При прекращении или существенном снижении интенсивности боли пациентам было рекомендовано прекращение приема эторикоксиба, поэтому курс был недлительным (в среднем 2 нед) и снижался риск возможных осложнений. Во всех случаях сердечно-сосудистых заболеваний проводился контроль артериального давления, пациент был проинформирован о необходимости регулярного приема антигипертензивных и других средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Эторикоксиб (Риксия®), селективный ингибитор циклооксигеназы-2, сочетает в себе высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал при низкой частоте осложнений со стороны ЖКТ и рекомендуется при ХНБНЧС [10]. В нескольких исследованиях отмечены эффективность и безопасность эторикоксиба при ХНБНЧС [26–28]. Показано, что при хронической боли в спине эторикоксиб в суточной дозе 60 и 90 мг имеет значимое преимущество перед плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли и улучшения функциональной активности [26]. Преимущество перед плацебо отмечалось уже через неделю лечения, оно было максимальным через 4 нед и сохранялось в течение 3 мес. Эти данные были подтверждены и в другом рандомизированном исследовании с использованием эторикоксиба [27]. Еще в одном исследовании около 450 пациентов были рандомизированы на прием эторикоксиба в дозе 60 мг или диклофенака в дозе 150 мг в сутки [28]. Через 4 нед установлено существенное снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и уменьшение инвалидности при приеме как эторикоксиба, так и диклофенака, однако отмечена тенденция к более низкой частоте побочных эффектов при приеме эторикоксиба.

Эффективность эторикоксиба при ХНБНЧС может быть связана с уменьшением процессов периферической и центральной сенситизации [29] вследствие центрального обезболивающего механизма действия эторикоксиба, связанного с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [30].

Заключение. Таким образом, результаты исследования ЭЛББРУС продемонстрировали хорошую эффективность эторикоксиба при лечении ХНБНЧС. Применение комплексной терапии, основанной на образовательной программе, когнитивной терапии, лечебных упражнениях, персонализированном подходе (коррекция сочетанных заболеваний и состояний) и применении эторикоксиба в качестве НПВС, не только приводило к уменьшению выраженности боли, снижению степени нарушения жизнедеятельности, но и опосредованно позволяло снизить выраженность тревоги и депрессии. Новый дженерик эторикоксиба Риксия® продемонстрировал хороший терапевтический потенциал и отсутствие лекарственных осложнений при коротком курсе применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514–30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
- Парфенов ВА, Исаякин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf [Parfenov VA, Isaykin AI. *Boli v poiasnichnoy oblasti* [Pain in the lumbar region]. Moscow; 2018. Available from: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf (In Russ.)].
- Hansen H, Manchikanti L, Simopoulos TT, et al. A systematic evaluation of the therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician*. 2012 May-Jun;15(3):E247–78.
- Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng5
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736–47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
- 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
- Wong J, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):201–16. doi: 10.1002/ejp.931
- Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444
- Каратеев АЕ. Эторикоксиб может использоваться при неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):125–30. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130
- [Karateev AE. Etoricoxib can be used for chronic nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):125–30. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130 (In Russ.)].
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Jun;41(6):1073–93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016
- Бахтадзе МА, Болотов ДА, Кузьминов КО. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины (опросник Освестри): оценка надежности и валидности русской версии. *Мануальная терапия*. 2016;64(4):24–33. [Bakhtadze MA, Bolotov DA, Kuzminov KO. Oswestry Disability Index: a Study of Reliability and Validity of the Russian Version. *Manual'naya terapiya* = *Manual Therapy*. 2016;64(4):24–33 (In Russ.)].
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Hung C-I, Liu C-Y, Fu T-S. Depression: an important factor associated with disability among patients with chronic low back pain. *Int J Psychiatry Med*. 2015;49:187–98. doi: 10.1177/0091217415573937
- Monticone M, Ferrante S, Rocca B, et al. Effect of a long-lasting multidisciplinary program on disability and fear-avoidance behaviors in patients with chronic low back pain: results of a randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2013 Nov;29(11):929–38. doi: 10.1097/AJP.0b013e31827fef7e. Erratum in: *Clin J Pain*. 2021 Mar 1;37(3):249.
- Парфенова ЕВ. Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):119–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-119-124
- Parfenova EV. Insomnia and cognitive behavioral therapy for chronic back pain. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):119–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-119-124 (In Russ.)].
- Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Apr;24(2):193–204. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.002
- Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):493–505. doi: 10.7326/M16-2459. Epub 2017 Feb 14.
- O'Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Apr;96(4):724–34. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19. Erratum in: *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jun;96(6):1182.
- Vanti C, Andreatta S, Borghi S, et al. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2017 Dec 5;1–11. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730. Epub ahead of print.
- Malfliet A, Ickmans K, Huysmans E, et al. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain. *J Clin Med*. 2019 Jul 19;8(7):1063. doi: 10.3390/jcm8071063
- Richmond H, Hall AM, Copsey B, et al. The Effectiveness of Cognitive Behavioural Treatment for Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 5;10(8):e0134192. doi: 10.1371/journal.pone.0134192
- Williams ACC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 12;8(8):CD007407. doi: 10.1002/14651858.CD007407.pub4
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
- Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2(2):CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087
- Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, et al; Etoricoxib Protocol 042 Study Group. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003 Aug;4(6):307–15. doi: 10.1016/s1526-5900(03)00633-3
- Pallay RM, Seger W, Adler JL, et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257–66. doi: 10.1080/03009740410005728
- Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, et al; Etoricoxib CLBP Study Group. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results

of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2005 Dec;21(12):2037-49.
doi: 10.1185/030079905X75069

29. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves

pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Nov;25(11):1781-91.
doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009. Epub 2017 Aug 2.

30. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016 Aug;157(8):1634-44.
doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.07.2022/20.09.2022/21.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд». 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 Sun Pharmaceutical Industries Ltd. 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.

Рожков Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-0951-5284>

Шевцова К.В. <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

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

The relationship between dissociative experiences and childhood trauma in nursing and midwifery students

Arabpour Fathabadi F.¹, Amini Sh.², Bidaki R.^{3,4}, Ashtari R.⁵,
Sepehri F.⁶, Moghadam Ahmadi A.^{7,8}, Bakhshi H.⁹, Bozorg B.¹⁰

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran; ²School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ³Research Center of Addiction and Behavioral Sciences, and ⁴Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran; ⁵Department of Clinical Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran; ⁶Clinical Psychology, University of Isfahan, Isfahan, Iran; ⁷Non-communicable Diseases Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran; ⁸Neurological Sciences Research Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; ⁹Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran; ¹⁰Department of Student Mental Health & Counseling Services, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
¹Medical University Campus, Haft Bagh Highway, 7616913555 Kerman, Iran; ²Daneshjoo Blvd, Evin, Shahid Chamran Highway, 1983963113 Tehran, Iran; ^{3,4}Central Administration, Bahonar Sq., 8916978477 Yazd, Iran; ⁵School of Psychology and Educational Sciences, Eram Blvd, 7196484334 Shiraz, Iran; ⁶Azadi square, University of Isfahan, 8174673441 Isfahan, Iran; ⁷Central Administration, Imam Ali Blvd, 7717933777 Rafsanjan, Iran; ⁸901 Walnut Street, Suite 435, 19107 Philadelphia, PA, USA; ⁹Central Administration, Imam Ali Blvd, 7717933777 Rafsanjan, Iran; ¹⁰4th Floor, Bldg No.2 SBUMS, Arabi Ave, Daneshjoo Blvd, Velenjak, 1983963113 Tehran, Iran

Objective: dissociative disorders usually have a poor prognosis. Childhood trauma is one of the most important predisposing factors for it. This study aimed to investigate the relationship between dissociative experiences with childhood abuse, in nursing and midwifery students of Rafsanjan University Medical Science.

Patients and methods. This cross-sectional study was carried out in nursing and midwifery students of Rafsanjan University of Medical Sciences. The students were asked to complete Dissociative Experience (DES) and Traumatic Life Events Questionnaires. Descriptive statistics, independent t-test, ANOVA, chi-square test and pearson correlation coefficient were used for statistical analysis.

Results and discussion. The prevalence of moderate and severe dissociative experiences among the participated students was about 38%. Nearly 50% of the students reported to have moderate to severe childhood injuries. Significantly higher dissociative experiences scores were observed in men compare with women ($P=0.015$). Moderate correlations were detected between subscales of childhood traumatic life events questionnaire and dissociative experiences score ($P<0.05$).

Conclusion. The prevalence of dissociative experiences among the studied students was moderately high which revealed the necessity and importance of psychological counseling among health professional students. A positive correlation was detected between dissociative disorders and traumatic events. Therefore, in order to reduce the chance of dissociative disorder, childhood psychological counseling is necessary in children who have had traumatic events.

Keywords: dissociative disorders, adult survivors of child adverse events, nursing, midwifery.

Contact: Bonnie Bozorg; bonnie.bozorg@yahoo.com

For reference: Arabpour F, Amini Sh, Bidaki R, et al. The relationship between dissociative experiences and childhood trauma in nursing and midwifery students. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):55–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-55-59

Dissociative disorders are conditions that involve disruptions or breakdowns of memory, awareness, identity or perception. People with dissociative disorders use dissociation as a pathological and involuntary defense mechanism [1].

Generally, breakdown or dissociation is a defense mechanism that people use to deal with stressful and traumatic events. In cases with high use of this defense mechanism, which resulted in discomfort and reduction of person's performance and social relationships, it is said that the dissociative disorder has occurred [2, 3]. There are three types of this disorder in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM 5; Code 300.15):

1. Dissociative amnesia.
2. Dissociative identity (multiple personality disorder).
3. Depersonalization disorder /derealization [4].

This disorder is likely to include 5% of all Psychiatric disorders and the majority of patients with diagnosed dissociative identity disorder are women [1]. Dissociative identity disorder's etiology is unknown, however in the history of patients the history of childhood traumatic event was often seen. A total of four types of causes have been identified for this disorder. Existence of a traumatic event in a person's life, susceptibility to disorder, environmental factors and lack of external support [5].

The most significant risk factor for dissociative disorder is experiencing chronic stress, especially during adolescence, as well as experiencing or witnessing acute traumatic events. Adolescents with dissociative disorder escape from reality in ways that are involuntary and pathologically that cause problems with functioning in everyday life [6]. Behzadinia examined the prevalence of dissociative symptoms in 341 students from two universities of Zabol and Sistan&Baluchistan. The results of the DES questionnaire showed that there was a significant relationship between dissociative experiences and the existence of traumatic life events [7]. In a systematic review by Pereda and et al., 65 studies that were conducted in 22 different countries were studied. Its results showed that, the prevalence of dissociative experiences and dissociative disorders is about 20% in women and 8% in men who had positive history of physical and sexual trauma during their childhood [8]. In a study conducted on US Army forces, the prevalence of dissociative experiences due to a traumatic event in childhood was 8% and 15% in people with the experience of the Vietnam war events [9].

Schafer et al., investigate the impact of traumatic events on the relationship between dissociative symptoms and types of drug and alcohol abuse and showed that there is a strong association between traumatic events in childhood (especially emotional abuse) and dissociative symptoms [10]. Sar et al. reported the prevalence of dissociative disorders in a sample of normal female population in Turkey to be 18.3% [11]. In another study by Saret al in Turkey, childhood traumas in dissociative patients were significantly higher than that of the control group [12]. Sar et al. studied emotional abuse in childhood and dissociative experiences in 32 patients with conversion disorder. Dissociative disorder was diagnosed in 46.9% of studied patients [13]. They found a significant relationship between total score of dissociative experience scale and the experience of trauma during childhood [14].

Based on the results of the studies which have conducted so far and the necessity to review the dissociative experiences disorder and its dimensions in critical hard jobs including nursing and midwifery, we aimed to determine the prevalence of dissociative experiences disorder and investigate its relationship with childhood and adolescent's trauma in nursing and midwifery students.

Patients and methods. This cross-sectional study was carried out on nursing and midwifery students of Rafsanjan University of Medical Sciences. According to previous similar studies in this topic, we supposed the prevalence of disorder to be around 30% [15]. Therefore, in order to estimate the prevalence of disorder with 95% confidence and a precision of 0.07, at least 164 subjects are needed.

To increase the accuracy, 200 students were selected. The samples were selected with convenient sampling according to student's field of study. Therefore, 132 nursing and 68 midwifery students were selected.

Informed consent was attained from the participated students and the study protocol and ethical issues were approved by IRANDOC registration code: 2799949. To evaluate dissociative experiences, DES (Dissociative Experience Scale) was used which contained 28 questions; each of the questions was scored in a 0–100 scale. The attained questionnaire's average score was calculated for each of the participated student. Thus, minimum score in this questionnaire was zero and the maximum was 100. In this questionnaire, scores from 0 to 28 are categorized as mild, 29 to 60 as moderate and above 60 as severe dissociative disorder. In this study, the Dissociative Experiences Questionnaire's

Cronbach's alpha was 0.956. Shin reported Cronbach's alpha of adult dissociative experience questionnaire as 0.91 and its test-retest reliability within one-month was reported to be 0.91 [16]. Cronbach's alpha for Iranian population is 0.94 [17].

In order to assess childhood and adolescents trauma, TLEQ questionnaire (Traumatic life Events Questionnaire) was used. In this study, the Cronbach's alpha of childhood trauma was 0.679. In a previous study by Kim et al. The reliability of childhood trauma was reported to be 0.88 and its validity acquired as 0.87 [18]. In another study, the reliability of the questionnaire which was given to 300 university students was estimated to be 0.89 [19].

Both questionnaires were administered among students. After one week, the questionnaires were collected and then the collected data were analyzed using SPSS version 21. The data were analyzed using descriptive statistical methods, chi-square, independent t-test, ANOVA and Pearson correlation.

Statistical analysis. The Pearson correlation coefficient was reported for assessing the association between students' score in different dimensions of trauma and the dissociative disorder score.

The mean score of dissociative disorders and experience of trauma in male/female and midwifery/nursing students were compared by Independent t-test and for comparing the intensity of trauma and dissociative disorders between male/females and midwifery/nursing students, according to the defined cut point chi-square test was performed.

The mean score of dissociative disorders and experience of trauma in different age groups were compared by one way ANOVA.

Results. In this study, 200 nursing and midwifery students were studied. One hundred and forty two (71%) were female and 58 (29%) were male. Minimum age of study participants was 18 years and their maximum age was 29 years with a mean age of 20.69 ± 1.72 years. Eighty participants (40%) aged under 20, 94 persons (47%) aged from 20 to 22 years and 26 participants (13%) aged 22 years and older. Sixty-eight persons (34%) studied midwifery, and 132 individuals (66%) studied nursing. 124 (62%) had no dissociative disorder or mild dissociative disorder, 68 (34%) with average dissociative disorder, and eight persons (4%) had severe dissociative disorder. Thirteen people without experiencing trauma (6.5%), 87 persons (43.5%) have experienced a low trauma, 65 (32.5%) experienced moderate trauma and 35 (17.5%) experienced severe trauma.

The mean score of dissociative disorder was compared between men and women (Table 1). The mean score for men was significantly higher than that of women ($P=0.015$). Significant differences in the intensities of dissociative disorders were found between men and women ($P=0.023$).

The mean score of dissociative disorders and experience of trauma in different age groups were compared, no significant difference was observed in the mean score of dissociative disorders ($P=0.49$) and the mean score of experienced trauma ($P=0.72$). Different intensities of dissociative disorders and experienced trauma in different age groups was not significant ($P=0.63$, $P=0.99$).

The mean score of dissociative disorders and trauma experience were compared between nursing and midwifery students (Table 1). No significant differences was detected between midwifery and nursing students in the mean scores of dissociative disorders ($P=0.47$) and trauma experience ($P=0.58$).

Table 1. *The distribution of Dissociative disorder and Child trauma questionnaire scores based on participants' gender and field of study*

Gender and field of study	Dissociative disorder				Child trauma questionnaire				
	mean (SD)	mild	moderate	severe	mean (SD)	none	mild	moderate	severe
Gender:									
male	30.9 (19.5)	29 (50%)	24 (41%)	5 (9%)	4.69 (3)	1 (2%)	21 (36%)	25 (43%)	11 (19%)
female	24.7 (14.7)	95 (66%)	44 (31%)	3 (2%)	3.89 (2.73)	12 (8%)	66 (46%)	40 (28%)	24 (17%)
P-value	0.015	0.023	0.072	0.079					
Field of study:									
nursing	27.12 (17.03)	82 (62%)	44 (32%)	6 (5%)	4.04 (2.82)	4 (6%)	28 (41%)	22 (32%)	14 (21%)
midwifery	25.34 (15.30)	42 (64%)	24 (36%)	2 (3%)	4.28 (2.87)	9 (7.8%)	59 (45%)	43 (33%)	21 (16%)
P-value	0.47	0.34			0.58	0.86			

The mean score of trauma experience of men and women were compared (Table 1). Although the mean score for men was higher than that of women, this difference was not statistically significant ($P=0.072$). The intensities of trauma experience in men and women were compared and the difference was not significant ($P=0.079$).

The correlation between the score of dissociative disorders, trauma experience and age was investigated. The correlation was not statistically significant ($r=-0.07$, $p=0.32$ and $r=-0.14$, $p=0.1$).

The correlation between the score of dissociative disorders and trauma and its dimensions were studied. There was a significant positive correlation between dissociative disorder and physical disorder ($P=0.031$), sexual trauma ($P=0.023$), emotional trauma ($P=0.026$) and violence ($P=0.001$) (Table 2). A significant positive correlation was detected between dissociative disorder and total score of trauma ($P=0.001$).

Discussion. Several studies have been done for evaluating the relationship between dissociative experiences in adults and the history of traumatic events in childhood including loss of family, physical and sexual abuse as well as emotional neglect. Several studies have also found evidence of the relationship between dissociation and traumatic experiences in patients with psychiatric disorders such as post-traumatic stress disorder, borderline personality, dissociative identity disorder as well as eating disorders. Even some studies have also been reported the relationship between dissociative experiences and childhood trauma in patients with obsessive-compulsive disorder [13]. Many studies have been conducted regarding to the prevalence of dissociative disorders around the world. In a study by Sar in Istanbul, which was carried out in patients with mental disorders and the healthy individual, the prevalence of dissociative disorders among patients and healthy individuals was reported as 10% [20]. A study conducted in Finland and reported the prevalence of dissociative disorders among patients with mental disorders and healthy population to be 14% and 21%, respectively [21]. In this respect, the present study, which measured the prevalence of dissociative disorders among the student population as 35%, is inconsistent with Lipsonen study. This prevalence of disorder among admitted patients of the emergency room of Istanbul was around 35.7% [11]. In another study conducted in Zurich, Switzerland by Muller, the prevalence of dissociative disorders among all the people was 25% [22]. That is consistent with the result of our study. On the other hand, Sar et

al. stated that the prevalence of dissociative disorder based on the DSM-IV scale was about 46.9% in patients with mental disorders [13]. The difference in the reported prevalence values can be due to the differences in the inclusion and exclusion criteria and different study designs [23]. Friedl analyzed and reviewed various studies conducted in this regard and stated that different scales with different cut off points are usually used to measure dissociative disorders [24]. In this study, the measurement tool for assessing the dissociative disorders was DES that was designed based on the terms DDIS: dissociative disorders interview schedule. In this questionnaire, the cut-off point for diagnosing dissociative disordered individuals was to obtain a score greater than 30 while the cut point in studies based on SCID (Structured Clinical Interview for Dissociative Disorders) regulated, was 20.

Based on a systematic review which was conducted by Sar, the prevalence of dissociative disorders among healthy individuals and patients was between 5 and 10% worldwide. However, it should be emphasized that hospitalized patients with mental health problems are isolated from these figures [12]. In a German population, Vanderlinden showed that the dissociative disorders was about 2.9% and 0.7% in women and men, respectively [25]. This prevalence is inconsistent with the results of this study. Akyuz et al. found that there was no significant relationship between gender and the prevalence of dissociative disorders [26]. Similarly, in a study by Schafer, no significant relationship was detected between gender and dissociative disorders too [27]. These results were inconsistent with the results of current study.

Table 2. *Correlation coefficients of trauma history and its dimensions with dissociative disorder*

Correlation coefficient	Trauma dimensions	P-value
Physical trauma	0.152	0.031
Sexual trauma	0.161	0.023
Emotional trauma	0.157	0.026
Violence	0.239	0.001
Total score of trauma	0.24	0.001

Another aim of this study was to examine the relationship between childhood trauma and dissociative experiences among students. The results showed there was a significant relationship between dissociative disorder and childhood trauma, physical trauma, sexual trauma, emotional trauma and violence. In several studies, this association was 58.8%, 82.4%, 70.6% and 58.8% in people with a history of emotional trauma [28]. It has been shown that the prevalence of dissociative disorder was high in hospitalized children who were hospitalized due to physical or sexual abuse. The prevalence of dissociative disorder was higher in patients with a history of emotional trauma than in children without a history of emotional trauma [19]. Schafer and colleagues found a relationship between dissociative experiences and childhood trauma too [10]. In another study Schafer et al. found that in patients with schizophrenia, dissociative experiences were associated with childhood trauma [27]. Foote showed that, 71% of people with dissociative disorder had a history of physical trauma and 74% had a history of childhood sexual trauma [23]. Gast et al., reported a significant relationship between childhood trauma and dissociative disorders [29]. The results of the present research are consistent with his study.

Sar also carried out a study to determine the relationship between childhood trauma and dissociative disorders in patients with conversion symptoms. Its results showed that, among all types of childhood trauma, emotional trauma was the only significant predictor of dissociation disorder and none of the

aspects of childhood trauma could predict borderline personality disorder [12].

Brodsky also studied 60 female patients with borderline personality disorder. He found 50% of these patients had high scores in dissociative experience scale. 52% had a history of self-mutilation, 60% had a history of childhood sexual or physical trauma. In addition, these individuals had higher levels of depressive symptoms and psychiatric treatment. Self-mutilation was a more powerful predictor of dissociative disorder [30]. Dorahy also found that, childhood sexual trauma can predict dissociative disorder in adulthood and has a significant correlation with it [31]. Vogel et al. found no relationship between trauma and dissociative disorders in schizophrenic patients but he reported that subtypes of dissociative experiences can be related with PTSD [32]. There was a significant relationship between dissociative disorder and physical and emotional trauma. He suggests that emotional trauma may play an important role in the etiology of dissociation in patients with schizophrenia [33].

Conclusion. The present study showed that the prevalence of dissociative experiences among nursing and midwifery students was about 35%. Due to moderate prevalence of dissociative experiences in the studied population, psychological counseling among health professional students seems to be necessary. Besides, statistically significant correlation was observed between having the experience of traumatic events during childhood and dissociative experiences.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Vols. 1–2, 7th ed. Philadelphia, PA, US: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000. 3344 p.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. 947 p.
3. World Health O. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
4. Sar V, Akyüz G, Kundakci T, et al. Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2271-6. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2271
5. Lyssenko L, Schmahl C, Bockhacker L, et al. Dissociation in Psychiatric Disorders: A Meta-Analysis of Studies Using the Dissociative Experiences Scale. *Am J Psychiatry*. 2018 Jan 1;175(1):37-46. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17010025. Epub 2017 Sep 26.
6. Ferri FF. Ferri's Clinical Advisor 2022, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2021.
7. Behzadian M. The prevalence of dissociative symptoms and Zabol in Sistan and Baluchestan University. Iranian Research Institute for Information Science and Technology: Sistan and Baluchestan University; 2011.
8. Pereda N, Guilera G, Forns M, Gomez-Benito J. The prevalence of child sexual abuse in community and student samples: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2009 Jun;29(4):328-38. doi: 10.1016/j.cpr.2009.02.007. Epub 2009 Mar 5.
9. Schlenger WE, Corry NH, Kulka RA, et al. Design and methods of the national Vietnam veterans longitudinal study. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2015 Sep;24(3):186-203. doi: 10.1002/mpr.1469. Epub 2015 Jun 20.
10. Schäfer I, Langeland W, Hissbach J, et al.; TRAUMAB-Study group. Childhood trauma and dissociation in patients with alcohol dependence, drug dependence, or both-A multi-center study. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Jun 1;109(1-3):84-9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.12.012. Epub 2010 Jan 21.
11. Sar V, Koyuncu A, Ozturk E, et al. Dissociative disorders in the psychiatric emergency ward. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 Jan-Feb;29(1):45-50. doi: 10.1016/j.gen-hosppsych.2006.10.009
12. Sar V, Dorahy MJ, Krüger C. Revisiting the etiological aspects of dissociative identity disorder: a biopsychosocial perspective. *Psychol Res Behav Manag*. 2017 May 2;10:137-46. doi: 10.2147/PRBM.S113743
13. Sar V, Islam S, Oztürk E. Childhood emotional abuse and dissociation in patients with conversion symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Oct;63(5):670-7. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02012.x. Epub 2009 Aug 10.
14. Oh HY, Kim D, Kim YJ, et al. Dissociation. Reliability and validity of the Dissociative Experiences Scale among South Korean patients with schizophrenia. *J Trauma Dissociation*. 2015;16(5):577-91. doi: 10.1080/15299732.2015.1037040
15. Muris P, Merckelbach H, Peeters E. The links between the Adolescent Dissociative Experiences Scale (A-DES), fantasy proneness, and anxiety symptoms. *J Nerv Ment Dis*. 2003 Jan;191(1):18-24. doi: 10.1097/00005053-200301000-00004
16. Shin JU, Jeong SH, Chung US. The Korean Version of the Adolescent Dissociative Experience Scale: Psychometric Properties and the Connection to Trauma among Korean Adolescents. *Psychiatry Investig*. 2009 Sep;6(3):163-72. doi: 10.4306/pi.2009.6.3.163. Epub 2009 Jul 15.
17. Sajadi F, Dehghanizade Z. A survey on the relationship between alexithymia and dissociation experiences with eating attitudes in girl students of Shahid Chamran University of Ahvaz. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2016;18:8-17.

18. Kim D, Park SC, Yang H, Oh DH. Reliability and validity of the Korean version of the childhood trauma questionnaire – short form for psychiatric outpatients. *Psychiatry Investig.* 2011 Dec;8(4):305-11. doi: 10.4306/pi.2011.8.4.305. Epub 2011 Nov 25.
19. Pourshahriar H, Alizade H, Rajaeinia K. Childhood Emotional Abuse and Borderline Personality Disorder Features: The Mediating Roles of Attachment Style and Emotion Regulation. *Iranian J Psychiatry Clin Psychol.* 2018;24(2):148-63.
20. Sar V, Kundakci T, Kiziltan E, et al. The Axis-I Dissociative Disorder Comorbidity of Borderline Personality Disorder Among Psychiatric Outpatients. *J Trauma Dissoc.* 2003;4(1):119-36.
21. Silcock C. Trauma, Borderline Personality Disorder, and Self-Harm: A Counselling Psychology Perspective. London: City University London; 2010.
22. Mueller C, Moergeli H, Assaloni H, et al. Dissociative disorders among chronic and severely impaired psychiatric outpatients. *Psychopathology.* 2007;40(6):470-1. doi: 10.1159/000108129. Epub 2007 Sep 11.
23. Foote B, Smolin Y, Kaplan M, et al. Prevalence of dissociative disorders in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry.* 2006 Apr;163(4):623-9. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.623
24. Friedl MC, Draijer N. Dissociative disorders in Dutch psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry.* 2000 Jun;157(6):1012-3. doi: 10.1176/appi.ajp.157.6.1012
25. Vanderlinden J, Van Dyck R, Vandereycken W, Vertommen HJPS. Dissociation and traumatic experiences in the general population of the Netherlands. *Hosp Community Psychiatry.* 1993 Aug;44(8):786-8. doi: 10.1176/ps.44.8.786
26. Akyüz G, Dogan O, Sar V, et al. Frequency of dissociative identity disorder in the general population in Turkey. *Compr Psychiatry.* 1999 Mar-Apr;40(2):151-9. doi: 10.1016/s0010-440x(99)90120-7
27. Schäfer I, Fisher HL, Aderhold V, et al. Dissociative symptoms in patients with schizophrenia: relationships with childhood trauma and psychotic symptoms. *Compr Psychiatry.* 2012 May;53(4):364-71. doi: 10.1016/j.comppsy.2011.05.010. Epub 2011 Jul 7.
28. Jackson HJ, Burgess PM. Personality disorders in the community: results from the Australian National Survey of Mental Health and Well-being Part III. Relationships between specific type of personality disorder, Axis I mental disorders and physical conditions with disability and health consultations. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004 Oct;39(10):765-76. doi: 10.1007/s00127-004-0821-x
29. Gast U, Rodewald F, Nickel V, Emrich HM. Prevalence of dissociative disorders among psychiatric inpatients in a German university clinic. *J Nerv Ment Dis.* 2001 Apr;189(4):249-57. doi: 10.1097/00005053-200104000-00007
30. Khosravi M. Child maltreatment-related dissociation and its core mediation schemas in patients with borderline personality disorder. *BMC Psychiatry.* 2020 Aug 12;20(1):405. doi: 10.1186/s12888-020-02797-5
31. Dorahy MJ, Middleton W, Seager L, et al. Child abuse and neglect in complex dissociative disorder, abuse-related chronic PTSD, and mixed psychiatric samples. *J Trauma Dissociation.* 2016;17(2):223-36. doi: 10.1080/15299732.2015.1077916. Epub 2015 Aug 14.
32. Vogel M, Spitzer C, Barnow S, et al. The role of trauma and PTSD-related symptoms for dissociation and psychopathological distress in inpatients with schizophrenia. *Psychopathology.* 2006;39(5):236-42. doi: 10.1159/000093924. Epub 2006 Jun 14.
33. Kilcommons AM, Morrison AP. Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Nov;112(5):351-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00623.x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.06.2022/14.09.2022/15.09.2022

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.

Arabpour Fathabadi F. <https://orcid.org/0000-0001-7667-4915>

Amini Sh. <https://orcid.org/0000-0003-0391-7132>

Bidaki R. <https://orcid.org/0000-0002-5482-9143>

Ashtari R. <https://orcid.org/0000-0002-7109-3801>

Sepehri F. <https://orcid.org/0000-0002-1977-0887>

Moghadam Ahmadi A. <https://orcid.org/0000-0003-2756-1265>

Bakhshi H. <https://orcid.org/0000-0002-9953-1957>

Bozorg B. <https://orcid.org/0000-0002-8585-8959>

О роли киназ гликогенсинтазы в молекулярных механизмах стрессовых состояний и перспективах применения аскорбата лития

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Лиманова О.А.²

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра
«Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²ФГБОУ ВО
«Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Общезвестно, что комплекс нервных и гормональных сигналов при стрессе стимулирует секрецию адреналина, норадреналина и кортизола надпочечниками. Гораздо меньше внимания уделяется ролям промежуточных сигнальных белков, опосредующих эффекты «гормонов стресса», нейротрансмиттеров и других сигнальных молекул. В настоящей работе представлены результаты систематизации исследований киназ гликогенсинтазы GSK-3 α и GSK-3 β , избыточная активность которых усугубляет течение хронического стресса, оказывает негативное влияние на выживание нейронов и на процессы адаптации. Ионы лития являются естественным, природным ингибитором избыточной активности обеих GSK-3, что отчасти обуславливает нормотимический и антидепрессантный эффекты литиевых препаратов. Прием солей лития на основе органических анионов являются наиболее безопасным и эффективным способом восполнения дефицита лития в организме. Рассмотрены перспективы применения аскорбата лития для повышения адаптационных резервов организма.

Ключевые слова: стрессовые состояния; молекулярная фармакология; адаптация; киназы гликогенсинтазы; аскорбат лития.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиманова ОА. О роли киназ гликогенсинтазы в молекулярных механизмах стрессовых состояний и перспективах применения аскорбата лития. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-60-68

On the role of glycogen synthase kinases in the molecular mechanisms of stress conditions and prospects for the use of lithium ascorbate

Torshin I. Yu.¹, Gromova O.A.¹, Limanova O.A.²

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Computer Science and Management",
Russian Academy of Sciences, Moscow; ²Ivanovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²8, Sheremetevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia

It is well known that a complex of nervous and hormonal signals during stress stimulates adrenal glands to secrete adrenaline, norepinephrine and cortisol. Much less attention has been paid to the roles of intermediate signaling proteins mediating the effects of "stress hormones", neurotransmitters, and other signaling molecules. This paper presents the results of a systematization of studies of glycogen synthase kinases GSK-3 α and GSK-3 β , whose excessive activity aggravates the course of chronic stress, has a negative effect on neuronal survival and adaptation processes. Lithium ions are a natural inhibitor of the excessive activity of both GSK-3, which partly determines the normothymic and antidepressant effects of lithium drugs. Taking lithium salts based on organic anions is the safest and most effective way to replenish lithium deficiency in the body. The prospects for the use of lithium ascorbate to increase the body's adaptive reserves are considered.

Keywords: stress conditions; molecular pharmacology; adaptation; glycogen synthase kinase; lithium ascorbate.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Limanova OA. On the role of glycogen synthase kinases in the molecular mechanisms of stress conditions and prospects for the use of lithium ascorbate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-60-68

Стресс сопровождает человека на протяжении всей его жизни и является своего рода «тестом» на адаптацию организма к факторам внешней среды. Когда сопротивляемость организма стрессу снижается, наступает так называемая стадия истощения, хронизация которой способствует развитию различных заболеваний. По утверждению Ганса Селье, основателя учения о физиологии стресса, «нас уни-

вает не сам стресс, а наша реакция на него» [1, 2]. Поэтому различают «эустресс» (термин подразумевает правильную реакцию организма на стресс) и «дистресс» (патологическая реакция на стресс, приводящая к истощению организма, депрессии, избыточной агрессии, а также к повреждениям различных систем организма). В обиходе под словом «стресс» подразумевается именно дистресс.

Хроническое повышение уровней медиаторов нейроэндокринного ответа на стресс (адренокортикотропный гормон, кортизол, норадреналин, дофамин и др.) оказывает пагубное воздействие на мозг, нарушая метаболизм, пластичность и выживаемость нейронов [3]. В свою очередь, утрата нейропластичности негативно влияет на восприятие событий и на адаптацию к стрессу. Структуры мозга, вовлеченные в ответ на хронический дистресс (кора, гиппокамп, гипоталамус, миндалина), подвергаются его дезадаптивному влиянию с последующим нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, неблагоприятно воздействуя на гормональную, иммунную, репродуктивную, кроветворную, антиоксидантную системы организма [4]. Даже умеренный хронический стресс приводит к появлению таких признаков нейродегенерации, как нарушение синаптической передачи, накопление β -амилоида и гиперфосфорилирование τ -белка. Эти эффекты реализуются на фоне избыточной активации глутаматных NMDA-рецепторов, что приводит к эксайтотоксической гибели нейронов [5]. В связи с этим в нейрофармакологии открыта проблема лекарственных препаратов, направленных на поддержание стрессоустойчивости организмов.

Одним из факторов, способствующих развитию дистресса, является недостаточность микронутриентов, и в частности лития. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об адаптогенных, нормотимических, нейротрофических и нейропротективных эффектах лития. В очень малых дозах (доли миллиграмма) литий способствует ускорению роста нейронов и повышению их устойчивости к окислительному стрессу и долговременной потенциации в гиппокампе. Показано, что применение лития у пациентов с биполярным расстройством стимулирует увеличение объема серого вещества головного мозга [6].

В отличие от синтетических транквилизаторов и седативных средств, непосредственно воздействующих на те или иные нейрорецепторы, соли лития восстанавливают нейropsychическую деятельность за счет мультимодального действия, что является более физиологичным путем противодействия стрессу. Избыточная активация адреналовых и кортизол-зависимых систем регулируется литием через ингибирование киназы гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), а также через инозитолфосфат- и кальций-зависимые сигнальные пути клеточного выживания [7]. Ионы лития модулируют активность рецепторов серотонина [8], повышают активность рецепторов ацетилхолина [9], регулируют экспрессию гена кортикотропин-рилизинг фактора (что влияет на метаболизм катехоламинов) [10]. Литий защищает нейроны мозжечка, коры больших полушарий мозга и гиппокампа от глутаматной эксайтотоксичности, что также важно для предотвращения дистресса [11].

Киназы гликогенсинтазы — наиболее важные таргетные белки лития в организме человека [12]. GSK-3 β регулирует синтез гликогена, синаптическую пластичность, апоптоз нейронов и циркадианный цикл организма. При активации адреналовых и кортизоловых сигналов при стрессе избыточная активность GSK-3 β ингибирует CREB, β -катенин и другие факторы транскрипции, способствующие выживанию нейронов. Наоборот, ингибирование GSK-3 β (в частности, посредством ионов лития) способствует выживанию нейронов [13].

В настоящей работе представлены результаты систематизации данных о взаимосвязи активности киназ GSK-3, лития, механизмов формирования хронического стресса и реакции на стресс. По запросам «lithium AND (Psychological stress OR distress)» и «GSK-3 AND (Psychological stress OR distress) NOT lithium» в базе данных PUBMED было найдено 335 публикаций. Далее, рассмотрены участие GSK-3 в молекулярных механизмах стресса, роль ионов лития в торможении эффектов стресса и перспективы адаптогенных применений аскорбата лития — низко-токсичной органической соли лития.

GSK-3 β и молекулярные механизмы стресса

GSK-3 киназы (т. е. белки, фосфорилирующие другие белки) фосфорилируют более 40 белков, среди которых β -катенин, аксины (модулируют взаимодействия β -катенина в каскаде Wnt), сигнальные белки MAP1B, MAP2, CREB, фактор ответа на гипоксию HIF1, τ -белок, субстрат рецептора инсулина (IRS1), основной белок миелина, фактор роста нервов (NGF), рецептор провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B (p65 и p105), сигнальный белок Notch. Воздействуя на пролиферацию, дифференцировку и выживание Т-клеток, α - и β -киназы GSK-3 также являются ключевыми регуляторами баланса биосинтеза про- и противовоспалительных цитокинов в центральной и периферической нервной системе [14].

В частности, передача сигналов через Т-клеточный каскад GSK-3 β —NF- κ B — неотъемлемая составляющая отклика организма на хронический стресс. На модели острого стресса, вызванного электрическим током у мышей, введение селективного ингибитора GSK-3 β (AR-A01) или селективного ингибитора NF- κ B (DDTC) уменьшало поведенческие изменения, вызванные острым стрессом [15]. Специфический ингибитор GSK-3 β AR-A014418 проявлял антистрессовые эффекты при имобилизационном стрессе у мышей, вызванном кратковременной (30 мин) или длительной (120 мин) имобилизацией [16].

NF- κ B является медиатором сигнального каскада GSK-3 β , так что снижение уровня фосфорилированной (т. е. инактивированной) формы GSK-3 β и повышение уровня фосфорилированного (т. е. активированного) фактора NF- κ B связаны с формированием острой поведенческой реакции на стресс [15]. Сама киназа GSK-3 β , в свою очередь, является важным сигнальным белком, который фосфорилирует киназу Akt (протеинкиназа B) так, что активность GSK-3 β значительно снижается под воздействием Akt [16]. Участие GSK-3 β в острой реакции на стресс связано, в частности, с изменением состояния фосфорилирования этого фермента. Соответственно, воздействие острого стресса может подавлять активность Akt, что, в свою очередь, может снижать фосфорилирование GSK-3 β , тем самым повышая ее активность (рис. 1). В эксперименте было показано, что, например, имобилизационный стресс подавляет активность Akt, активирует GSK-3 β и нарушает индукцию долговременной потенциации в гиппокампе [17].

GSK-3 β участвует в реализации стрессорных эффектов глюкокортикоидных гормонов стресса. Например, при экспериментальном пренатальном стрессе в лобной коре значительно повышается концентрация неактивной

формы GSK-3 (фосфо-Ser9-GSK-3 β), так что GSK-3 β — важная внутриклеточная мишень стрессорного действия глюкокортикоидов на нейроны лобной коры [18].

Гиперактивность GSK-3 β — важный фактор патогенеза депрессивных расстройств. Сверхэкспрессия GSK-3 β

в зубчатой извилине гиппокампа у мышей вызывала эффекты, подобные веществам-депрессантам, и обостряла хронический стресс. Введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина (флуоксетин) тормозило эти эффекты и апоптоз нейронов гиппокампа [19].

GSK-3 β влияет на ионные каналы, реализующие потенциал действия нейронов. Легкий, но непредсказуемый хронический стресс изменяет синаптическую пластичность посредством GSK-3 β -зависимой модуляции калиевых каналов Kv4.2. Записи активности каналов на поверхности средних шипиковых нейронов показали, что инактивация гена GSK-3 β в прилежащем ядре полосатого тела снижала депрессивно-подобное поведение и выраженность нарушений долговременной потенциации в гиппокампе [20].

Интересно отметить, что уровень экспрессии гена GSK-3 β в нейронах непосредственно коррелирует с поведенческими отклонениями при стрессе. Например, индивидуальные различия в поведении в тесте плавания у мышей позволяют прогнозировать уровень экспрессии GSK-3 β в нейронах. Результаты указали на активацию экспрессии GSK-3 β в головном мозге при усилении контекстуальной обусловленности неблагоприятных воспоминаний, что связано с предрасположенностью к депрессии [21].

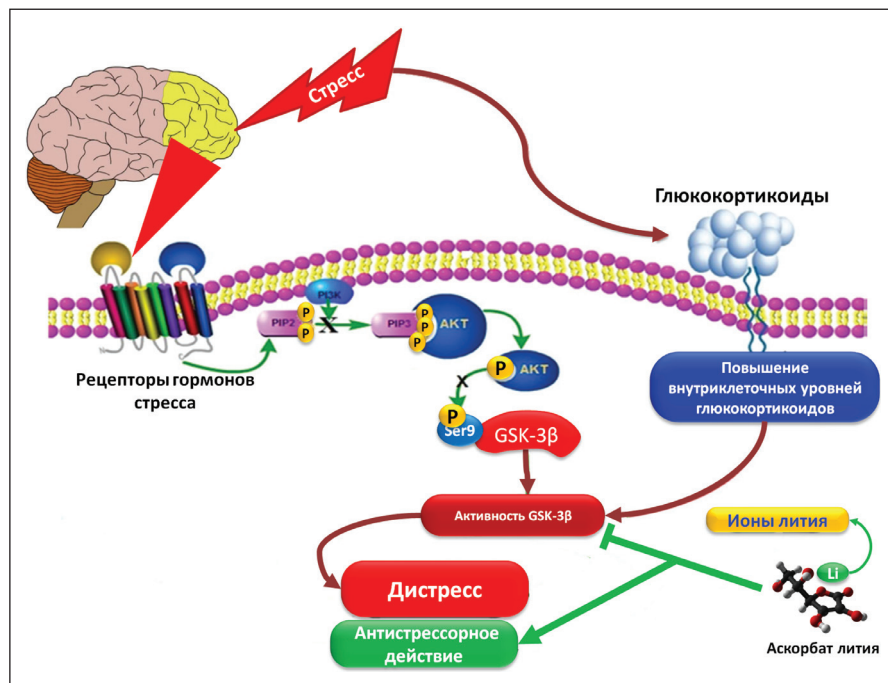


Рис. 1. Сигнальный каскад с участием GSK-3 β , активируемый при остром стрессе¹

Fig. 1. Signaling cascade involving GSK-3 β activated during acute stress

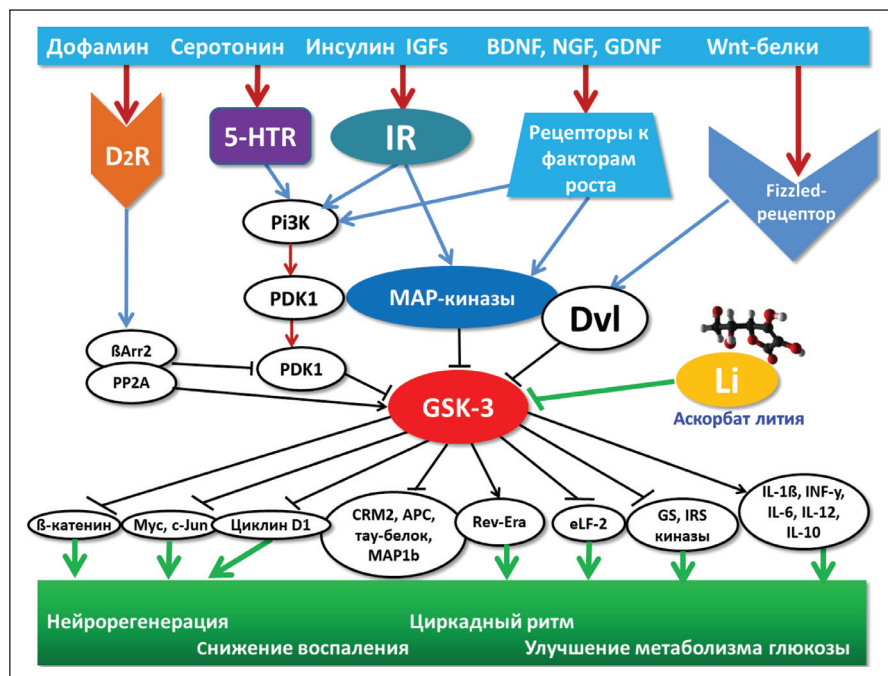


Рис. 2. Многонаправленность действия киназы гликогенсинтазы-3 β

Fig. 2. Multidirectional action of glycogen synthase-3 β kinase

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

Киназа GSK-3 β , нейротрофин BDNF, литий и противодействие стрессу

GSK-3 β участвует в реализации эффектов многих сигнальных молекул, вовлеченных в патогенез дистресса: дофамин, серотонин, нейротрофические факторы BDNF, NGF, GDNF и др. (рис. 2). В частности, доклинические исследования мозга крыс показали, что ингибирование GSK-3 β ионами лития индуцирует экспрессию нейротрофического мозгового фактора BDNF [22–24]. Заметим, что одним из эффектов клинического применения лития является повышение уровня BDNF в крови [25].

BDNF способствует росту нейронов человека посредством взаимодействий с сигнальным путем Wnt/ β -катенин, который необходим для роста аксонов. GSK-3 β , наоборот, является ингибитором каскада Wnt. При повышении экспрессии BDNF сигнальные факторы Wnt, Frizzled, Dsh и β -катенин активируются, а активность GSK-3 β снижается. Напротив, когда

передача BDNF-зависимых сигналов подавлялась с помощью микроРНК (против мРНК гена *BDNF*), рост нейронов снижался, компоненты пути Wnt/ β -катенин подавлялись, а GSK-3 β активировалась [26]. Ингибирование GSK-3 β литием способствует активации нейротрофического каскада Wnt, ускоряет дифференциацию нейрональных клеток-предшественников, стимулирует дифференциацию астроцитов и синтез миелина, поддерживает выживание нейронов, экспрессию нейротрофических факторов и др. [12].

Нейротрофический фактор BDNF играет важную роль в синаптической пластичности, нейрогенезе, выживании нейронов, повышая уровни белков, регулирующих биогенез митохондрий, контроль качества белков, устойчивость нейронов к окислительному, метаболическому, протеотоксическому и алкогольному стрессу. BDNF является нейротрофином, играющим значительную роль в развитии коры головного мозга, синаптической пластичности, выживании и дифференцировке нейронов и, соответственно, в обучении и в памяти [27]. Нейротрофин BDNF участвует в патофизиологии хронического посттравматического стрессового расстройства [28].

Внутриклеточная передача сигнала BDNF подавляется в условиях гиперпродукции стрессорных гормонов глюкокортикоидов, избыток которых нарушает синаптическую пластичность, снижая плотность шипиков, нейрогенез и длительную потенциацию — эффекты, связанные с регуляцией BDNF глюкокортикоидами. Избыточная активность GSK-3 β участвует в воздействии хронического стресса на развитие нервной системы у крыс. Пренатальный стресс оказывает широкое влияние на исходы плода, приводя к усилению экспрессии GSK-3 β , что ингибирует экспрессию белка «сверхзвуковой ёж» SHH, участвующего в раннем эмбриогенезе, Wnt/ β -катенина и нейротрофического фактора головного мозга BDNF [29].

Эмоциональный дистресс у мышей, вызванный воздействием ультразвука с изменяющейся частотой, связан с развитием нейровоспаления и нарушениями пластичности гиппокампа. Воздействие ультразвука изменяло экспрессию генов, связанных с метаболизмом серотонина, и усиливало поведенческую депрессию и/или агрессию. У мышей, подвергшихся стрессу, наблюдалось снижение плотности делящихся Ki67-позитивных и DCX-позитивных клеток в субгранулярной зоне гиппокампа и изменение экспрессии мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB. Также под воздействием стрессорного фактора у мышей наблюдались повышение уровней ИЛ1 β , ИЛ6 в гиппокампе и плазме крови, повышенная активность GSK-3 β [30] и функционально связанных с GSK-3 β белков FOXO3a

и PTEN на фоне снижения фосфорилированной (т. е. активированной) формы протеинкиназы Akt-фосфо-Ser473 (рис. 3).

Ингибируя передачу сигналов в каскадах Erk—Creb—BDNF, активность киназы GSK-3 β усугубляет симптомы депрессии у мышей с хроническим стрессом. Ингибирование GSK-3 β приводит к уменьшению депрессивных симптомов, проявляющихся в тесте открытого поля, тесте подвешивания за хвост и тесте принудительного плавания, улучшая передачу сигналов от рецептора BDNF [31]. В доклинических исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что литий, ингибируя GSK-3 β , увеличивает экспрессию BDNF и других нейротрофинов, участвующих в выживании и пластичности нейронов, в том числе фактора роста нервов [14].

Литий в торможении эффектов стресса

Фермент GSK-3 β (ген *GSK-3 β*) непосредственно ингибируется ионами лития, что является одним из основных механизмов осуществления фармакологических эффектов солей лития. Ионы лития ингибируют GSK-3 β посредством конкурентного вытеснения иона Mg²⁺ [32], причем данный эффект характерен только для ионов Li⁺ и не наблюдается для ионов других щелочных металлов (Na⁺, K⁺, Cs⁺, Rb⁺). Многие физико-химические свойства иона Li⁺ гораздо ближе к свойствам иона Mg²⁺ (группа IIA периодической системы элементов Д.И. Менделеева), чем к свойствам ионов

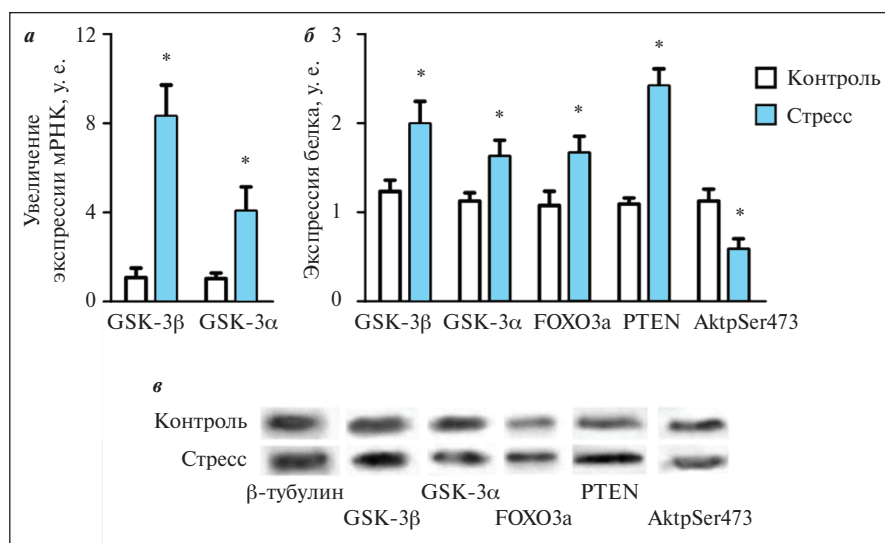


Рис. 3. Ультразвуковой стресс увеличивает активность связанных с GSK-3 β механизмов в гиппокампе. а — стрессированные животные, по сравнению с контрольной группой, характеризовались более высокими концентрациями изоформ GSK-3 в гиппокампе (* $p < 0,05$ по сравнению с контролем, критерий Манна—Уитни); б, в — у подвергнутых стрессу мышей значительно повышена экспрессия белков GSK-3 β , GSK-3 α , FOXO3a и PTEN, а экспрессия Akt-фосфо-Ser473 значимо снижена (* $p < 0,05$ по сравнению с контролем) [30]

Fig. 3. Ultrasound stress increases the activity of GSK-3 β -related mechanisms in the hippocampus. а — stressed animals, compared with the control group, were characterized by higher concentrations of GSK-3 isoforms in the hippocampus (* $p < 0.05$ compared with the control, Mann-Whitney test); б, в — in stressed mice, the expression of GSK-3 β , GSK-3 α , FOXO3a, and PTEN proteins is significantly increased, while the expression of Akt-phospho-Ser473 is significantly reduced (* $p < 0.05$ compared with control) [30]

щелочных металлов (группа IA). В частности, ионы Li^+ и Mg^{2+} являются неполяризующимися «твердыми» катионами с высокой плотностью заряда и с сильным сродством к кислород-содержащим лигандам. Оба иона характеризуются

близкими ионными радиусами: $r_i(\text{Li}^+)=0,59\text{\AA}$, и $r_i(\text{Mg}^{2+})=0,57\text{\AA}$ для координационного числа 4, $r_i(\text{Li}^+)=0,76\text{\AA}$ и $r_i(\text{Mg}^{2+})=0,72\text{\AA}$ для координационного числа 6 [32].

В работе Т. Dudev и С. Lim [33] был проведен систематический анализ координационной химии ионов Li^+ и Mg^{2+} в активном центре GSK-3 β с помощью вычисления энергии вытеснения иона Mg^{2+} ионом Li^+ . Результаты анализа показали, что конкуренция между ионами Mg^{2+} и Li^+ зависит от суммарного заряда комплекса «белок — катион», числа катионов металлов и наличия определенной конфигурации отрицательно заряженных групп в активном центре. Уникальные конфигурации активных центров GSK-3 β и IMPA1 гарантируют, что ион Li^+ будет ингибировать именно эти ферменты, но не многие другие Mg^{2+} -зависимые ферменты (рис. 4).

Результаты моделирования энергетики активного центра GSK-3 β показали, что в случае, когда активный центр GSK-3 β связывает два иона Mg^{2+} , замена одного из ионов Mg^{2+} ионом Li^+ становится энергетически выгодной (т. е. $\Delta G < 0$, $\Delta G = -20,6 \dots -4,8$ ккал/моль) [33]. Помимо прямого «структурного» ингибирования GSK-3 β , ионы лития могут ингибировать GSK-3 β косвенно, за счет увеличения фосфорилирования аминокислоты Ser9 в GSK-3 β посредством протеинкиназы В (PKB), которая, тем самым, инактивирует GSK-3 β [34].

Принимая во внимание описанные выше патофизиологические роли GSK-3 β в формировании дистресса, можно сказать, что литий напрямую воздействует на патофизиологию стресса. В частности, литий-индуцированная модуляция префронтального норадренергического обмена стабилизировала поведение крыс в условиях хронического стресса [35]. Литий влияет на норадренергические сигналы в префронтальной коре у крыс, подвергающихся хроническому стрессу. Применение лития у крыс с хроническим стрессом снижало повышенные уровни белков NET (мембранный транспортер норадреналина) и VMAT2 (критическая роль в поддержании уровней катехоламинов в центральной нервной системе), а также активность фермента монооксидазы МАО до уровней, обнаруженных у крыс, не подвергавшихся стрессу. Кроме того, литий снижал концентрацию норадреналина (на 24%) и сокращал период неподвижности у животных, подвергшихся иммобилизационному стрессу [35].

Ионы лития воздействуют на гомеостаз дофамина, активность рецепторов серотонина, повышают уровни рецепторов ГАМК, ослабляют активность сигнальных каскадов, активируемых посредством NMDA-рецепторов, тормозят формирование зависимости от каннабиноидов посредством модуляции сигнальных путей цАМФ, ERK1/2 и GSK-3 β [36]. Литий способен блокировать проведение сигнала от D2-дофаминовых рецепторов через ингибирование формирования белкового комплекса Akt/ β -arrestin-2/PP2A, необходимого для активации GSK-3 β [37].

В эксперименте показана эффективность применения солей лития на различных моделях стресса. Литий ослаблял дистресс у мышей, вызванный блокадой опиоидных рецепторов (налтрексон) и оцениваемый посредством тестов на принудительное плавание, подвешивания за хвост и на открытом поле [38]. Показана эффективность лития при хроническом легком стрессе у крыс, усугубленном нейровоспалением (инъекция бактериальных липополисахаридов): литий препят-

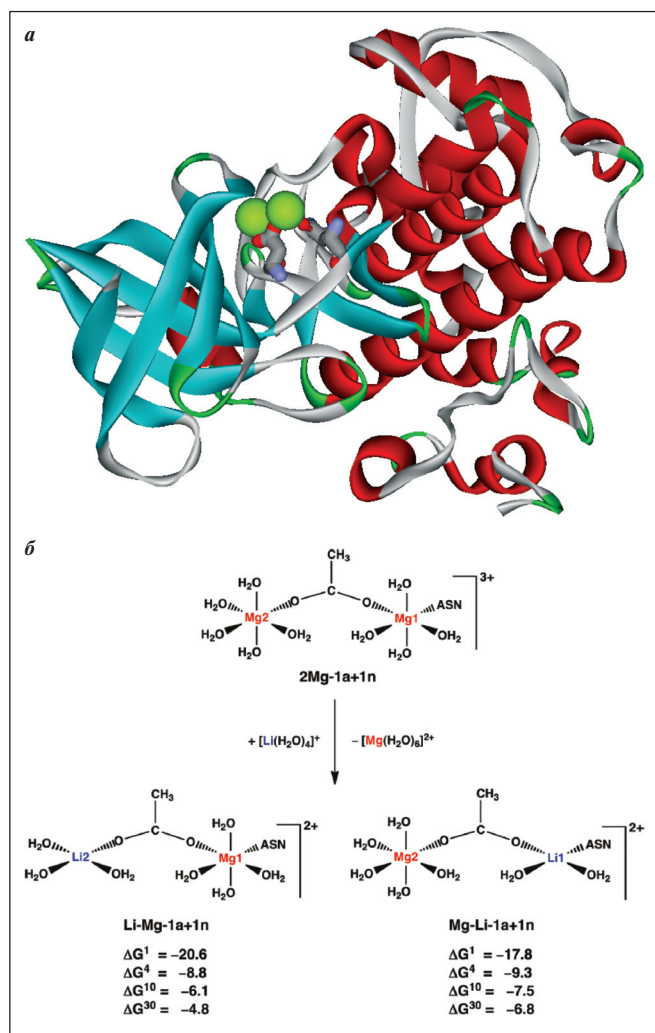


Рис. 4. Структура GSK-3 β и литий. а — два иона Mg^{2+} в активном центре, связанные аминокислотными остатками ASP200 и ASN186. Ион Li^+ замещает один из ионов Mg^{2+} . Активный центр фермента GSK-3 β включает Mg^{2+} -связывающий сайт, образованный аспаратом D200 и аспарагином ASN186 (PDB 1j1c); аспарат ASP200 может дополнительно связывать второй ион Mg^{2+} (PDB 1pyx); б — свободные энергии ΔGx (ккал/моль) для замены Mg^{2+} в активном центре GSK-3 β при различных значениях диэлектрической проницаемости ($x=1, 4, 10, 30$), модель с двумя ионами Mg^{2+} в активном центре GSK-3 β [33]

Fig. 4. Structure of GSK-3 β and lithium. а — two Mg^{2+} ions in the active site linked by amino acid residues ASP200 and ASN186. The Li^+ ion replaces one of the Mg^{2+} ions. The active site of the GSK-3 β enzyme includes a Mg^{2+} -binding site formed by aspartate D200 and asparagine ASN186 (PDB 1j1c); aspartate ASP200 can additionally bind a second Mg^{2+} ion (PDB 1pyx); б — free energies ΔGx (kcal/mol) for replacing Mg^{2+} in the GSK-3 β active center at different values of dielectric permittivity ($x=1, 4, 10, 30$), model with two Mg^{2+} ions in the GSK-3 β active center [33]

ствовал развитию нейровоспаления и таупатии (нейродегенеративное заболевание, связанное с патологическим слипанием τ -белка в нейрофибриллярные клубки в тканях мозга) и поддерживал выживание нейронов и сохранение когнитивных функций [39].

У мышей линии C57Bl/6N с *хроническим психосоциальным стрессом* литий нормализовал экспрессию белков протеасомы, окислительного фосфорилирования и антиоксидантной защиты [40]. Литий (10 мг/кг) ослаблял проконвульсивный и провоспалительный эффект 4-недельного *стресса социальной изоляции* у мышей за счет вовлечения нитритергической системы [41]. Совместное введение лития (3 мг/кг) с ингибиторами синтазы оксида азота тормозило влияние стресса на усиление судорог [42].

Литий блокировал депрессивное поведение, вызванное стрессом (принудительное плавание), у крыс, регулируя выживаемость нейронов гиппокампа через снижение активности GSK-3 β . Стресс приводил к увеличению секреции кортикостерона и индуцировал депрессивно-подобные симптомы. Острая реакция на стресс сопровождалась снижением деления и дифференцировки клеток гиппокампа и увеличением скорости их апоптоза. Применение соли лития или специфического ингибитора GSK-3 β (AR-A014418) предотвращало вызванные стрессом повышение экспрессии GSK-3 β и снижение экспрессии синапсина-1 и белка BAG-1 в гиппокампе [43]. Литий также ослаблял вызванное стрессом нарушение долговременной потенциации гиппокамп-зависимой памяти [44].

Важным компонентом антистрессового действия лития являются его *антиоксидантный и цитопротекторный эффекты*. Литий поддерживает систему антиоксидантной защиты гиппокампа у крыс в условиях хронического стресса. Применение солей лития у животных в условиях стресса повышало активность ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, каталазы, гемооксигеназы [20], снижало концентрацию малонового диальдегида, увеличивало экспрессию тирозингидроксилазы. Литий также способствовал снижению активности фермента моноаминоксидазы В и увеличению гиппокампальной концентрации дофамина до уровня нестрессированных животных [45]. Одним из ключевых механизмов антиоксидантного эффекта лития является стимуляция экспрессии транскрипционного фактора Nrf2, запускающий транскрипцию ряда генов, содержащих ДНК последовательности «ARE» (англ. Antioxidant Response Element, элемент антиоксидантного ответа) для предотвращения гиперактивации окислительных процессов [28].

Цитопротекторный эффект солей лития был обнаружен не только для нервной ткани, но и для клеток сердца, почек и печени [14]. Соли лития способны усиливать аутофагию при многих нейродегенеративных заболеваниях путем удаления токсичных белковых агрегатов и улучшения состояния митохондрий, также способствуя нейрогенезу гиппокампа. Терапевтические концентрации лития значительно снижают уровни нерастворимого τ -белка и блокируют продукцию β -амилоидных пептидов при болезни Альцгеймера за счет ингибирования GSK-3 β [46].

Литий влияет на циркадианные ритмы за счет прямого вмешательства в функцию «генных часов» в основном ритмообразующем центре головного мозга — супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Литий нормализовал циркадные

паттерны базовой эмоциональной реактивности у мышей в условиях стресса [47]. Эти эффекты, вероятно, связаны с ингибированием GSK-3 β (которая вызывает дизрегуляцию биоритмов), а также с возможным влиянием лития на выработку эпифизарного гормона мелатонина (который характеризуется ритмостабилизирующими свойствами) [48, 49].

Литий может усиливать действие анальгетиков. Например, добавление лития к кетамину усиливает передачу сигналов от рецептора инсулина и антидепрессантное действие кетамина в модели фармакорезистентной депрессии у крыс. Животным вводили адренокортикотропный гормон (100 мкг/сут внутривенно, 14 дней), а затем лечили в течение 2 дней кетамин (10 мг/кг), литием (37 мг/кг), кетамин + литием или плацебо (изотонический раствор натрия хлорида). Согласно результатам тестов «открытое поле» и «принудительное плавание», крысы, получавшие кетамин + литий, продемонстрировали более устойчивый антидепрессивный ответ (значимое сокращение времени неподвижности и латентного периода неподвижности; $p < 0,05$). Прием лития также соответствовал более высокой экспрессии гена *mTOR* в плазме крови ($p < 0,01$) [50].

Клинико-эпидемиологические исследования показали, что *сниженные уровни лития в водопроводной воде ассоциированы с психотическими переживаниями и дистрессом у подростков*. Информация о психотических переживаниях, дистрессе, депрессивных симптомах была собрана у подростков, обучающихся в государственных средних школах Японии ($n = 3040$). Уровни лития в водопроводной воде были обратно пропорциональны частоте встречаемости психотических переживаний в подростковом возрасте ($p = 0,021$) [51].

Для препаратов лития наименее характерен синдром отмены, обычно наблюдаемый после прекращения приема психотропных препаратов. Среди исследованных препаратов (бензодиазепины, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, кетамин, антипсихотики) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и антипсихотические препараты также постоянно ассоциировались со стойкими постабстинентными расстройствами. При прекращении приема препаратов лития дистресс практически отсутствовал [52].

О перспективах «антистрессорного» применения аскорбата лития

Аскорбат лития — фармацевтическая форма лития, весьма перспективная с точки зрения адаптогенного применения.

Во-первых, это одна из наименее токсичных солей лития: для белых крыс линии Вистар ЛД₅₀ аскорбата лития составила 6334 мг/кг, ЛД₁₀₀ — 8000 мг/кг. Таким образом, по таблице распределения лекарственных средств аскорбат лития относится к 5-му классу «практически нетоксичных» (ЛД₅₀ ≥ 5000 мг/кг). В сравнении, например, с повсеместно используемым карбонатом лития (ЛД₅₀ — 531 мг/кг) аскорбат лития в 12 раз менее токсичен [53].

Во-вторых, хемореактомное моделирование эффектов аскорбата лития в сравнении с другими органическими солями лития показало, что аскорбат-аниону, по сравнению с контрольными молекулами (никотинатом, оксидутира-

том, коменатом), свойственно большее сродство к дофаминовым, серотониновым, бензодиазепиновым, адренергическим рецепторам. Более высокое сродство к рецепторам указывает на возможность модуляции активности этих рецепторов аскорбатом лития и на более интенсивный транспорт аскорбата лития внутрь нейронов [54].

В-третьих, аскорбат-анион характеризуется самостоятельным действием, дополняющим эффекты ионов лития. Аскорбат-анион может проявлять анксиолитический, умеренный антикоагуляционный, антигиперлипидемический и антигипергликемический эффекты [54]. Показано защитное действие аскорбиновой кислоты на поведение мышей, подвергшихся стрессу. Острый иммобилизационный стресс вызывал депрессивно-подобное поведение в тесте вынужденного плавания. Пероральное введение аскорбиновой кислоты (1 мг/кг) или флуоксетина (10 мг/кг) за 1 ч до воздействия стрессора предотвращало увеличение времени неподвижности в тесте принудительного плавания, вызванное стрессом. Кроме того, аскорбиновая кислота снижала перекисное окисление липидов до контрольных уровней, восстанавливая активность супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы и глутатионпероксидазы в коре головного мозга и в гиппокампе [55].

В-четвертых, исследование *in vitro* показало, что в диапазоне концентраций 0,1–1,0 мМ аскорбат лития проявлял нейроцитопротекторный эффект на фоне цитотоксического действия глутамата. В экспериментах *in vivo* у крыс препарат способствовал сохранению пула эозинофилов и сни-

жению уровня адреналина и норадреналина в крови, улучшал показатели адаптации животных в тесте подвешивания и в модели транспортного стресса. Аскорбат лития также был эффективен для защиты миелиновых оболочек и дифференциации олигодендроцитов нервной системы на фоне алкогольного и окислительного (глутаматного) стресса [5].

Заключение

Адаптогенные и противострессорные свойства лития проявляются через несколько взаимодополняющих механизмов, ведущих к повышению жизнеспособности/функции нейронов, усилению нейрогенеза, поддержанию нарушенного при стрессе гомеостаза. Результаты экспериментальных и клинических исследований солей лития указывают на перспективность их применения для повышения стрессоустойчивости. Ионы лития являются естественным ингибитором избыточной активности обеих изоформ GSK-3, что способствует не только нормотимическим и антидепрессантным, но и противострессорным эффектам лития. Прием аскорбата лития – безопасный и эффективный способ восполнения недостаточной обеспеченности литием, часто сопровождающей дистресс. Отметим, что антистрессорные эффекты лития могут быть важны для предотвращения алкогольной зависимости, механизмы формирования которой включают нарушения функционирования дофаминергической и других медиаторных систем головного мозга, гуморальных и нейротрофических факторов, на которые и действует литий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селье Г. Стресс без дистресса. Москва: Прогресс; 1979. 123 с. [Selye G. *Stress bez distressa* [Stress without distress]. Moscow: Progress; 1979. 123 p. (In Russ.)]
2. Selye H. What is stress? *Metabolism*. 1956 Sep;5(5):525–30.
3. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Feb;1186:190–222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x
4. Lucini D, Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. *Eur J Intern Med*. 2012 Jun;23(4):295–301. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.016. Epub 2011 Dec 22.
5. Пронин АВ, Громова ОА, Сардарян ИС и др. Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):86–91. doi: 10.17116/jnevro201611612186-9 [Pronin AV, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. Adaptogenic and neuroprotective effects of lithium ascorbate. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(12):86–91. doi: 10.17116/jnevro201611612186-9 (In Russ.)].
6. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jul;35(8):1743–50. doi: 10.1038/npp.2010.41. Epub 2010 Mar 31.
7. Liang MH, Chuang DM. Regulation and function of glycogen synthase kinase-3 isoforms in neuronal survival. *J Biol Chem*. 2007 Feb 9;282(6):3904–17. doi: 10.1074/jbc.M605178200. Epub 2006 Dec 5.
8. Castro L, Athanazio R, Barbeta M, et al. Central 5-HT_{2B/2C} and 5-HT₃ receptor stimulation decreases salt intake in sodium-depleted rats. *Brain Res*. 2003 Aug 15;981(1–2):151–9. doi: 10.1016/s0006-8993(03)03015-4
9. Hillert MH, Imran I, Zimmermann M, et al. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Neurochem*. 2014 Oct;131(1):42–52. doi: 10.1111/jnc.12787. Epub 2014 Jun 23.
10. Gilmor ML, Skelton KH, Nemeroff CB, Owens MJ. The effects of chronic treatment with the mood stabilizers valproic acid and lithium on corticotropin-releasing factor neuronal systems. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 May;305(2):434–9. doi: 10.1124/jpet.102.045419. Epub 2003 Jan 24.
11. Громова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС и др. Аскорбат лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях *in vitro* и *in vivo*. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(3):13–20. [Gromova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Lithium ascorbate improves stress adaptation in *in vitro* and *in vivo* models. *Farmakokinetika i Farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(3):13–20 (In Russ.)].
12. Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА, Волков АЮ. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):78–83. [Torshin IYu, Gromova OA, Mayorova LA, Volkov AYU. Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):78–83. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-78-83 (In Russ.)].
13. Chuang DM, Wang Z, Chiu CT. GSK-3 as a Target for Lithium-Induced Neuroprotection Against Excitotoxicity in Neuronal Cultures and Animal Models of Ischemic Stroke. *Front Mol Neurosci*. 2011 Aug 9;4:15. doi: 10.3389/fnmol.2011.00015
14. Motoi Y, Shimada K, Ishiguro K, Hattori N. Lithium and autophagy. *ACS Chem Neurosci*. 2014 Jun 18;5(6):434–42. doi: 10.1021/cn500056q

15. Bali A, Jaggi AS. Investigations on GSK-3 β /NF- κ B signaling in stress and stress adaptive behavior in electric foot shock subjected mice. *Behav Brain Res*. 2016 Apr 1;302:1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.014. Epub 2016 Jan 8.
16. Bali A, Jaggi AS. Anti-stress effects of a GSK-3 β inhibitor, AR-A014418, in immobilization stress of variable duration in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017 Jul 26;28(4):315-25. doi: 10.1515/jbcpp-2016-0157
17. Jin Y, Kanno T, Nishizaki T. Acute restraint stress impairs induction of long-term potentiation by activating GSK-3 β . *Neurochem Res*. 2015 Jan;40(1):36-40. doi: 10.1007/s11064-014-1462-4. Epub 2014 Oct 30.
18. Szymanska M, Suska A, Budziszewska B, et al. Prenatal stress decreases glycogen synthase kinase-3 phosphorylation in the rat frontal cortex. *Pharmacol Rep*. 2009 Jul-Aug;61(4):612-20. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70113-6
19. Zhang K, Song X, Xu Y, et al. Continuous GSK-3 β overexpression in the hippocampal dentate gyrus induces prodepressant-like effects and increases sensitivity to chronic mild stress in mice. *J Affect Disord*. 2013 Mar 20;146(1):45-52. doi: 10.1016/j.jad.2012.08.033. Epub 2012 Sep 28.
20. Aceto G, Colussi C, Leone L, et al. Chronic mild stress alters synaptic plasticity in the nucleus accumbens through GSK-3 β -dependent modulation of Kv4.2 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 7;117(14):8143-53. doi: 10.1073/pnas.1917423117. Epub 2020 Mar 24.
21. Strekalova T, Markova N, Shevtsova E, et al. Individual Differences in Behavioural Despair Predict Brain GSK-3 β Expression in Mice: The Power of a Modified Swim Test. *Neural Plast*. 2016;2016:5098591. doi: 10.1155/2016/5098591. Epub 2016 Jul 5.
22. Шазо Г, Гоголева ИВ, Громова ОА, Уллибиев НМ. Нейробиология лития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(S22):49-55. [Shazo G, Gogoleva IV, Gromova OA, Ullibiev NM. Neurobiology of lithium. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(S22):49-55 (In Russ.)].
23. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, et al. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology*. 2002 Dec;43(7):1173-9. doi: 10.1016/s0028-3908(02)00217-4
24. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, et al. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem*. 2002 Feb;80(4):589-97. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00728.x
25. Пепеляев ЕГ, Семенов ВА, Торшин ИЮ, Громова ОА. Эффекты аскорбата лития у пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2018;(4):42-9. doi: 10.24411/2587-7836-2018-10029
26. [Pepelyaev EA, Semenov VA, Torshin IYu, Gromova OA. Effects of lithium ascorbate in middle-aged patients with stenosing atherosclerosis of brachiocephalic arteries. *Farmakokinetika i Farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;(4):42-9 (In Russ.)].
27. Yang JW, Ru J, Ma W, et al. BDNF promotes the growth of human neurons through crosstalk with the Wnt/ β -catenin signaling pathway via GSK-3 β . *Neuropeptides*. 2015 Dec;54:35-46. doi: 10.1016/j.npep.2015.08.005
28. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS *in vivo*: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 9:82-96.
29. Khan A, Jamwal S, Bijem KRV, et al. Neuroprotective effect of hemoxygenase-1/glycogen synthase kinase-3 β modulators in 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats. *Neuroscience*. 2015 Feb 26;287:66-77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.018. Epub 2014 Dec 20.
30. Fatima M, Srivastav S, Ahmad MH, Mondal AC. Effects of chronic unpredictable mild stress induced prenatal stress on neurodevelopment of neonates: Role of GSK-3 β . *Sci Rep*. 2019 Feb 4;9(1):1305. doi: 10.1038/s41598-018-38085-2
31. Pavlov D, Bettendorff L, Gorlova A, et al. Neuroinflammation and aberrant hippocampal plasticity in a mouse model of emotional stress evoked by exposure to ultrasound of alternating frequencies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 2;90:104-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.11.014. Epub 2018 Nov 22.
32. Peng H, Wang HB, Wang L, et al. GSK-3 β aggravates the depression symptoms in chronic stress mouse model. *J Integr Neurosci*. 2018;17(2):169-75. doi: 10.31083/JIN-170050
33. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan 26;280(3):720-5. doi: 10.1006/bbrc.2000.4169
34. Dudev T, Lim C. Competition between Li⁺ and Mg²⁺ in metalloproteins. Implications for lithium therapy. *J Am Chem Soc*. 2011 Jun 22;133(24):9506-15. doi: 10.1021/ja201985s. Epub 2011 May 31.
35. Fan M, Song C, Wang T, et al. Protective effects of lithium chloride treatment on repeated cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Neurol Sci*. 2015 Feb;36(2):315-21. doi: 10.1007/s10072-014-1943-x
36. Gavrilovic L, Popovic N, Stojiljkovic V, et al. Effects of mood stabilizer lithium on noradrenergic turnover in the prefrontal cortex of chronically stressed rats. *Neuro Endocrinol Lett*. 2021 Jul;42(3):171-6.
37. Chang CM, Wu CS, Huang YW, et al. Utilization of Psychopharmacological Treatment Among Patients With Newly Diagnosed Bipolar Disorder From 2001 to 2010. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Feb;36(1):32-44. doi: 10.1097/JCP.0000000000000440
38. Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1064-75.
39. Khaloo P, Sadeghi B, Ostadhadhi S, et al. Lithium attenuated the behavioral despair induced by acute neurogenic stress through blockade of opioid receptors in mice. *Biomed Pharmacother*. 2016 Oct;83:1006-15. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.015. Epub 2016 Aug 12.
40. Ebeid MA, Habib MZ, Mohamed AM, et al. Cognitive effects of the GSK-3 inhibitor "lithium" in LPS/chronic mild stress rat model of depression: Hippocampal and cortical neuroinflammation and tauopathy. *Neurotoxicology*. 2021 Mar;83:77-88. doi: 10.1016/j.neuro.2020.12.016. Epub 2021 Jan 6.
41. Brzozka MM, Havemann-Reinecke U, Wichert SP, et al. Molecular Signatures of Psychosocial Stress and Cognition Are Modulated by Chronic Lithium Treatment. *Schizophr Bull*. 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S22-33. doi: 10.1093/schbul/sbv194. Epub 2015 Dec 28.
42. Haj-Mirzaian A, Amiri S, Kordjazy N, et al. Lithium attenuated the depressant and anxiogenic effect of juvenile social stress through mitigating the negative impact of interleukin-1 β and nitric oxide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Neuroscience*. 2016 Feb 19;315:271-85. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.024. Epub 2015 Dec 18.
43. Amiri S, Haj-Mirzaian A, Amini-Khoei H, et al. Lithium attenuates the proconvulsant effect of adolescent social isolation stress via involvement of the nitrergic system. *Epilepsy Behav*. 2016 Aug;61:6-13. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.035. Epub 2016 May 24.
44. Silva R, Mesquita AR, Bessa J, et al. Lithium blocks stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal cell fate: the role of glycogen-synthase-kinase-3 β . *Neuroscience*. 2008 Mar 27;152(3):656-69. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.12.026. Epub 2007 Dec 23.
45. Lim KY, Yang JJ, Lee DS, et al. Lithium attenuates stress-induced impairment of long-term potentiation induction. *Neuroreport*. 2005 Sep 28;16(14):1605-8. doi: 10.1097/01.wnr.0000179078.54906.52
46. Popovic N, Stojiljkovic V, Pejic S, et al. Modulation of Hippocampal Antioxidant Defense System in Chronically Stressed Rats by Lithium. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Feb 17;2019:8745376. doi: 10.1155/2019/8745376. eCollection 2019.

46. Ishii N, Terao T, Hirakawa H. The Present State of Lithium for the Prevention of Dementia Related to Alzheimer's Dementia in Clinical and Epidemiological Studies: A Critical Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 22;18(15):7756. doi: 10.3390/ijerph18157756
47. Poirel C, Larouche B. Circadian patterns of basic emotional reactivity and stress related events revisited in mice treated with lithium: behavioral rhythmometric analyses. *Chronobiologia*. 1989 Jul-Sep;16(3):229-39.
48. Арушунян ЭБ. Уникальный мелатонин. Ставрополь; 2007. 360 с.
[Arushunyan EB. *Unikal'nyy melatonin* [Unique melatonin]. Stavropol; 2007. 360 p. (In Russ.)].
49. Арушунян ЭБ. Хронофармакология препаратов лития. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(2):240-3.
[Arushunyan EB. Chronopharmacology of lithium preparations. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* = *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;12(2):240-3 (In Russ.)].
50. Price JB, Yates CG, Morath BA, et al. Lithium augmentation of ketamine increases insulin signaling and antidepressant-like active stress coping in a rodent model of treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2021 Nov 25;11(1):598. doi: 10.1038/s41398-021-01716-w
51. Shimodera S, Koike S, Ando S, et al. Lithium levels in tap water and psychotic experiences in a general population of adolescents. *Schizophr Res*. 2018 Nov;201:294-8. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.019. Epub 2018 Jun 9.
52. Cosci F, Chouinard G. Acute and Persistent Withdrawal Syndromes Following Discontinuation of Psychotropic Medications. *Psychother Psychosom*. 2020;89(5):283-306. doi: 10.1159/000506868. Epub 2020 Apr 7.
53. Остренко КС. Физиологическое обоснование, разработка и апробация новых литий содержащих адаптогенов для повышения неспецифической резистентности и продуктивности животных: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Дубровицы; 2019.
[Ostrenko KS. *Fiziologicheskoye obosnovaniye, razrabotka i aprobatsiya novykh litiy soderzhashchikh adaptogenov dlya povysheniya nespeitsificheskoy rezistentnosti i produktivnosti* zhivotnykh: Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. Dubrovitsy; 2019 (In Russ.)].
54. Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Громова ОА и др. Хемореактивное моделирование эффектов аскорбата, никотината, оксibuтирата, комената и карбоната лития. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(3):47-57.
[Torshin IYu, Sardaryan IS, Gromova OA, et al. Chemoreactome modeling the effects of anions of lithium salts ascorbate, nicotinate, hydroxybutyrate komekata and lithium carbonate. *Farmakokinetika i Farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(3):47-57 (In Russ.)].
55. Moretti M, Budni J, Dos Santos DB, et al. Protective effects of ascorbic acid on behavior and oxidative status of restraint-stressed mice. *J Mol Neurosci*. 2013 Jan;49(1):68-79. doi: 10.1007/s12031-012-9892-4. Epub 2012 Oct 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.07.2022/15.09.2022/17.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья написана в рамках исследований по государственному заданию «Математические методы анализа данных и прогнозирования» № 0063-2019-0003. 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 article was prepared as part of research within the government task "Mathematical methods of data analysis and forecasting" No. 0063-2019-0003. 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.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Лиманова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>

Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита

Краснов В.С.¹, Прахова Л.Н.², Тотолян Н.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук, Санкт-Петербург

¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

Необратимый неврологический дефицит и инвалидизация при заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) формируются в результате обострений, которые нередко носят жизнеугрожающий характер. Своевременная диагностика и лечение обострений являются ключевой задачей ведения этой категории пациентов. Единый структурированный подход к диагностике и лечению обострений ЗСОНМ не разработан. Целью настоящей публикации является анализ данных научной литературы по этой проблеме для оптимизации диагностики и терапии обострений ЗСОНМ в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: заболевание спектра оптиконевромиелита; обострение; лечение.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Прахова ЛН, Тотолян НА. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76

Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations

Krasnov V.S.¹, Prakhova L.N.², Totolyan N.A.¹

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg

¹6-8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia; ²9, Academician Pavlov St., St. Petersburg 197376, Russia

Irreversible neurological deficit and disability in neuromyelitis optica spectrum disorders (NOSD) are formed as a result of exacerbations, which are often life-threatening. Timely diagnosis and treatment of exacerbations is a key task in the management of this category of patients. A unified structured approach to the diagnosis and treatment of NOSD exacerbations has not been developed. The purpose of this article is to analyze the scientific literature data on this issue in order to optimize the diagnostics and treatment of NOSD exacerbations in everyday clinical practice.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; exacerbation; treatment.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Prakhova LN, Totolyan NA. Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76

Заболевание спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — практически всегда тяжело инвалидизирующее аутоиммунное заболевание, для которого характерны обострения и преимущественное поражение зрительных нервов, спинного мозга и ствола головного мозга [1]. Инвалидизация при ЗСОНМ формируется в результате повторных атак, которые могут быть и жизнеугрожающими [2]. Неврологический дефицит уже после первой атаки ЗСОНМ составляет в среднем до 25% от общего уровня инвалидизации в результате заболевания [3]. В среднем каждое обострение ЗСОНМ приводит к увеличению балла по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на 1,0 [4, 5]. Ретроспективный анализ исходов

871 обострения у 185 пациентов с ЗСОНМ выявил, что только в 21,6% случаев восстановление после обострения было полным, а в 6% атак не отмечалось никакой пользы от проводимого лечения [6]. В другом исследовании с анализом данных 106 пациентов в среднем через 75 мес наблюдения 18% больных имели стойкое билатеральное снижение остроты зрения, 34% — двигательные нарушения, 23% нуждались в кресле-коляске, в 9% случаев был зарегистрирован летальный исход [7]. В настоящее время проведены и опубликованы результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований, по результатам которых в 2019–2020 гг. зарегистрированы и одобрены препараты, предупреждающие развитие обострений ЗСОНМ: экулизу-

маб [8], сатрализумаб [9, 10], инебилизумаб [11]. В России имеют регистрацию экулизумаб (Элизария®)¹ и сатрализумаб (Энспринг®)². Для предотвращения атак при ЗСОНМ широко используются лекарственные средства, назначаемые вне инструкции по медицинскому применению (off-label), такие как ритуксимаб [12, 13], азатиоприн [14, 15], микофенолата мофетил [16]. Вопрос своевременной и эффективной терапии именно в период обострения является одним из наиболее актуальных в настоящее время [2, 17]. Подчеркивается, что в условиях наличия нескольких зарегистрированных высокоэффективных лекарственных средств для предупреждения обострений будущие клинические исследования должны определить максимально эффективную терапию в период развития обострения для его купирования и предотвращения остаточного неврологического дефицита [18]. Для своевременной диагностики и лечения обострения важными являются знание факторов риска их развития и прогнозирование исходов [2]. Для лечения атак ЗСОНМ, как и при рассеянном склерозе, используется в основном пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах и плазмообмен. Однако, в отличие от рассеянного склероза, в связи с инвалидизирующим и жизнеугрожающим характером обострений при ЗСОНМ начало терапии должно быть безотлагательным и имеет ряд особенностей [19]. Возможные терапевтические подходы по лечению ЗСОНМ представлены в рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2010 г. [20], международных рабочих групп [21, 22], но во всех этих рекомендациях основное внимание уделяется препаратам для предупреждения обострений. Таким образом, в настоящее время у практикующих врачей возникает ряд вопросов по лечению обострений ЗСОНМ, особенно тяжелых. Целью настоящей работы является анализ данных научной литературы по этой проблеме для оптимизации диагностики и терапии обострений ЗСОНМ в повседневной клинической практике.

Определение обострения

Под обострением ЗСОНМ понимают появление новых симптомов или усиление имевшихся ранее, продолжающееся не менее 24 ч и развивающееся более чем через 30 дней после последнего обострения. Симптомы не должны иметь других объясняющих их причин (например, лихорадка или активная инфекция) и должны быть подтверждены объективно по результатам неврологического осмотра [2, 17, 23]. Появлению новых симптомов или усилению имевшихся ранее должны предшествовать как минимум 30 дней стабилизации состояния [8–10], однако определения и критерии, позволяющие оценивать стабилизацию при ЗСОНМ, в научной литературе отсутствуют. Симптомы поражения зоны *area postrema* оцениваются как обострение в случае их длительности 48 ч и более, но могут быть расценены как обострение и при меньшей длительности, если сопровождаются новыми изменениями в соответствующей области по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 24].

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® ЛП-№(000140)-(РГ-РУ) от 16.05.2022, доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энспринг® ЛП-007335-300821, доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

Для объективного подтверждения изменений в неврологическом статусе используются Расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [25] и Шкала оптикоспинальных нарушений (Opticospinal Impairment Scale, OSIS) [2, 26]. Предложены критерии диагностики синдрома *area postrema* у пациентов с ЗСОНМ, серопозитивных по антителам к аквапориному-4 (AQP4) [24]. Для верификации обострения у пациента с ЗСОНМ в рамках клинических исследований используют протокол-специфичные критерии «определенного протоколом обострения», которые несколько отличаются друг от друга [8–11], но могли бы после валидации использоваться в повседневной клинической практике. В.А. Срее и соавт. [27] предложили отдельные верифицирующие признаки для четырех синдромально-топических типов обострений: неврит зрительного нерва, миелит, стволовой синдром, поражение головного мозга (энцефалопатия, гипоталамическая дисфункция). Для оценки по этим критериям требуется единовременная оценка неврологом, офтальмологом и специалистом по лучевой диагностике с проведением дополнительных исследований, которые часто малодоступны в повседневной клинической практике. Таким образом, в настоящее время актуальной задачей является разработка алгоритма диагностики обострения ЗСОНМ, хотя основные ее принципы определены.

Факторы риска развития обострения

При ЗСОНМ риски развития обострений являются труднопредсказуемыми [28]. Некоторые авторы ставят под сомнение монофазный тип течения заболевания, утверждая, что все зависит от длительности наблюдения [29], а ряд исследователей указывают на «кластерный» характер обострений, когда отмечаются непредсказуемые периоды их появлений/учащений, чередующиеся с периодами их отсутствия [30]. Тем не менее к обсуждаемым факторам риска обострений относятся: женский пол [3], раса (пациенты монголоидной расы имеют меньший риск развития обострения по сравнению с европеоидами) [3, 31], более молодой возраст (наиболее вероятный возраст дебюта ЗСОНМ — около 40 лет) [2, 3], наличие антител к AQP4 [28, 29], продольно распространенное поражение спинного мозга [29, 32], недавнее обострение [33], последний триместр беременности и первые 3 мес послеродового периода [34], повышенный уровень интерлейкина 6 в сыворотке крови [35]. Риск развития повторного обострения в первый год после предыдущего составляет 59,3% [29]. Сообщается о случаях дебюта ЗСОНМ на фоне беременности, в связи с чем некоторые авторы предлагают считать беременность у женщин с ЗСОНМ периодом повышенного риска, хотя в настоящее время отсутствуют прогностические биомаркеры развития обострения на фоне гестации [36]. Титры AQP4-IgG не подтверждают прогностическую значимость при ЗСОНМ [37]. Уровень AQP4-IgG не отражает текущую активность заболевания и не влияет на прогноз [38]. Приостановка иммуносупрессивной терапии (ИСТ) даже после 5-летней ремиссии на ее фоне является фактором высокого риска развития обострения у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, что было показано в ретроспективном исследовании у 17 пациентов с медианой периода без обострений 62 мес на ИСТ. После отмены терапии у 14 (82%) больных развилось обострение (медиана составила 6 мес), при этом три случая были тяже-

лыми [39]. Таким образом, в настоящее время стратификация рисков обострения ЗСОНМ представляется затруднительной. Согласно данным публикаций, наиболее очевидным является повышенный риск обострения у пациентов с ЗСОНМ, имеющих антитела к AQP4, у больных в течение первого года после предшествующего обострения, а также у пациентов с ЗСОНМ и наличием антител к AQP4, которым была приостановлена ИСТ.

Факторы, ассоциированные с тяжестью и неблагоприятными исходами обострения

Актуальным вопросом является оценка тяжести обострений при ЗСОНМ. С практической точки зрения, необходима стратификация обострений с выделением тяжелых и нетяжелых атак. Общепринятого определения для тяжелых обострений нет [2, 26, 40, 41].

Обсуждаются следующие характеристики тяжелых обострений:

- 1) появление или нарастание нарушения двигательных функций сопровождается:
 - а) увеличением балла EDSS до 6,0 и более, если исходный балл (до обострения) был менее 6,0,
 - б) увеличением балла EDSS на 0,5 и более, если исходный был 6,0 и более;
- 2) нарушение зрительных функций в период обострения со снижением остроты зрения до 0,1 и менее при исходной остроте зрения более 0,1 [2].

Тяжесть обострения можно оценивать с использованием шкалы OSIS, которая применялась с этой целью в исследованиях экулизумаба у пациентов с ЗСОНМ. В соответствии со шкалой OSIS проводится оценка нарастания зрительных, двигательных и сенсорных нарушений по сравнению с исходным уровнем с присвоением обострению категорий «малого» или «большого» [26]. Увеличение EDSS по меньшей мере на 2,0 балла от исходного уровня у пациентов с ЗСОНМ при появлении новых остро развившихся жалоб (симптомов) также предлагается использовать как критерий тяжелой атаки ЗСОНМ [40]. Предложена шкала оценки тяжести синдрома *area postrema* [24]. Отличительной чертой работы T. Songthammawat и соавт. [40] является использование отдельных критериев оценки тяжести обострений при вовлечении спинного мозга, зрительных нервов, ствола и полушарий головного мозга. Нетяжелым обострением некоторые авторы предлагают считать ситуации, когда в период обострения EDSS составляет менее 4,0 и снижение остроты зрения менее 0,1 [4], но данное определение не применимо для пациентов с уже исходно выраженным неврологическим дефицитом. С учетом всех имеющихся в научной литературе данных, в настоящее время для практического применения может быть использован критерий увеличения EDSS на 2,0 балла и более, однако вопрос оценки тяжести обострения требует дальнейшего изучения. Наиболее значимый фактор риска тяжелого обострения — отмена ИСТ, особенно у пациентов, у которых было тяжелое обострение до ее назначения [39].

Факторами риска более плохого восстановления после обострения ЗСОНМ являются негроидная раса [3], более старший возраст (вероятность полного восстановления уменьшается на 3% с каждым годом и на 24% каждые 10 лет) [3, 6], тяжелое обострение в дебюте заболевания [2], наличие сопутствующего аутоиммунного процесса [38], повышен-

ный уровень легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови [42], повышение глиального фибриллярного астроцитарного белка (GFAP) в сыворотке крови [42] и в ликворе [43], увеличение уровня белка S100-бета в ликворе [43], наличие признаков активности по данным МРТ и более протяженное поражение спинного мозга [32], наличие атрофии спинного мозга [44] и более выраженная степень поражения грудного отдела спинного мозга по поперечнику [45]. По данным публикации I. Kleiter и соавт. [6], в которой ретроспективно проанализированы результаты лечения 871 обострения у 185 пациентов, предикторами полного восстановления были более молодой возраст, обострение с синдромом миелита, полное восстановление после предыдущей атаки, использование в качестве первой линии терапии обострения плазмообмена/иммуносорбции по сравнению с ГК в высоких дозах (OR 4,38; $p=0,006$). Позднее начало терапии обострения и несвоевременное проведение плазмообмена способствуют худшему восстановлению [17, 46]. Вероятность восстановления значительно уменьшается с 50% при применении плазмообмена в день развития обострения до 1–5% в случае начала его проведения после 20 дней от первых симптомов обострения [4]. Раннее назначение плазмообмена — в течение 5 дней от начала обострения — является сильным предиктором полного восстановления после тяжелых обострений у пациентов с ЗСОНМ [4].

Оценка эффективности терапии обострения

Анализируя эффективность лечения обострения ЗСОНМ, следует проводить оценку неврологического статуса перед началом терапии, непосредственно после нее и через 6 мес [2]. Ответ на проводимую терапию обострения ЗСОНМ предлагается оценивать по степени выраженности: 1) полное восстановление; 2) частичное восстановление; 3) отсутствие восстановления [6]. Другие авторы предлагают использовать четыре категории ответа на лечение: 1) нет улучшения; 2) легкое улучшение (определенные изменения в неврологическом статусе без влияния на функцию); 3) умеренное улучшение (изменения в неврологическом статусе с улучшением функции); 4) значительное улучшение (выраженное функциональное улучшение относительно исходного уровня) [2]. Подобная оценка имеет большой субъективный компонент, поэтому более предпочтительной является количественная оценка с использованием шкал (например, функциональных шкал — FS — в рамках шкалы EDSS), а результат терапии может быть представлен либо в виде абсолютного изменения балла по используемой шкале, либо с использованием бинарного критерия, когда отмечают хорошее (66–100%), умеренное (34–65%) или незначительное (0–33%) восстановление [4]. С этой целью может использоваться и шкала OSIS [2].

В научной литературе, посвященной оценке ответа на терапию ГК в высоких дозах, предлагается использовать термины «отвечивший на терапию» (англ. «responder») и «не отвечивший на терапию» («non-responder») [40, 47]. Для атак в виде миелита под «не отвечившим на терапию» понимают пациентов, у которых не отмечалось увеличения мышечной силы по меньшей мере на 1 балл по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC), для атак в виде неврита зрительного нерва — тех, у кого не отмечалось улучшения остроты зрения более чем на две строки по шкале оценки остроты зрения, если худшая в пе-

риод обострения острота зрения была $\geq 0,025$ или не было улучшения на 1 шаг при худшей в период обострения остроте зрения ниже, чем счет пальцев [48]. Для обострений другой локализации под «не ответившими на терапию» понимались пациенты, у которых по оценке врача не отмечалось улучшения или было ухудшение [47]. Сроки оценки эффективности терапии для своевременного переключения ее на другой вариант не определены. Предлагается оценивать ответ на лечение ГК в высоких дозах через 7 дней терапии с решением вопроса о проведении плазмообмена [40]. Латиноамериканская рабочая группа экспертов рекомендует при отсутствии или частичном ответе на терапию высокими дозами ГК начать плазмообмен/иммуносорбцию не позднее 5 дней от начала обострения [46], что предполагает более раннюю оценку эффективности лечения ГК. Таким образом, в настоящее время нет единых подходов для оценки эффективности терапии обострения, необходимы дальнейшие исследования для валидации какого-либо из них.

Начало терапии обострения

Рекомендуется как можно более раннее начало терапии обострения в связи с риском жизнеугрожающих симптомов и необратимого остаточного неврологического дефицита [46]. Отложенное всего на одну неделю начало высокодозной терапии ГК у пациентов с ЗСОНМ и антителами к AQP4 являлось фактором худшего восстановления [2]. Начало проведения плазмообмена/иммуносорбции до 2 дней от начала обострения было сопряжено с полным восстановлением в 40% анализируемых обострений у пациентов с ЗСОНМ и антителами к AQP4 [17].

Глюкокортикоиды

Согласно рекомендациям EFNS [20] и нескольких рабочих групп [21, 22, 46, 49], в качестве терапии первой линии для лечения обострения ЗСОНМ рекомендуется проведение терапии ГК в высоких дозах, а именно — метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней. Длительность устанавливается индивидуально [20–22, 46, 49]. Возможно проведение до семи инфузий метилпреднизолона [40]. Раннее назначение терапии ГК способствует быстрому [2] и лучшему [50] восстановлению при неврите зрительного нерва у пациентов с ЗСОНМ в острый период, но не оказывает значимого влияния на долгосрочный прогноз [2]. После окончания внутривенной терапии рекомендуется пероральный прием преднизолона ежедневно в суточной дозе 1 мг/кг с медленным постепенным снижением дозы [20]. Целью перорального приема преднизолона является обеспечение длительного воздействия на воспаление во избежание раннего рецидива, спровоцированного резкой отменой ГК (феномена рикошета) [21, 46]. Рекомендуются постепенное снижение дозы и длительный прием поддерживающих доз [2, 20, 46]. Постепенное снижение дозы особенно необходимо, когда восстановление медленное или неполное. При этом схема снижения дозы ГК не определена [2, 20, 46]. Рекомендуется постепенное уменьшение дозы в течение нескольких недель [46], длительность зависит от времени начала ИСТ (преднизолон часто назначают в комбинации с ИСТ до предполагаемых сроков развития терапевтического эффекта), тяжести обострения, коморбидности пациента и переносимости ГК [46]. В комбинации с азатиоприном прием преднизолона в дозе 1 мг/кг рекомен-

дуется продолжать 2–3 мес с последующим постепенным ее снижением [20]. В других публикациях предлагается принимать преднизолон в дозе 30 мг/сут до 4–6 мес, что также определяется предполагаемым сроком развития полного терапевтического эффекта с момента начала терапии азатиоприном или микофенолата мофетилем [22]. Рекомендуется прием преднизолона 30 мг в сутки до 2–4 нед после второй инфузии ритуксимаба с постепенным снижением дозы для предупреждения развития обострений после его введения [22]. Предлагается снижение дозы преднизолона в течение 2–6 мес в случаях, когда восстановление медленное или неполное [49]. Другая группа экспертов рекомендует медленное снижение дозы в течение 2–8 нед, но сроки зависят от тяжести обострения [46]. Риск обострения выше при приеме преднизолона в дозе 10 мг и менее, и, соответственно, риск меньше при приеме преднизолона в больших дозах [51].

По данным публикации I. Kleiter и соавт. [6], в которой проанализированы результаты лечения 871 обострения у 185 пациентов с ЗСОНМ (87% с наличием антител к AQP4), у которых в качестве терапии первой линии использовались ГК в высоких дозах, после первого курса ГК полное восстановление отмечалось в 17% случаев обострений, частичное — в 65,4%, не было улучшения при терапии 16,2% атак. Таким образом, в 81,6% случаев после терапии обострения ГК пациенты имели остаточную инвалидизацию. Согласно данным научной литературы, вероятность полного восстановления после терапии ГК в высоких дозах составляет 0–35% [52]. Терапевтический эффект высокодозного курса ГК при обострении уменьшается после каждого последующего курса вслед за первым [17]. Вопросы резистентности к терапии ГК в высоких дозах при обострениях ЗСОНМ являются широко обсуждаемой и актуальной темой в научной литературе [40, 47]. Общепринятые критерии резистентности к терапии ГК в высоких дозах при обострениях ЗСОНМ не определены, но предлагаемые рядом авторов критерии «не ответивших на терапию» могут быть использованы для ее верификации [40, 47]. Согласно рекомендациям EFNS [20] и многочисленных рабочих групп [21, 22, 49], рекомендуется ранняя эскалация терапии до плазмообмена у пациентов с ЗСОНМ с резистентным к терапии ГК обострением, а латиноамериканская рабочая группа предлагает проведение плазмообмена/иммуносорбции, если не отмечается эффекта или присутствует лишь частичный эффект на пульс-терапию метилпреднизолоном [46]. С нашей точки зрения, наличие неполного эффекта ГК лишь с частичным регрессом симптомов нельзя однозначно расценивать как полную резистентность к высокодозной терапии ГК, поскольку ответ на терапию все же присутствует. Необходимы количественные показатели оценки степени уменьшения неврологического дефицита, разделение понятий «полная резистентность к терапии» и «частичный ответ на терапию» ГК, определение временных точек проведения оценки проводимой/проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном для определения дальнейшей тактики ведения пациента с обострением ЗСОНМ. Важным является определение факторов возможного плохого ответа на терапию ГК в высоких дозах. В ретроспективном исследовании при анализе данных 197 обострений у 160 пациентов с ЗСОНМ предикторами резистентности к терапии ГК в высоких дозах являлись предшествующее использование ИСТ, повышение уровня белка в цереброспинальной жид-

кости выше 450 мг/л, признаки активности заболевания в стволе головного мозга по данным МРТ [47].

Таким образом, терапия ГК в высоких дозах является терапией первой линии в лечении обострения ЗСОНМ, которая должна быть инициирована в ранние сроки от его начала. Рекомендуется назначать преднизолон перорально после проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном, но длительность приема и схема снижения его дозы являются отчасти индивидуальными и определяются целым рядом параметров заболевания и пациента, а также опытом лечащего врача.

Плазмообмен

Согласно рекомендации EFNS, при ГК-резистентных обострениях ЗСОНМ показано проведение плазмообмена с заменой 1–1,5 объема плазмы за процедуру [20]. Рабочими группами в основном рекомендуется от 5 [2, 21, 22, 46, 49] до 5–7 процедур плазмообмена через день в течение 2 нед [46]. Американское общество афереза (American Society for Apheresis, ASFA) рекомендует в качестве терапии второй линии при обострении ЗСОНМ замену 1–1,5 объема плазмы за сеанс ежедневно или через день с выполнением в среднем 5 сеансов, но с возможностью проведения 2–20 сеансов [53]. В исследовании, включавшем оценку 18 обострений у 16 пациентов с ЗСОНМ (с медианой EDSS 2,5 балла), получивших только терапию ГК в высоких дозах, и 65 обострений у 43 пациентов (с медианой EDSS 5,75 балла), получивших после лечения ГК в связи с резистентностью курс плазмообмена, при долгосрочной оценке результатов показана значимо более высокая вероятность восстановления балла EDSS до исходного (65%) у пациентов во второй группе по сравнению с первой (25%; $p=0,0386$). При этом эффективность плазмообмена была выше у пациентов, которые получали ИСТ до обострения [52]. Польза от раннего начала плазмообмена у пациентов с ЗСОНМ продемонстрирована в различных ретроспективных исследованиях [4, 6, 17, 52]. Вероятность хорошего восстановления после курса плазмообмена уменьшается с 50% в случаях начала курса в первый день обострения до 1–5% в случаях начала курса после 20 дней от начала обострения [4]. Максимальный эффект от плазмообмена отмечается при его проведении в сроки до 5 дней от начала обострения [4, 6, 52]. Латиноамериканская рабочая группа рекомендует начинать плазмообмен или иммуносорбцию в течение 5 дней от развития обострения независимо от того, получал ли пациент перед этим ГК [46]. Исследование I. Kleiter и соавт. [17] продемонстрировало, что начало курса плазмообмена/иммуносорбции в первые 2 дня от появления симптомов обострения сопровождается полным восстановлением в 40,0% случаев, в то время как начало курса позднее 6 дней от появления симптомов обострения приводит к полному регрессу симптомов лишь при лечении 3,2% атак. Однако в другой работе показано, что частота хорошего ответа на терапию была высокой и значимо не различалась у пациентов с началом плазмообмена в течение первых 20 дней и в срок более 20 дней от начала обострения, составляя 66,7 и 61,5% соответственно [54]. По латиноамериканским рекомендациям, при сохраняющемся неврологическом дефиците после 20 дней от начала обострения следует провести плазмообмен в период до 90 дней от начала обострения [46].

При анализе 63 обострений у 27 пациентов, у которых плазмообмен выполнен в качестве терапии первой линии, полное восстановление отмечалось в 30,1% случаев, частич-

ное — в 50,8% эпизодов, не было восстановления при лечении 17,5% атак [6], в результате чего сделано заключение о возможности назначения плазмообмена для ряда пациентов в качестве терапии первой линии при лечении обострений ЗСОНМ, однако этот подход требует дальнейшего изучения [6].

Факторами, ассоциированными с полным восстановлением после эфферентных методов лечения (плазмообмен/иммуносорбция), являются серопозитивный статус по антителам к AQP4, назначение указанных методов в качестве терапии первой линии, монофокальный характер обострения и время от начала обострения до начала терапии (обратная «посуточная» зависимость) [17]. По результатам проведенного собственного исследования авторы рекомендуют при обострениях с синдромом миелита при ЗСОНМ использовать в качестве первой линии плазмообмен/иммуносорбцию [6]. При этом в публикациях подчеркивается, что плазмообмен имеет ряд ограничений, включающих инвазивность процедуры с рисками развития осложнений, а также высокую стоимость [2]. Исследования демонстрируют, что эффект от плазмообмена при ЗСОНМ может быть отсроченным, о чем необходимо информировать пациентов. Только при лечении 50% обострений отмечается эффект непосредственно после курса плазмообмена, а в течение 6 мес улучшение отмечается уже в 78% случаев [55].

Таким образом, плазмообмен используется чаще как вторая линия терапии при обострениях ЗСОНМ с заменой 1–1,5 объема плазмы за процедуру с проведением 5–7 сеансов через день в течение 10–14 дней. Для пациентов с обострением в виде миелита плазмообмен может быть рассмотрен как терапия первой линии в индивидуальном порядке, особенно при наличии резистентности обострений к терапии ГК в анамнезе. Оптимальный срок проведения первой процедуры плазмообмена составляет до 5 дней от начала обострения, но может быть увеличен до 20 дней, а при сохранении неврологического дефицита возможно его проведение в сроки до 90 дней от начала обострения при обязательной оценке индивидуальных факторов риска и пользы.

Иммуносорбция

Опыт применения иммуносорбции в лечении обострений ЗСОНМ ограничен [6, 17]. Иммуносорбция позволяет быстро и эффективно удалять аутоантитела и обладает некоторыми преимуществами в сравнении с плазмообменом [2]. При анализе 9 обострений у 7 пациентов с ЗСОНМ, у которых в качестве терапии первой линии проведена иммуносорбция, в одном случае отмечалось полное восстановление, а в 8 — частичное восстановление [6]. При ретроспективном сравнении результатов лечения обострений ЗСОНМ с использованием плазмообмена ($n=139$) и иммуносорбции ($n=26$) значимых различий выявлено не было ($p=0,264$). Так, при лечении обострений с применением плазмообмена полное восстановление отмечалось в 15,8%, частичное — в 69,8%, не было восстановления в 14,4% случаев обострений. Среди пациентов, у которых для лечения обострения проводилась иммуносорбция, в одном случае отмечалось полное восстановление, в 25 (96,2%) эпизодах — частичное восстановление. Не было зарегистрировано ни одного обострения, когда бы абсолютно отсутствовало восстановление.

По рекомендациям ASFA, применение иммуносорбции в лечении обострений ЗСОНМ рассматривается в качестве терапии второй линии [53].

Таким образом, опубликованные в настоящее время данные о терапии обострений ЗСОНМ с использованием иммуносорбции носят ограниченный характер, исследования — ретроспективные, проанализированные выборки являются небольшими. С нашей точки зрения, иммуносорбцию следует использовать у пациентов с ЗСОНМ как терапию второй линии в лечении ГК-резистентных обострений при наличии противопоказаний к плазмообмену.

Комбинированное применение ГК и плазмообмена

Крупных рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих эффективность гормональной терапии обострений ЗСОНМ и комбинированного лечения ГК в высоких дозах с одновременным проведением плазмообмена у пациентов с различным уровнем исходной тяжести обострения, не проводилось. В проспективном исследовании, сравнивающем эффективность одновременного применения пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно и плазмообмена ($n=5$) по сравнению с последовательным их применением ($n=6$) в лечении тяжелых обострений ЗСОНМ (EDSS=8,0 в обеих группах), отмечалась тенденция к лучшим 6-месячным исходам по инвалидизации после лечения обострения согласно шкале EDSS у больных из первой группы [40]. Комбинированное применение пульс-терапии метилпреднизолоном и плазмообмена может быть рассмотрено у пациентов с тяжелым обострением ЗСОНМ при оценке соотношения риск/польза, однако требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Иммуноглобулины

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) редко используются в лечении ГК-резистентных обострений [20]. Обычно ВВИГ применяются в суточной дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней, но эффективность их не определена [2]. Эффективность ВВИГ в терапии обострений оценивалась только на небольших когортах пациентов [56]. Ретроспективно проанализирована серия случаев лечения атак ЗСОНМ с использованием ВВИГ у 10 пациентов, пролеченных ГК или ГК с плазмообменом. В 45,5% случаев при лечении ВВИГ отмечалась положительная динамика, а в остальных — как минимум не было ухудшения [56]. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование STRIVE по изучению ВВИГ в лечении обострений ЗСОНМ было приостановлено из-за трудностей набора в исследование [2]. По данным опубликованного ретроспективного исследования, включившего анализ 243 обострений у 198 пациентов (для лечения 153 обострений применялись ГК, 14 — ВВИГ, 69 — ГК и ВВИГ, 7 — плазмообмен), статистически значимо лучшее восстановление отмечено при терапии атак ГК по сравнению с ВВИГ ($p=0,004$). Но последовательное применение ГК и ВВИГ в терапии тяжелых обострений (EDSS $\geq 6,5$ балла) у пациентов с ЗСОНМ продемонстрировало лучшие исходы по сравнению с использованием только ГК (OR 5,85; $p=0,007$) [46]. Таким образом, в настоящее время ВВИГ для терапии обострений ЗСОНМ не рекомендуются как монотерапия в связи с неэффективностью, но при ГК-резистентных обострениях можно рассматривать этот вариант лечения в случаях абсолютных противопоказаний к плазмообмену/иммуносорбции или при недостаточном эффекте последовательно проведенной терапии ГК в высоких дозах и плазмообмена.

Перспективы терапии обострений ЗСОНМ

Нередко неудовлетворительные результаты лечения обострений ЗСОНМ существующими методами, особенно в случаях тяжелых обострений, и накопление знаний о патогенезе заболевания способствовали разработке и проведению целого ряда клинических исследований I фазы. Исследуемыми препаратами являлись C1NH (ингибитор C1-эстеразы; 10 пациентов), бевацизумаб (моноклональное антитело к сосудистому фактору роста; 10 пациентов), ублитуksiмаб (анти-CD20 моноклональное антитело; 5 пациентов), батоклимаб (анти-FcRn моноклональное антитело; 12 пациентов), которые использовались как дополнительная терапия обострения на фоне ГК в высоких дозах. Исследование с батоклимабом продолжается, остальные — завершены. Полученные результаты на малых выборках пациентов с ЗСОНМ продемонстрировали целесообразность проведения дальнейших исследований более высокого уровня. Ряд исследований были преждевременно завершены в связи с трудностью набора пациентов [2].

Заключение

ЗСОНМ является редким аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, которое проявляется инвалидизирующими и жизнеугрожающими обострениями [1, 2]. Критерии диагностики обострения ЗСОНМ предложены, но не являются общепринятыми [2, 17, 23, 27]. Насущно необходимыми в каждом случае являются своевременная диагностика обострения ЗСОНМ, оценка его тяжести и факторов риска его тяжелого течения. Лечение следует начинать максимально рано, а именно — сразу после диагностики/подтверждения обострения [46]. В качестве первой линии терапии рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно с последующим приемом преднизолона перорально [2, 20, 22, 46]. Длительность приема преднизолона зависит от тяжести обострения, коморбидности пациента, переносимости ГК и времени начала ИСТ (гормоны назначают в комбинации с ИСТ до предполагаемых сроков развития терапевтических эффектов иммуносупрессоров) [46]. Своевременное лечение ГК в высоких дозах способствует быстрому и лучшему восстановлению при неврите зрительного нерва [2, 50]. Необходимы ранняя диагностика резистентного к терапии ГК обострения и своевременная эскалация терапии [46]. Плазмообмен относится к терапии второй линии и используется при резистентных к ГК обострениях, его рекомендуется начинать проводить в сроки не позднее 5 дней от начала обострения с возможным эффектом и в случаях более позднего (до 90 дней) начала терапии, однако сроки позднее 20 дней от начала обострения ассоциируются со значимым падением эффективности плазмообмена. Иммуносорбция рассматривается как не менее эффективная альтернатива плазмообмену [17]. У пациентов с миелитом в индивидуальном порядке может быть рассмотрен плазмообмен в качестве терапии первой линии, а при тяжелых обострениях — комбинированное одновременное применение ГК в высоких дозах и плазмообмена. Применение ВВИГ в качестве монотерапии обострений не рекомендуется [20]. Проводится целый ряд клинических исследований с изучением молекул, которые с точки зрения механизма их действия представляются весьма перспективными в лечении обострений ЗСОНМ, однако требуется проведение дальнейших исследований [2].

В настоящее время остается много нерешенных вопросов относительно диагностики и лечения обострений ЗСОНМ. Отсутствует общепринятый подход к диагностике атак ЗСОНМ, трудно сформировать четкий универсальный алгоритм лечения обострения ЗСОНМ с учетом его тяжести,

пораженных структур, ответа на проводимую терапию. Представленные в настоящей публикации сведения по диагностике и лечению обострений ЗСОНМ могут рассматриваться как ориентиры в повседневной клинической практике при ведении данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Whittam D, Wilson M, Hamid S, et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for clinical neurologist. *J Neurol*. 2017 Nov;264(11):2330-4. doi: 10.1007/s00415-017-8445-8
- Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol*. 2020 Nov 15; 348:577387. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577387
- Palace J, Lin D-Y, Zeng D, et al. Outcome prediction models in AQP4- IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2019 May 1;142(5):1310-3. doi: 10.1093/brain/awz054
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-51. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286
- Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:64-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.011
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses: Therapy of NMO Attacks. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49. doi: 10.1093/brain/awz109
- Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4—Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
- Tramboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
- Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3
- Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Apr;174(4):255-64. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.005
- Gao F, Chai B, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019 Mar 6;19(1):36. doi: 10.1186/s12883-019-1261-2
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):324-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699
- Nikoo Z, Badihian S, Shayannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):2003-9. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0. Epub 2017 Aug 22.
- Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 7;10(1):16727. doi: 10.1038/s41598-020-73882-8
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504
- Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6
- Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):35-49. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.003
- Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
- Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol*. 2009 Nov;256(11):1891-8. doi: 10.1007/s00415-009-5171-x. Epub 2009 May 28.
- Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG—positive NMOSD. *Neurology*. 2018 Oct 23;91(17):e1642-e1651. doi: 10.1212/WNL.0000000000006392
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
- Schwartz CE, Stark RB, Stucky BD. Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data. *Qual Life Res*. 2021 May;30(5):1267-82. doi: 10.1007/s11136-020-02707-y.56
- Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica—Ethical and design considerations. *Mult Scler*. 2016 Jun;22(7):862-72. doi: 10.1177/1352458515620934
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Zhang W, Cui L, Zhang, Y, et al. Questioning the existence of monophasic neuromyelitis optica spectrum disorder by defining a novel long-term relapse-free form from a large Chinese population. *J Neurol*. 2020 Apr;267(4):1197-205. doi: 10.1007/s00415-019-09685-3
- Akaishi T, Nakashima I, Takahashi, T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 22;7(1):e640. doi: 10.1212/NXI.0000000000000640
- Stratos K, Lee L, Dai D, et al. Evaluation of ethnicity as a predictor of diagnostic phenotype and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder in Toronto, Canada. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101950. doi: 10.1016/j.msard.2020.101950
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14.33

33. Akaishi T, Takahashi T, Nakashima I, et al. Repeated follow-up of AQP4-IgG titer by cell-based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *J Neurol Sci.* 2020 Mar 15;410:116671. doi: 10.1016/j.jns.2020.116671
34. Klawiter EC, Bove R, Elson L, et al. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2017 Nov 28;89(22):2238-44. doi: 10.1212/WNL.0000000000004681
35. Barros PO, Cassano T, Hygino J, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Exp Immunol.* 2016 Mar;183(3):480-9. doi: 10.1111/cei.12733.36
36. Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol.* 2020 Mar;16(3):154-70. doi: 10.1038/s41582-020-0313-y
37. Jitprapaikulsan J, Fryer JP, Majed M, et al. Clinical utility of AQP4-IgG titers and measures of complement-mediated cell killing in NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 May 28;7(4):e727. doi: 10.1212/NXI.0000000000000727.37
38. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et al. Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol.* 2020 Jun 15;343:577236. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577236
39. Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Feb 23;8(2):e947. doi: 10.1212/NXI.0000000000000947
40. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Feb;38:101506. doi: 10.1016/j.msard.2019.101506
41. Li X, Tian D-C, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102325. doi: 10.1016/j.msard.2020.102325.55
42. Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology.* 2019 Sep 24;93(13):e1299-e1311. doi: 10.1212/WNL.0000000000008160
43. Wei Y, Chang H, Li X, et al. CSFS100B Is a Potential Candidate Biomarker for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 22;2018:5381239. doi: 10.1155/2018/5381239
44. Wang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions. *J Neurol.* 2014 May;261(5):954-62. doi: 10.1007/s00415-014-7298-7
45. Nakamura Y, Liu Z, Fukumoto S, et al. Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):92-9. doi: 10.1111/ene.14038
46. Contentti EC, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428
47. Qin C, Tao R, Zhang SQ, et al. Predictive Factors of Resistance to High-Dose Steroids Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2020 Nov 12;11:585471. doi: 10.3389/fneur.2020.585471
48. Lange C, Feltgen N, Junker B, et al. Resolving the clinical acuity categories “hand motion” and “counting fingers” using the freiburg visual acuity test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Jan;247(1):137-42. doi: 10.1007/s00417-008-0926-0.62
49. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord.* 2012 Oct;1(4):180-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.00245
50. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 May 21;6(4):e572. doi: 10.1212/NXI.0000000000000572
51. Watanabe S, Mitsu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler.* 2007 Sep;13(8):968-74. doi: 10.1177/1352458507077189
52. Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler.* 2016 Feb;22(2):185-92. doi: 10.1177/1352458515581438.49
53. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquil N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705
54. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2013 Aug;19(9):1216-8. doi: 10.1177/1352458512471875
55. Kim S-H, Kim W, Huh S-Y, et al. Clinical Efficacy of Plasmapheresis in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Effects on Circulating Anti-Aquaporin-4 Antibody Levels. *J Clin Neurol.* 2013 Jan;9(1):36-42. doi: 10.3988/jcn.2013.9.1.36
56. Elson L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2014 Apr;20(4):501-4. doi: 10.1177/1352458513495938

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.05.2022/11.09.2022/14.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». 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 Generium. 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.

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Прахова Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>

Тотоян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Безопасность Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) у взрослых пациентов разных возрастных групп

Ушкалова Е.А.¹, Зырянов С.К.^{1,2}, Бутранова О.И.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

Для снижения риска развития нежелательных явлений и повышения приверженности пожилых пациентов лечению рекомендуется максимально ограничивать общее число назначаемых им лекарственных средств (ЛС), по возможности используя одно ЛС для лечения двух или большего числа патологий. К ЛС, отвечающим критериям применения у пожилых пациентов и/или пациентов с коморбидностью, относится оригинальный российский препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий мультимодальным механизмом действия и оказывающий множественные фармакологические эффекты.

С целью изучения безопасности Мексидола в сравнении с плацебо у пациентов с хронической ишемией мозга разных возрастных групп проведен апостериорный анализ международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования МЕМО с адаптивным дизайном по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) у пациентов с хронической ишемией мозга) с участием 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет.

Продemonстрирована сопоставимая безопасность и переносимость Мексидола лицами среднего и пожилого возраста с хронической ишемией мозга, включая пациентов старше 75 лет.

Ключевые слова: взрослые пациенты разных возрастных групп; пожилые; исследование МЕМО; Мексидол®; Мексидол® ФОРТЕ 250; этилметилгидроксипиридина сукцинат; безопасность.

Контакты: Елена Андреевна Ушкалова; eushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Бутранова ОИ. Безопасность Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) у взрослых пациентов разных возрастных групп. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-77-82

Safety of Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in adult patients of different age groups

Ushkalova E.A.¹, Zyryanov S.K.^{1,2}, Butranova O.I.¹

¹RUDN University, Moscow; ²City Clinical Hospital No. 24, Department of Healthcare of Moscow, Moscow

¹8, Miklukho-Maclay St., Moscow 117198, Russia; ²10, Pitsovaya St., Moscow 127015, Russia

To reduce the risk of developing adverse events (AEs) and increase the adherence of elderly patients to treatment, it is recommended to limit maximally the total number of prescribed drugs (DR), using one drug for the treatment of two or more pathologies if possible. The drugs that meet the criteria for use in elderly patients and / or patients with comorbidity include the original Russian drug Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate), which has a multimodal mechanism of action and has multiple pharmacological effects. In order to study the safety of Mexidol in comparison with placebo in different age groups of patients with chronic cerebral ischemia, a post hoc analysis of the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled MEMO study with an adaptive design was carried out, which assessed the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol®, a solution for intravenous and intramuscular injection, 50 mg/ml (NPK PHARMASOFT, Russia) and Mexidol® FORTE 250 film-coated tablets, 250 mg (NPK PHARMASOFT, Russia) in patients with chronic cerebral ischemia. The study involved 318 patients aged from 40 to 90 years.

Comparable safety and tolerability of Mexidol was demonstrated in middle-aged and elderly people with chronic cerebral ischemia, including patients over 75 years of age.

Keywords: adult patients of different age groups; elderly; MEMO research; Mexidol®; Mexidol® FORTE 250; ethylmethylhydroxypyridine succinate; safety.

Contact: Elena Andreevna Ushkalova; eushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Butranova OI. Safety of Mexidol® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in adult patients of different age groups. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-77-82

Население мира стареет с беспрецедентной скоростью. Доля лиц пожилого возраста ежегодно увеличивается на 2% [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число лиц в возрасте старше 65 лет увеличится с 71 млн в 2010 г. до 524 млн (8% глобального населения) в 2030 г. и почти до 15 млрд (16%) в 2050 г. [2]. При этом самой быстро растущей группой населения в экономически развитых странах, включая Россию, являются лица 80 лет и старше [3].

Возрастные физиологические особенности приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС) и обуславливают более высокую уязвимость пожилых пациентов в отношении нежелательных реакций (НР) в целом, а также в том, что касается специфических побочных эффектов, представляющих особую опасность для пожилых, например антихолинергических эффектов, ортостатической гипотензии, падений и переломов [4, 5]. В связи с этим многие ЛС рассматриваются как потенциально не подходящие для применения у пожилых пациентов [6, 7].

Помимо возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, развитию НР у пожилых способствуют и сопутствующие хронические заболевания, среди которых лидируют сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, инсульты, деменции и рак [5]. Коморбидность, с одной стороны, вызывает необходимость назначения дополнительных ЛС для ее лечения, являясь основной причиной полипрагмазии и связанного с нею высокого риска клинически значимых лекарственных взаимодействий, а с другой — усугубляет возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. Например, возрастное снижение функции центральной нервной системы, особенно в сочетании с неврологической и/или психической коморбидностью, способствует усилению ответа на психоактивные препараты у пожилых и развитию их побочных эффектов, таких как сонливость, когнитивные расстройства и спутанность сознания [5, 8].

НР встречаются у 35% амбулаторных и 44% госпитализированных пожилых пациентов и являются причиной 10–23,6% посещений ими отделений неотложной помощи или госпитализаций [9–12]. Риск развития НР у лиц в возрасте 65 лет и старше в 4 раза превышает таковой у взрослого населения в целом [13], а фатальные НР встречаются у пожилых примерно в 10 раз чаще, чем у лиц более молодого возраста [14]. Поскольку возрастные изменения органов и тканей, а также коморбидность прогрессируют по мере старения, распространенность НР наиболее высока у пациентов старческого возраста [4].

К самым мощным факторам риска развития НР у пожилых также относится число одновременно назначаемых ЛС [15–17]. У пациентов, одновременно принимающих два препарата, риск развития НР составляет 13%, при приеме пяти ЛС он повышается до 58%, семи и более — до 82% [18]. Кроме того, существует значимая связь между увеличением количества принимаемых ЛС и риском развития старческой астении [19–21], а у пациентов в возрасте 70 лет и старше с исходной старческой астенией добавление каждого нового препарата ассоциируется с повышением риска перехода от стабильного состояния к смерти на 22% [22].

Согласно результатам метаанализа, полипрагмазия является основным фактором, способствующим развитию астении, а сокращение числа ЛС, принимаемых пациентом, может быть важной стратегией, направленной на предотвращение и устранение старческой астении [19]. Кроме то-

го, старческой астении могут способствовать и неадекватные лекарственные назначения [23]. В связи с этим к факторам риска развития астении также относятся сложные режимы фармакотерапии, рекомендуемые в руководствах по лечению различных патологий и основанные на данных, полученных в исследованиях с участием пациентов более молодого возраста без сопутствующих заболеваний. У пожилых пациентов с уже имеющейся астенией и полиморбидностью эти режимы могут приводить к значительному ухудшению качества жизни без положительного влияния на ее продолжительность [4, 24]. Кроме того, полипрагмазия и сложные режимы терапии ассоциируются с ухудшением приверженности пациентов лечению и, как следствие, снижению его эффективности [5, 25, 26].

Полипрагмазия является фактором риска развития делирия — распространенного и потенциально предотвратимого синдрома у пациентов пожилого возраста, ассоциирующегося с 25–33% смертностью [27]. Она также может повышать риск развития у пожилых дисфункции почек путем увеличения нагрузки на них, обусловленной необходимостью одновременно выводить несколько ЛС и их метаболитов [28]. В свою очередь, побочные эффекты ЛС и неблагоприятные последствия лекарственных взаимодействий часто требуют назначения новых ЛС для их коррекции, что влечет за собой каскад назначений и повышение риска развития новых НР [29].

Неэффективность терапии и развитие НР приводят к существенным дополнительным экономическим затратам, вызванным необходимостью проведения новых диагностических исследований и терапевтических вмешательств, в том числе в условиях стационара [5].

С целью снижения риска развития НР и повышения приверженности пожилых пациентов лечению рекомендуется максимально ограничивать общее число назначаемых им ЛС и упрощать режимы фармакотерапии, по возможности используя одно ЛС для лечения двух или большего числа патологических состояний [30, 31]. При этом не обязательно следовать рекомендациям, содержащимся в национальных и международных руководствах по терапии определенных заболеваний, если там отсутствует специальный раздел по лечению лиц пожилого возраста.

К ЛС, отвечающим критериям применения у пожилых пациентов и/или пациентов с коморбидностью, относится оригинальный российский препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, более известный под торговым наименованием Мексидол®. Препарат обладает мультимодальным механизмом действия и оказывает антигипоксическое, антиоксидантное, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу, обладает антиатерогенными и сахароснижающими свойствами, нормализует метаболические процессы в зоне ишемии, улучшает когнитивные функции и способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей невропатии, улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва, увеличивая остроту зрения [32–35]. При этом он не оказывает седативное, стимулирующее или миорелаксирующее действие и имеет хороший профиль безопасности [36]. Благоприятные центральные эффекты Мексидола и увеличение под его влиянием адаптационных резервов организма способствуют повышению эффективности

и снижению побочных эффектов антидепрессантов, бензодиазепинов и других психотропных ЛС [37, 38], способных вызывать у пожилых серьезные НР, включая повышенный риск падений и связанных с ними переломов [39].

Мексидол хорошо изучен в экспериментальных и клинических, в том числе в двойных слепых рандомизированных, исследованиях, продемонстрировавших его эффективность, безопасность и хорошую переносимость пациентами, включая лиц пожилого возраста [40, 41]. Более того, Мексидол является одним из немногих ЛС, безопасность которого изучалась у «самых пожилых» пациентов (старше 75 лет) в сравнении с «более молодыми» пожилыми (старше 60 лет) и лицами среднего возраста (40–60 лет) в рамках апостериорного анализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования MEMO [42].

Дизайн и основные результаты исследования MEMO

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с адаптивным дизайном по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) у пациентов с хронической ишемией мозга (MEMO) проводилось в 15 клинических центрах Российской Федерации и Республики Узбекистан. Участниками исследования были 318 пациентов с хронической ишемией головного мозга в возрасте от 40 до 90 лет, рандомизированные в две группы. Пациенты основной группы получали Мексидол® внутривенно 500 мг один раз в сутки на протяжении 14 сут, далее Мексидол® ФОРТЕ 250 внутрь по 250 мг три раза в сутки в течение последующих 60 сут (группа М+МФ), пациенты контрольной группы получали плацебо (ПЛ) в аналогичном режиме. Схема исследования включала шесть визитов: 0-й (период скрининга не более 7 дней), 1-й (начало парентеральной терапии), 2-й (завершение парентеральной терапии), 3-й (телефонный контакт), 4-й (завершение первого месяца таблетированной терапии), 5-й (завершающий визит).

В исследовании было продемонстрировано преимущество Мексидола перед ПЛ по первичному критерию эффективности [среднее значение изменения балла по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест)] и по вторичным конечным точкам [тест замены цифровых символов, шкала оценки астении MFI-20, шкала тревоги Бека, опросник Вейна, шкала Тинетти, опросник SF-36 (психологический компонент здоровья), шкала CGI (шкала общего клинического впечатления)] [36].

Также был установлен сопоставимый профиль безопасности Мексидола и ПЛ. В основной группе было зарегистрировано 19 нежелательных явлений (НЯ) у 15 (9,43%) пациентов, в контрольной — 34 НЯ у 21 пациента (13,21%). Частота НЯ статистически значимо не различалась между группами сравнения ($p=0,288$). Результаты лабораторных анализов и физикального обследования также свидетельствовали об отсутствии значимых различий между группами сравнения [36].

После опубликования основных результатов исследования был проведен апостериорный анализ показателей

безопасности препарата в различных группах, в том числе у пациентов разных возрастных групп.

Анализ безопасности Мексидола у пациентов разных возрастных групп

В анализ безопасности были включены три возрастные группы пациентов: 1) 40–60 лет ($n=163$); 2) 61–75 лет ($n=142$) и 3) 76–90 лет ($n=13$).

В группе пациентов 40–60 лет (см. таблицу) было зарегистрировано 24 НЯ (семь в основной группе и 17 — в контрольной), ни одно из которых не соответствовало критериям серьезности. Различия между препаратами по частоте выявления НЯ статистически незначимы ($p=0,234$).

Относительный риск возникновения НЯ в группе М+МФ по сравнению с группой ПЛ составил 0,69; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–1,27. Указанный доверительный интервал содержит единицу, что указывает на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами по данному показателю.

Все зарегистрированные НЯ у пациентов 40–60 лет были легкой или умеренной степени тяжести; 7 (100%) НЯ в основной группе и 11 НЯ (64,71%) в группе ПЛ соответствовали легкой степени тяжести. Различия между группами по степени тяжести оказались статистически незначимыми ($p=0,069$).

Причинно-следственная связь НЯ с препаратом наблюдалась у 5 (71,43%) пациентов в основной группе и у 4 (23,53%) — в группе ПЛ ($p=0,028$), т. е. эти НЯ в соответствии с определением ВОЗ относились к разряду нежелательных реакций (НР), однако степень связи с приемом препарата варьировала. Определенная связь наблюдалась в 40% (2/5) случаев в группе М+МФ и не была выявлена в группе ПЛ. Вероятная связь с приемом препарата наблюдалась в 60% (3/5) случаев в основной группе и в 50% (2/4) случаев в группе ПЛ. Возможная связь была определена в 50% (2/4) случаев в группе ПЛ. Различия между группами по степени связи с приемом препарата оказались статистически незначимыми ($p=0,126$). Исходом в основной группе в 100% случаев было выздоровление / разрешение НЯ, причем шести из семи пациентов для этого не понадобилось никаких дополнительных вмешательств. Исходом в группе ПЛ в 58,82% случаев явилось выздоровление/разрешение НЯ (см. таблицу).

В группе пациентов 61–75 лет было зарегистрировано 29 НЯ (12 НЯ в основной группе и 17 — в контрольной), ни одно из которых не было серьезным (см. таблицу). Относительный риск возникновения НЯ в группе М+МФ по сравнению с ПЛ составил 0,97 (95% ДИ 0,58–1,63), статистически значимых различий между сравниваемыми группами по данному показателю не выявлено. Все НЯ, зарегистрированные в данной возрастной группе, были легкой степени тяжести. Причинно-следственная связь НЯ с приемом препарата была выявлена в девяти случаях в каждой группе. Различия между группами по данной характеристике НЯ являются статистически незначимыми ($p=0,273$). Определенная связь с приемом препарата наблюдалась в 33,33% (3/9) случаев в группе М+МФ и в 44,44% (4/9) случаев в группе ПЛ. В основной группе в 22,22% (2/9) случаев наблюдалась вероятная связь с приемом препарата и в 22,22% (2/9) случаев наблюдалась возможная связь. Сомнительная связь выявлена в 22,22% (2/9) случаев в группе М+МФ и в 55,56% (5/9) случаев в группе ПЛ. Различия между группами по степени связи с приемом препарата были статистически незначимы ($p=0,143$).

Сравнение безопасности комбинации Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 с плацебо в возрастных категориях 40–60 и 61–75 лет

Safety comparison of Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 with placebo in the age groups 40–60 years and 61–75 years

Показатель безопасности	Возрастные категории					
	М+МФ	40–60 лет ПЛ	р	М+МФ	61–75 лет ПЛ	р
Число пациентов с НЯ, n (%)	7 (8,75)	13 (15,66)	0,234*	8 (10,96)	8 (11,59)	0,905*
Серьезные НР	0	0		0	0	
Тяжесть НЯ, n (%): легкие умеренной тяжести	7 (100)	11 (64,71) 6 (35,3)		12 (100)	17 (100)	
Предпринятые действия, n (%): действий не требуется (продолжение исследования согласно протоколу) назначение лечения для коррекции НЯ отмена препарата	6 (85,71) — —	10 (58,82) — —	0,303	7 (58,33) 3 (25) 2 (16,67)	14 (82,35) 3 (17,65) 0	0,167**
Исход НЯ, n (%): выздоровление / разрешение НЯ улучшение состояния стабилизация состояния неизвестен	7 (100) 0 0 0	10 (58,82) 3 (17,65) 1 (5,88) 3 (17,65)	0,314**	9 (75) 3 (25) 0 0	11 (64,71) 3 (23,53) 1 (5,88) 1 (5,88)	0,676**
Число НР, n (%)***	5 (71,43)	4 (23,53)	0,028**	9 (75)	9 (52,94)	0,273*

Примечания. * — точный критерий Фишера; ** — критерий χ^2 Пирсона; *** — НР (нежелательная реакция) — это НЯ, для которого выявлена причинно-следственная связь с приемом препарата.

Исходом НЯ было выздоровление / разрешение НЯ в основной группе в 75% случаев, а в группе ПЛ — в 64,71%. Различия между группами по исходу НЯ статистически незначимы ($p=0,676$).

При этом более чем в половине (58,33%) случаев в основной группе дополнительных вмешательств не понадобилось, в четверти (25%) случаев возникла необходимость в назначении дополнительного лечения для коррекции НЯ, а в двух случаях (16,67%) исследуемый препарат пришлось отменить. В группе ПЛ выздоровление наблюдалось в 11 случаях (64,71%), дополнительное лечение было необходимым в трех случаях (17,65%).

Результаты статистического анализа продемонстрировали отсутствие значимых различий по основным показателям безопасности между основной и контрольной группами у пациентов 40–60 и 61–75 лет, что свидетельствует о сопоставимом профиле безопасности комбинации Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 и ПЛ у пациентов как среднего, так и пожилого возраста (см. таблицу).

В группе пациентов 76–90 лет не зарегистрировано ни одного НЯ в группе М+МФ и в группе ПЛ, что свидетельствует о хорошей переносимости Мексидола и «самыми пожилыми» пациентами.

У пациентов всех трех возрастных групп не выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами в отношении частоты отклонений от нормы показателей жизненно-важных функций, таких как систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела, показатели общего и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Таким образом, был доказан сходный характер профилей безопасности препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и ПЛ для пациентов разных возрастных групп.

Заключение

Результаты исследования МЕМО и других исследований свидетельствуют о том, что Мексидол является безопасным и хорошо переносимым препаратом, в том числе пожилыми пациентами. В исследовании МЕМО была впервые продемонстрирована сопоставимая безопасность и переносимость Мексидола лицами среднего и пожилого возраста с хронической ишемией мозга, включая пациентов старше 75 лет. В условиях быстрого старения населения и роста числа пожилых пациентов с коморбидностью Мексидол представляется перспективным препаратом, позволяющим уменьшить полипрагмазию, повысить приверженность лечению и снизить риск развития опасных, в том числе угрожающих жизни, побочных эффектов и последствий лекарственных взаимодействий. В основе этого лежат следующие факторы:

- многообразие механизмов действия и фармакологических эффектов, подтвержденных в экспериментальных и клинических исследованиях;
- хороший профиль безопасности, подтвержденный в клинических исследованиях и опытом многолетнего широкого применения в реальной медицинской практике;
- сопоставимая безопасность у взрослых пациентов разных возрастных групп, включая «самых пожилых»;

- благоприятное влияние на ЦНС, позволяющее избежать или ограничить применение психотропных препаратов, способных вызывать серьезные НР у лиц пожилого возраста;

- низкий риск лекарственных взаимодействий;
- благоприятное влияние на качество жизни пациентов, продемонстрированное у пациентов с различной патологией [38–41].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):1055-68. doi: 10.1183/09031936.00059814
2. Global Health and Aging. Available from: http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf
3. Dobriansky PJ, Suzman RM, Hodes RJ. Why population aging matters: A global perspective. National Institute on Aging, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, US Department of State. 2007. Available from: <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/WPAM.pdf>
4. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):796-807. doi: 10.1111/bcp.12596. Epub 2015 May 22.
5. Gomes D, Gomes ER, Ribeiro-Vaz I, et al. Pharmacovigilance in Older Adults. In: New Insights into the Future of Pharmacoevidence and Drug Safety. June 2021. doi: 10.5772/intechopen.98665. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/77345>
6. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel 2019. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
7. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jan;13(1):15-22. doi: 10.1080/17512433.2020.1697676. Epub 2019 Nov 30.
8. Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem*. 2010 Jan;17(6):571-84.
9. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):173-86. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.002
10. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jun;73(6):759-70. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3
11. Mannesse CK, Derckx FH, de Ridder MA, et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000 Jan;29(1):35-9. doi: 10.1093/ageing/29.1.35
12. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, et al; German Net of Regional Pharmacovigilance Centers (NRPC). Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Feb;17(2):125-37. doi: 10.1080/14740338.2018.1415322
13. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54. doi: 10.1023/a:1015570104121
14. Patel PB, Patel TK. Mortality among patients due to adverse drug reactions that occur following hospitalisation: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Sep;75(9):1293-307. doi: 10.1007/s00228-019-02702-4
15. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, et al. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):808-17. doi: 10.1111/bcp.12600
16. Mahlknecht A, Wiedermann CJ, Sandri M, et al. Expert-based medication reviews to reduce polypharmacy in older patients in primary care: a northern-Italian cluster-randomised controlled trial. *BMC Geriatr*. 2021 Nov 23;21(1):659. doi: 10.1186/s12877-021-02612-0
17. Lau EY, Wojt I, Jeon YH, et al. Prevalence and Risk Factors for Drug-Related Problems in People With Dementia Living in the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022 Jun;23(6):980-91.e10. doi: 10.1016/j.jamda.2022.01.083
18. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. 2016 Feb;7(1):11-22. doi: 10.1177/2042098615615472
19. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44. doi: 10.1111/bcp.13590
20. Lee GB, Etherton-Beer C, Hosking SM, et al. The patterns and implications of potentially suboptimal medicine regimens among older adults: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2022 Jul 4;13:20420986221100117. doi: 10.1177/20420986221100117
21. Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polanska B, et al. Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 26;12:734045. doi: 10.3389/fphar.2021.734045
22. Jansen KM, Bell JS, Hilmer SN, et al. Effects of Changes in Number of Medications and Drug Burden Index Exposure on Transitions Between Frailty States and Death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jan;64(1):89-95. doi: 10.1111/jgs.13877
23. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship? *Drugs Aging*. 2022 Jun 29. doi: 10.1007/s40266-022-00952-z
24. Sergi G, De Rui M, Sarti S, Manzato E. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging*. 2011 Jul 1;28(7):509-18. doi: 10.2165/11592010-000000000-00000
25. Christopher C, Kc B, Shrestha S, et al. Medication use problems among older adults at a primary care: A narrative of literature review. *Aging Med (Milton)*. 2022 Mar 15;5(2):126-37. doi: 10.1002/agm2.12203. eCollection 2022 Jun.
26. Ulley J, Harrop D, Ali A, et al. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2019 Jan 18;19(1):15. doi: 10.1186/s12877-019-1031-4
27. Varallo R, de Oliveira AM, Zanetti ACB, et al. Drug-Induced Delirium among Older People. In: New Insights into the Future of Pharmacoevidence and Drug Safety. Jun 2021. doi: 10.5772/intechopen.95470. Available from: https://www.researchgate.net/publication/348476692_Drug-Induced_Delirium_among_Older_People
28. Kang H, Hong SH. Risk of Kidney Dysfunction from Polypharmacy among Older Patients: A Nested Case-Control Study of the South Korean Senior Cohort. *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):10440. doi: 10.1038/s41598-019-46849-7
29. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017 May 6;389(10081):1778-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31188-1
30. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39:1731-8. doi: 10.1016/j.exger.2004.05.011
31. Huisman-Baron M, van der Veen L, Jansen PA, et al. Criteria for drug selection in frail elderly persons. *Drugs Aging*. 2011 May 1;28(5):391-402. doi: 10.2165/11587200-000000000-00000

32. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90.
[Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90 (In Russ.)].
33. Воронина ТА. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-7. doi: 10.17116/jnevro202012004181
[Voronina TA. Geroprotective effects of ethyl-methylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-7. doi: 10.17116/jnevro202012004181 (In Russ.)].
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактивный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):53-60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60
[Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactive analysis of ethyl-methylhydroxypyridine succinate. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics*. 2016;8(3):53-60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60 (In Russ.)].
35. Елисеева ЛН, Карташова СВ. Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии когнитивных нарушений у коморбидных пациентов с патологией суставов на фоне артериальной гипертензии и ИБС. *Терапия*. 2020;(6):202-11. doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211
[Yeliseyeva LN, Kartashova SV. Mexidol® and Mexidol® forte 250 in consecutive therapy of cognitive disorders in comorbid patients with joint pathology on the background of arterial hypertension and ischemic heart disease. *Terapiya*. 2020;(6):202-11. doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211 (In Russ.)].
36. Федин АИ, Захаров ВВ, Танашян ММ и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117
[Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117 (In Russ.)].
37. Царегородцева СА, Бондаренко МЮ, Вахрамеева ЕВ, Азин АЛ. Мексидол в комплексной терапии посттравматических стрессовых расстройств. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;(1):148-51.
[Tsaregorodtseva SA, Bondarenko MYu, Vakhrameeva EV, Azin AL. Mexidol in the complex therapy of post-traumatic stress disorders. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006;(1):148-51 (In Russ.)].
38. Громова ОА, Торшин ИЮ, Стаховская ЛВ и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):97-107. doi: 10.17116/jnevro201811810197
[Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, et al. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):97-107. doi: 10.17116/jnevro201811810197 (In Russ.)].
39. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging*. 2012 Jan 1;29(1):15-30. doi: 10.2165/11598420-000000000-00000
40. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарциссов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;18:47-54.
[Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insul't*. 2006;18:47-54 (In Russ.)].
41. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65
[Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.)].
42. Толкачева ВВ, Казахмедов ЭР, Кобалава ЖД и др. Влияние Мексидола на качество жизни и функциональный статус пациентов с хронической ишемией головного мозга и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14:80-9. doi: 10.17116/kardio20211401180
[Tolkacheva VV, Kazakhmedov ER, Kobalava ZHD, et al. Effect of Mexidol on the quality of life and functional status of patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2021;14(1):80-9. doi: 10.17116/kardio20211401180 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2022/02.10.2022/06.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Ушкалова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>

Зырянов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Бутранова О.И. <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Дисфагия при болезни Альцгеймера

Коберская Н.Н.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В статье освещается проблема дисфагии, часто встречающейся у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), как правило, на продвинутых стадиях болезни и значительно затрудняющей ведение этой группы пациентов. Рассматриваются вопросы физиологии возрастного изменения функции глотания. Обсуждаются механизмы развития дисфагии у пожилых людей и при развитии БА. Отмечается, что области коры головного мозга, участвующие в акте нормального глотания, поражаются при БА. Наиболее опасным осложнением дисфагии является аспирация, которая повышает риск развития пневмонии и летального исхода. Отмечается, что дисфагия у пациентов с БА приводит к потере массы тела и повышенной зависимости от питания. Потеря массы тела увеличивает риск развития оппортунистических инфекций у пациентов с БА. В случае развития симптомов дисфагии большие проблемы вызывает прием таблетированных препаратов. В этом случае помогает использование диспергируемых или жидких форм препаратов. Приводится описание клинического случая тяжелой БА с использованием диспергируемой формы мемантина — Меморитаб. Осложнения, связанные с дисфагией, у пациентов с БА подчеркивают важность раннего выявления и лечения этого симптома. Понимание конкретных патологических процессов, которые лежат в основе способствующего развитию дисфагии заболевания, необходимо в целях своевременной адаптации лечения пациентов.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; дисфагия; мемантин; Меморитаб.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН. Дисфагия при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):83–89.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-83-89

Dysphagia in Alzheimer's disease

Koberskaya N.N.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

The article highlights the problem of dysphagia, which is often present in patients with Alzheimer's disease (AD), as a rule, at advanced stages of the disease and significantly complicates the management of this group of patients. Issues of age-related physiologic swallowing changes are considered. Mechanisms of dysphagia development in the elderly and in AD patients are discussed. It is noted that in AD areas of the cerebral cortex, involved in the act of normal swallowing are affected. The most dangerous complication of dysphagia is aspiration, which increases the risk of pneumonia and death. It is noted that dysphagia in patients with AD leads to weight loss and increased dependence on nutrition. Weight loss increases the risk of opportunistic infections in patients with AD. In the case of dysphagia symptoms development, pill administration causes great problems. In this scenario, the solution is the use of dispersible or liquid forms of drugs. We describe a clinical case of severe AD in which a dispersible form of memantine, Memoritab, was used. The complications associated with dysphagia in patients with AD highlight the importance of early detection and treatment of this symptom. Understanding the specific pathological processes of the underlying disease that contribute to the development of dysphagia is necessary in order to adapt the treatment of patients in a timely fashion.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; dysphagia; memantine; Memoritab.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN. Dysphagia in Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):83–89. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2022-5-83-89

Дисфагия (затрудненное глотание) является серьезной проблемой пожилого возраста. Дисфагия включает в себя группу симптомов, к которой относятся трудности или дискомфорт при продвижении пищевого комка из ротовой полости в пищевод [1]. Дисфагия — это восприятие того, что имеется препятствие для нормального движения проглоченной пищи, не сопровождающееся болевым син-

дромом. Возрастные изменения физиологии глотания, а также заболевания, связанные со старением, являются факторами, предрасполагающими к развитию дисфагии у пожилых людей.

В США дисфагия затрагивает 300–600 тыс. человек в год [2]. Хотя точная распространенность дисфагии не известна, предполагается, что ею страдают 15% всего пожило-

го населения [3]. Данные по США указывают, что в 2010 г. численность населения старше 65 лет составляла 40 млн человек, следовательно, до 6 млн пожилых людей могут страдать дисфагией.

Наиболее опасное осложнение дисфагии — аспирация, развитие последующей аспирационной пневмонии и связанное с этим увеличение смертности на 30–50% [4, 5]. Старение является независимым фактором риска развития дисфагии [6]. Симптомы дисфагии встречаются примерно у 1/3 здоровых пожилых людей и у 2/3 пожилых людей, госпитализированных по различным причинам [1, 7].

Глотание в пожилом возрасте

Физиология глотания меняется с возрастом. Пресби-фагия — это состояние, характеризующееся структурными и функциональными изменениями в механизме глотания у здоровых пожилых людей наряду с нормальным процессом старения. Возрастные изменения затрагивают все этапы глотания — оральный, глоточный и пищеводный [8, 9]. Изменения, наблюдаемые при пресби-фагии, включают снижение контроля подготовки и транспортировки пищевого комка, отсроченное начало глотания, замедленное открытие верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, снижение перистальтики и дисфункцию пищевода. С возрастом снижаются мышечная масса и эластичность соединительной ткани, что сопровождается замедлением процессов глотания. Эти возрастные изменения могут вызывать попадание пищи в верхние дыхательные пути. Со временем эти незаметные, но кумулятивные изменения могут способствовать увеличению частоты проникновения проглоченной пищи в верхние дыхательные пути и развитию аспирационных пневмоний. Помимо моторных изменений, возрастное снижение остроты вкуса и обоняния также может способствовать снижению глотательной способности.

Глотание регулируется сложным сенсомоторным механизмом, включающим произвольные и непроизвольные компоненты центральной нервной системы. Патологическое изменение этого механизма приводит к развитию дисфагии, которая может иметь витальные и социальные последствия, сказывающиеся на благополучии человека. В течение многих лет в медицинской литературе утверждалось, что глотание контролируется главным образом стволовыми структурами головного мозга [10]. Однако более поздние исследования предоставили доказательства того, что корковые и подкорковые структуры играют решающую роль в контроле глотания, показывая постоянную активацию в пре- и постцентральной извилинах, а также в передней поясной извилине и островковой доле головного мозга [11]. Двигательные ядра большинства задействованных мышц при глотании расположены в стволе головного мозга (ядра продолговатого мозга), особенно в ядре одиночного пути и добавочном ядре. Соматические рецепторы ротоглотки и гортани, включая вкусовые, температурные, ноцицептивные и рецепторы давления, активируются и передают информацию по афферентным чувствительным волокнам от рта и глотки в составе тройничного, языкоглоточного и блуждающего нервов к центральному генератору паттернов в ядре одиночного пути ствола головного мозга, где они соединяются с волокнами кортикобульбарного тракта (надъядерная иннервация) от нейронов прецентральной извилины и запускается реакция глотания, включая моторные ней-

роны ствола мозга, шейного отдела спинного мозга (C_{1-11}) и вышеперечисленных черепных нервов. Нарушение безопасности глотания у пожилых людей обусловлено замедлением физиологических защитных рефлексов (особенно закрытия преддверия гортани) [1]. В целом нарушение глотания в пожилом возрасте может быть вызвано нарушением орофарингеальной чувствительности, снижением количества нейронов головного мозга и замедленной синаптической проводимостью [12].

Дисфагия при болезни Альцгеймера

Процесс старения сам по себе не вызывает патологических изменений глотания, но является фактором риска развития дисфагии, как и когнитивные и функциональные нарушения пожилого возраста, которые ведут к нарушению компенсаторных стратегий, таких как, например, корректировка позы или координация глотания и дыхания [13]. Эти изменения наблюдаются при болезни Альцгеймера (БА), которая сопровождается развитием прогрессирующей деменции. Дисфагия является актуальной проблемой при БА. Распространенность нарушений глотания у пациентов с БА может достигать 93% [14], при этом 28% пациентов страдают от аспирации, подтвержденной при видеофлюороскопии [15]. Метаанализ, проведенный канадскими исследователями, показал распространенность дисфагии при БА у 32–45% пациентов при клинической оценке и у 84–93% пациентов при инструментальном исследовании [16]. Исследование американских авторов показало, что вероятность возникновения проблем с питанием в течение 18 мес у пациентов с прогрессирующей деменцией составляет 85,8% [17]. При прогрессирующей БА проблемы глотания возникают из-за сенсомоторных факторов, связанных с когнитивными изменениями, такими как нарушения внимания, памяти, речи, исполнительных функций и апраксия, и чаще всего наблюдаются на стадии тяжелой и средней степени выраженности деменции. Кроме того, больные часто испытывают трудности с самостоятельным питанием. Эти трудности могут быть связаны с когнитивными и двигательными нарушениями (мышечная слабость или апраксия, потеря аппетита и/или отказ от еды). При развитии поведенческих нарушений у пациентов с БА наиболее частой проблемой является отказ от пищи. Отказ от еды может выражаться пациентом вербально или жестами, а может быть результатом ошибочной интерпретации оральной апраксии и неспособности произвольно открыть рот [18]. На последней стадии деменции могут появиться примитивные рефлексы, такие как прикусывание ложки во время кормления, что может интерпретироваться как отказ от еды. Также отказ от еды может быть стратегией пациентов, которую они используют для того, чтобы получить больше времени для глотания перед тем, как получить следующую ложку. У пациентов с дисфагией часто отмечаются задержка реакции глотания и слабое движение языка. Это в сочетании с такими факторами риска, как деменция, спутанность сознания и прием определенных препаратов (в частности, нейролептиков), может привести к нарушению безопасности при глотании и развитию аспирационных пневмоний [15]. Дисфагия является частым симптомом деменции. Обычно у пациентов с деменцией наблюдается замедление процесса глотания [19]. Замедленные процессы глотания увеличивают время, необходимое для завершения приема пищи, что

в свою очередь провоцирует нарушение питания [19]. В результате у пациентов с БА наблюдается потеря массы тела, что увеличивает риск развития оппортунистических инфекций, таких как пневмония [20–22]. Пневмония является частой причиной летального исхода у пациентов с БА [23, 24], особенно на поздних стадиях заболевания [25].

У пациентов с ранней и средней стадией БА также были обнаружены изменения в физиологии глотания, которые повышают риск недоедания, обезвоживания или аспирационной пневмонии. Дисфагия на ранних стадиях БА характеризуется отсроченным глотанием и снижением объема движений языка [26], в то время как при умеренной БА наблюдаются трудности с пережевыванием, глоточным клиренсом, открытием верхнего пищеводного сфинктера, отмечается и видимая аспирация при видеофлюороскопии [15]. При БА поражаются области коры головного мозга, участвующие в акте нормального глотания, в том числе островок / нижняя лобная извилина, покрышечная часть [27] и передняя поясная кора [28]. В других исследованиях сообщалось об активности во время нормального глотания переднемедиальной височной доли [29] — той области коры головного мозга, которая значительно атрофируется при БА [30]. При БА изменения в физиологии глотания могут начаться задолго до того, как они будут диагностированы клинически. Традиционно дисфагия, аспирация и аспирационная пневмония рассматривались как последствия болезни на очень поздних стадиях. Аспирационная пневмония у амбулаторных больных БА достоверно и независимо ассоциировалась с тяжелой деменцией, наличием немых инфарктов в базальных ганглиях, приемом нейролептиков и мужским полом [25, 31]. Было показано, что средняя латентность глотательного рефлекса в группе пациентов с тяжелой БА значительно больше, чем в группе пациентов с легкой и умеренной БА [25]. Также некоторыми исследователями показано негативное влияние приема нейролептиков на функцию глотания у пациентов с БА — средняя латентность глотательного рефлекса после приема нейролептиков была значительно увеличена по сравнению с таковой до приема любого нейролептика [32]. Среди пациентов с БА, у которых когнитивные нарушения в течение года достигли тяжелой степени, пневмония чаще всего регистрировалась как причина летального исхода, в то время как сердечные заболевания, инсульт и другие распространенные причины смерти преобладали у пациентов с БА с менее выраженными когнитивными нарушениями [33].

Изменения глотания происходят на ранних стадиях заболевания. Следовательно, клиническая диагностика дисфагии и необходимая помощь пациентам также должны проводиться на ранней стадии болезни, прежде чем когнитивный дефицит станет слишком значительным и снизит вероятность того, что пациенты смогут сообщить лицам, осуществляющим уход, или медицинским работникам о симптомах дисфагии. В этих целях данной группе пациентов может быть полезна реабилитация глотания, которая не ставит под угрозу их когнитивные способности, например прием сгущенных жидкостей или смена приборов и посуды (использование ложки меньшего размера для облегчения проглатывания мелких кусочков). Лица, осуществляющие уход за пациентами с БА, также должны быть осведомлены о возможности развития нарушения глотания у пациента с БА наряду с потерей памяти и когнитивных функций.

Вопросы терапии болезни Альцгеймера

В случае развития симптомов дисфагии большие проблемы вызывает прием таблетированных препаратов. Согласно исследованию, проведенному в Великобритании и Северной Ирландии, 60% пациентов в возрасте от 60 до 89 лет испытывали трудности при глотании таблеток и капсул [34]. Недавнее исследование немецких авторов показало, что 37,4% пациентов (средний возраст — 62 года), посещающих врача общей практики, сообщали о трудностях проглатывания лекарств [35]. Для улучшения приверженности пациентов лечению и удобства приема препаратов большое значение приобрела разработка новых лекарственных форм. В этом случае хорошим выходом является использование диспергируемых или жидких форм препарата. Быстрое всасывание, быстрое начало действия и снижение потери лекарственного средства являются основными преимуществами этой лекарственной формы.

Препаратом выбора при ведении пациентов со средней и тяжелой БА является селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин. Глутамат — основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызывается активизацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [36].

Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием бета-амилоида; кроме того, мемантин уменьшает аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости [37].

Было проведено как минимум шесть плацебоконтролируемых исследований продолжительностью около 6 мес, в том числе три исследования — у больных с умеренной и тяжелой БА [38]. Мемантин стал первым препаратом, эффективность которого была показана у пациентов с тяжелой деменцией (<10 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса) [39]. Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени показана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [40, 41]. У пациентов с умеренной или выраженной деменцией комбинация мемантина с донепезилом показала значимое улучшение когнитивных функций и поведения пациентов [42, 43]. Анализ 14 плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, включивших около 3700 пациентов, показал, что применение мемантина при умеренной или выраженной БА в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы или без них приводит к значимому (в сравнении с плацебо) улучшению общего рейтинга деменции, показателей когни-

тивных функций, ежедневной активности пациентов, поведения и настроения, показателей нейропсихиатрического опросника [44]. Анализ динамики отдельных когнитивных функций в процессе контролируемых исследований показывает, что наибольшее улучшение отмечается в тестах, оценивающих ориентацию, понимание обращенной речи, а также конструктивные праксис и зрительно-пространственные функции. Таким образом, эффект мемантина проявляется в улучшении способности пациентов к коммуникации и взаимодействию с окружающими [41], что имеет большое значение в случае развития дисфагии у данных пациентов.

Мемантин хорошо переносится, редко вызывает побочные эффекты, поэтому его отмена редко требуется у пациентов с БА. Следует подчеркнуть, что прием пищи не влияет на всасывание препарата. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости препарата лечение им целесообразно продолжать как можно дольше. Возможность длительного приема препарата предопределяется его удивительно хорошей переносимостью, которая проявляется даже у наиболее сложной для лечения категории пациентов — с тяжелой БА. Обзор трех шестимесячных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с умеренной и тяжелой БА показал, что в целом частота и профиль побочных эффектов при приеме мемантина соответствуют таковым при приеме плацебо [45]. В отдельных исследованиях показана несколько более высокая частота галлюцинаций, спутанности сознания, головной боли и артериальной гипертензии [46]. Однако совместный анализ данных всех трех исследований показал, что частота любого побочного эффекта, наблюдавшегося на фоне приема мемантина более чем у 5% больных, не превышала в 2 раза аналогичный показатель в группе, принимавшей плацебо. Более того, выход из исследования вследствие побочных эффектов на фоне приема мемантина отмечался значительно реже, чем на фоне приема плацебо, а частота возбуждения на фоне приема мемантина была почти в 2 раза ниже, чем в группе плацебо [47]. По данным метаанализа отмечено положительное влияние мемантина на нервно-психические нарушения у пациентов с БА: агрессию, возбуждение, расторможенность и галлюцинации [48]. Применение мемантина в комбинации с нелекарственными методами терапии позволяет в части случаев не использовать антипсихотики, назначения которых следует избегать при БА [49]. При применении мемантина в таблетках у пациентов с БА и нарушениями глотания могут отмечаться значительные изменения в поведении, что ставит под угрозу приверженность фармакотерапии. Лица, осуществляющие уход за такими пациентами, обычно прибегают к измельчению таблеток или вскрытию капсул для облегчения приема препаратов. Манипуляции с таблетками или капсулами, если это не указано четко в маркировке продукта, являются использованием лекарства не по прямому назначению. Подобные манипуляции с препаратами могут повлиять на биофармацевтические характеристики лекарства и его терапевтическую эффективность, что приводит к усилению побочных реакций у пациента (например, прием измельченной формы приводит к быстрому всасыванию всей дозы с неблагоприятными последствиями для пациента). Лекарства, используемые для лечения БА, в том числе и мемантин, могут применяться в альтернативных формах [50]. Изучается возможность

трансдермального введения мемантина, что значительно повышает приверженность пациентов лечению и, как следствие, ведет к облегчению для лиц, осуществляющих уход [50]. У пациентов с нарушением глотания можно применять мемантин в диспергируемой форме, который в России выпускается под торговым названием Меморитаб. Препарат производится отечественной компанией «Озон Фармацевтика» по всем стандартам GMP. Он выпускается в диспергируемых таблетках в дозах 10 и 20 мг. Диспергируемые таблетки Меморитаба имеют риск и легко делятся пополам, если необходима титрация дозы. Таблетку нужно растворить в небольшом количестве воды (10–50 мл или 1/4 стакана), перед употреблением раствор необходимо перемешать. После приема внутрь препарат быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. В исследовании британских ученых, оценивающих переносимость пациентами пероральных твердых лекарственных средств, было показано, что у 11% участников отмечались трудности при глотании таблетированных препаратов. Считалось, что участники с трудностями глотания чаще имеют проблемы с глотанием таблеток и капсул больших размеров (таблетки 11 и 13 мм и капсулы размера 00) по сравнению с участниками без дисфагии [51]. Диспергируемые/шипучие таблетки для перорального приема считаются наиболее приемлемыми в этой группе пациентов, за ними следовали минитаблетки. Наименее предпочтительными были жевательные таблетки и гранулы [52].

Современные методы лечения дисфагии у пациентов с БА сосредоточены на компенсаторных подходах, которые не приводят к поддержанию или улучшению функции глотания. Дисфагия в настоящее время определяется как гериатрический синдром, поэтому врачам и специалистам здравоохранения требуются всесторонние клинические рекомендации по диагностике и лечению дисфагии. Турецкие исследователи предложили клинические рекомендации по ведению гериатрических пациентов с дисфагией, согласно которым все пожилые люди в возрасте 80 лет и старше независимо от наличия симптомов и/или факторов риска, а также лица в возрасте 65 лет и старше с факторами риска и/или симптомами и признаками дисфагии должны один раз в год проходить скрининг с помощью простого скринингового теста на дисфагию [53]. Были предложены три вопроса, которые можно использовать в качестве скринингового теста на дисфагию:

1. Испытываете ли Вы трудности при глотании твердой пищи / жидкости?
2. Испытываете ли Вы кашель, удушье или затрудненное дыхание во время / после употребления твердой пищи / жидкости?
3. Как Вы думаете, есть ли у Вас какая-либо разница или изменения в употреблении твердой/жидкой пищи по сравнению с более молодым возрастом?

Общее системное обследование таких пациентов должно включать обследование неврологической, сердечно-легочной, желудочно-кишечной, зубочелюстной и костно-мышечной систем, которые могут быть связаны с дисфагией, выбор инструментального метода должен определяться междисциплинарной бригадой специалистов с учетом особенностей основной патологии, типа дисфагии, особенностей пациента и центра, выполняющего оценку [53]. Гигиена полости рта, уход за зубами и ортопедическая реабили-

литация являются эффективными методами реабилитации и рекомендуются в качестве методов первой линии в лечении дисфагии у пожилых людей. Также к методам лечения первой линии относятся различные модификации диеты и приема пищи: уменьшение порций и увеличение количества приемов пищи, прием пищи размером «на один укус», удаление проблемной пищи (например, твердой пищи) из рациона, медленное питание и запивание каждого глотка жидкостью [54]. Потеря вкусовых ощущений, уменьшение количества сенсорных рецепторов и изменения реологических свойств слюны происходят с возрастом независимо от развития заболевания. Описывается положительный эффект холодовой и тактильной стимуляции ротовой полости при развитии нарушений глотания [55]. Упражнения для головы и шеи (движение и укрепление мышц) могут быть эффективны для пожилых людей, но они рекомендованы в качестве метода лечения второй линии [53]. Основным принципом реабилитации заключается в том, что лучшая терапия любого нарушения деятельности — это сама деятельность. Например, ходьба, как правило, является лучшим упражнением для улучшения навыков передвижения. Точно так же глотание, как правило, является лучшим методом лечения расстройств глотания.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 83 лет, жалоб не предъявляет, обследование затруднено из-за когнитивных нарушений. Пациентка не может дать сведений о себе, дезориентирована во времени и месте. Со слов дочери, перестала ориентироваться в пределах квартиры, нуждается в помощи при одевании и приеме пищи, часто поперхивается при еде, периодически отказывается от приема пищи, возникли проблемы с приемом таблетированных препаратов, тазовые функции не контролирует, поэтому используются памперсы. Пациентка в ясном сознании, контакт ограничен ввиду грубого когнитивного дефекта и речевых нарушений. Функция черепных нервов остается сохранной, парезов нет, походка «осторожная», атаксии нет.

Нейропсихологическое исследование затруднено из-за грубой амнестической афазии: в Бостонском тесте названия потребовались 22 фонематические подсказки, 10 предметов не названо. Пациентка не полностью понимает развернутую речь, сохранено понимание только простых команд, отмечаются фонетические и вербальные парафазии, чтение и письмо также нарушены, отмечаются эхолалия и апраксия при всех пробах, оральная апраксия. Счет невозможен, рисунок грубо нарушен. Тест «5 слов»: при непосредственном вос-

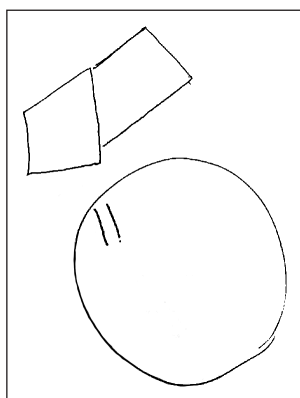


Рис. 1. Тест рисования часов (круг нарисован врачом) и рисование геометрических фигур (перекрещенные пятиугольники) пациентки К., 83 лет

Fig. 1. The clock-drawing test (circle drawn by a doctor) and geometric figures drawing (crossed pentagons) of patient K., 83 years old

произведении названо одно слово, при отсроченном воспроизведении не названо ни одного слова, подсказки не эффективны. Пациентка не делает попытки нарисовать часы (рис. 1). Мышление нарушено в грубой степени в результате инертности интеллектуальных процессов. Краткая шкала оценки психического статуса — 8 из 30 баллов, Шкала оценки лобной дисфункции — 8 из 18 баллов.

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (рис. 2): выраженное уменьшение объема гиппокампов, продольная складчатость их головок выражена слабо, высота головок резко снижена, дифференцировка вещества выражена недостаточно.

Родственникам даны рекомендации по сохранению у пациентки регулярной физической и умственной активности, ввиду развившихся проблем с глотанием рекомендовано продолжить прием мемантина в диспергируемой форме — Меморитаб в суточной дозе 30 мг.

При последующей беседе с родственниками пациентки те сообщили, что прием препарата не вызывает сложностей, лечение пациентки проводится непрерывно в рекомендованной дозе.

Заключение

Последствия дисфагии у пациентов с БА являются достаточно серьезными. Дисфагия может привести к социальной изоляции и снижению качества жизни пациентов. Высокое социально-экономическое бремя БА в основном связано с требованиями к уходу за пациентами с БА, который является очень сложной задачей для лиц, осуществляющих его, и членов семьи. Значительные трудности в уходе вызваны снижением повседневной жизнедеятельности пациентов с БА, в частности, нарушением глотания. Осложнения, связанные с дисфагией, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями подчеркивают важность раннего выявления и лечения дисфагии. Понимание конкретных патологических процессов, лежащих в основе способствующего дисфагии заболевания, помогает адаптировать оценку симптоматики и соответственно проводимой терапии. Однако современные представления о дисфагии у лиц с БА как в значительной степени о проявлении поздней или даже терминальной стадии болезни ведут к тому, что не существует стандартного скрининга или оценки дисфагии. Это не-

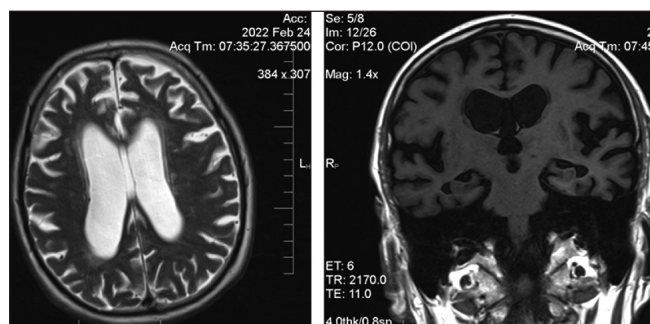


Рис. 2. МР-томограммы пациентки К., 83 лет: отмечается выраженная атрофия гиппокампа и всего головного мозга с преобладанием слева

Fig. 2. MRI scans of patient K., 83 years old: there is a pronounced atrophy of the hippocampus and the entire brain, with a predominance on the left

правильное восприятие приводит к тому, что реабилитационные стратегии могут оказаться невозможными на более позднем этапе прогрессирования болезни из-за выраженности когнитивных нарушений. В основе ведения пациентов с дисфагией лежит терапия основного заболевания, в рамках которого развилась дисфагия, в частности БА. Поэтому применение нетаблетированных препаратов (диспергируемых, жидких, трансдермальных форм) является оптимальным выходом при развитии дисфагии у пациентов с БА. Та-

ким образом, врачи должны регулярно исключать трудности с глотанием у пациентов, чтобы избежать несоблюдения режима лечения и ненадлежащих модификаций препарата. Разработка альтернативных лекарственных форм, пригодных для людей с трудностями при глотании таблетированных препаратов, может стать перспективным направлением ведения таких пациентов. Диспергируемая форма мемантина — Меморитаб — является хорошей альтернативой для пациентов с трудностями глотания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baijens LW, Clave P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders — European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016 Oct 7;11:1403-28. doi: 10.2147/CIA.S107750
2. ECRI Health Technology Assessment Group. Diagnosis and treatment of swallowing disorders (dysphagia) in acute-care stroke patients. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 1999 Mar;(8):1-6.
3. Barczy SR, Sullivan PA, Robbins J. How should dysphagia care of older adults differ? Establishing optimal practice patterns. *Semin Speech Lang*. 2000;21(4):347-61. doi: 10.1055/s-2000-8387
4. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons — from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging*. 2016 Feb 23;11:189-208. doi: 10.2147/CIA.S97481
5. Patel DA, Krishnaswami S, Steger E, et al. Economic and survival burden of dysphagia among inpatients in the United States. *Dis Esophagus*. 2018 Jan 1;31(1):1-7. doi: 10.1093/dote/dox131
6. Estupinan Artiles C, Regan J, Donnellan C. Dysphagia screening in residential care settings: A scoping review. *Int J Nurs Stud*. 2021 Feb;114:103813. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103813. Epub 2020 Oct 28.
7. Abu-Ghanem S, Chen S, Amin MR. Oropharyngeal Dysphagia in the Elderly: Evaluation and Prevalence. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2020;8:34-42. doi: 10.1007/s40136-020-00258-x
8. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Cray MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 2012;7:287-98. doi: 10.2147/CIA.S23404. Epub 2012 Jul 30.
9. McCoy YM, Varindani Desai R. Presbyphagia versus dysphagia: identifying age-related changes in swallow function. *Perspect ASHA Spec Interest Groups*. 2018 Jan;3(15):15-21. doi: 10.1044/PERSP3.SIG15.15
10. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2001 Apr;81(2):929-69. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.929
11. Martin R, Barr A, Macintosh B, et al. Cerebral cortical processing of swallowing in older adults. *Exp Brain Res*. 2007 Jan;176(1):12-22. doi: 10.1007/s00221-006-0592-6. Epub 2006 Aug 5.
12. Wieseke A, Bantz D, Siktberg L, Dillard N. Assessment and early diagnosis of dysphagia. *Geriatr Nurs*. 2008 Nov-Dec;29(6):376-83. doi: 10.1016/j.gerinurse.2007.12.001
13. Correia Sde M, Morillo LS, Jacob Filho W, Mansur LL. Swallowing in moderate and severe phases of Alzheimer's disease. *Arg Neuropsiquiatr*. 2010 Dec;68(6):855-61. doi: 10.1590/s0004-282x2010000600005
14. Feinberg MJ, Ekberg O, Segall L, Tully J. Deglutition in elderly patients with dementia: findings of videofluorographic evaluation and impact on staging and management. *Radiology*. 1992 Jun;183(3):811-4. doi: 10.1148/radiology.183.3.1584939
15. Horner J, Alberts MJ, Dawson DV, Cook GM. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1994 Fall;8(3):177-89. doi: 10.1097/00002093-199408030-00004
16. Affoo RH, Foley N, Rosenbek J, et al. Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Dec;61(12):2203-13. doi: 10.1111/jgs.12553
17. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009 Oct 15;361(16):1529-38. doi: 10.1056/NEJMoa0902234
18. Melgaard D, Rodrigo-Domingo M, Mørch MM. The Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Acute Geriatric Patients. *Geriatrics (Basel)*. 2018 Mar 26;3(2):15. doi: 10.3390/geriatrics3020015
19. Groher ME, Cray MA. Dysphagia: Clinical Management in Adults and Children. Hardcover ISBN: 9780323636483. eBook ISBN: 9780323636490
20. Van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, et al. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 Jun;12(5):344-54. doi: 10.1016/j.jamda.2010.12.099. Epub 2011 Mar 21.
21. Rofes L, Arreola V, Almirall J, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Practice*. 2011;2011:818979. doi: 10.1155/2011/818979. Epub 2010 Aug 3.
22. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, et al. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age Ageing*. 2012 May;41(3):376-81. doi: 10.1093/ageing/afs006. Epub 2012 Feb 5.
23. Brunnström HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. *Eur J Neurol*. 2009 Apr;16(4):488-92. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02503.x
24. Van der Steen JT, Ooms ME, Mehr DR, et al. Severe dementia and adverse outcomes of nursing home-acquired pneumonia: evidence for mediation by functional and pathophysiological decline. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Mar;50(3):439-48. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50108.x
25. Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*. 2001 Sep-Oct;47(5):271-6. doi: 10.1159/000052811
26. Priefer BA, Robbins J. Eating changes in mild-stage Alzheimer's disease: a pilot study. *Dysphagia*. 1997 Fall;12(4):212-21. doi: 10.1007/PL00009539
27. Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, Menon RS. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol*. 2001 Feb;85(2):938-50. doi: 10.1152/jn.2001.85.2.938
28. Kern M, Birn R, Jaradeh S, et al. Swallow-related cerebral cortical activity maps are not specific to deglutition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Apr;280(4):G531-8. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.4.G531
29. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol*. 1999 Jul;277(1):G219-25. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219
30. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer dis-

- ease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997 Oct;56(10):1095-7. doi: 10.1097/00005072-199710000-00002
31. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*. 1997 Feb 10;157(3):321-4.
32. Foster P. Neuroleptics equivalence. *Pharm J*. 1989;243:431-2.
33. Kukull WA, Brenner DE, Speck CE, et al. Causes of death associated with Alzheimer disease: variation by level of cognitive impairment before death. *J Am Geriatr Soc*. 1994 Jul;42(7):723-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb06531.x
34. Strachan I, Greener M. Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise. *Pharm Pract*. 2005;15:411-4.
35. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;69(4):937-48. doi: 10.1007/s00228-012-1417-0. Epub 2012 Sep 29.
36. Schmidt R, Ropele S, Ebenbauer B, et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):2526. doi: 10.1016/j.jalz.2008.05.1147
37. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Sep 20;8:39. doi: 10.1186/s13195-016-0207-9
38. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20-7. doi: 10.1159/000102568. Epub 2007 May 10.
39. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2015;(5):28-33. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-28-33 [Parfyonov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2015;(5):28-33. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-28-33 (In Russ.)].
40. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Feb;14(2):135-46. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0
41. 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
42. 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
43. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Aug 21;12(8):e0183586. doi: 10.1371/journal.pone.0183586
44. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
45. Antonanzas F, Rive B, Badenas JM, et al. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: An adaptation in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006 Jun;7(2):137-44. doi: 10.1007/s10198-006-0355-0
46. Jönsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005 Jun;3(2):77-86. doi: 10.1016/j.amjopharm.2005.05.002
47. Mecocci P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 May;24(5):532-8. doi: 10.1002/gps.2226
48. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839
49. 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
50. Del Rio-Sancho S, Serna-Jimenez CE, Calatayud-Pascual MA, et al. Transdermal absorption of memantine – effect of chemical enhancers, iontophoresis, and role of enhancer lipophilicity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012 Sep;82(1):164-70. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.06.005. Epub 2012 Jun 23.
51. Liu F, Ghaffur A, Bains J, Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm*. 2016 Oct 30;512(2):374-81. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.007. Epub 2016 Mar 9.
52. Mohilyuk V, Patel K, Scott N, et al. Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing Difficulties. *AAPS PharmSciTech*. 2019 Nov 11;21(1):3. doi: 10.1208/s12249-019-1534-5
53. Umay E, Eyigor S, Bahat G, et al. Best Practice Recommendations for Geriatric Dysphagia Management with 5 Ws and 1H. *Ann Geriatr Med Res*. 2022 Jun;26(2):94-124. doi: 10.4235/agmr.21.0145. Epub 2022 May 9.
54. Abdel Jalil AA, Katzka DA, Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. *Am J Med*. 2015 Oct;128(10):1138.e17-23. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.026. Epub 2015 May 23.
55. Malik SN, Khan MS, Ehsaan F, Tul-Ain Q. Effectiveness of swallow maneuvers, thermal stimulation and combination both in treatment of patients with dysphagia using functional outcome swallowing scale. *Biomed Res*. 2017;28:1479-82.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.07.2022/19.09.2022/20.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Озон». 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 “Ozon” LLC. 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.

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

Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли

Исайкин А.И., Насонова Т.И., Мухаметзянова А.Х.

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

Хроническая боль в нижней части спины (ХБНС) — самый частый хронический болевой синдром, который приводит к снижению качества жизни и к нетрудоспособности. У пациентов с ХБНС значимо чаще встречаются тревожные и депрессивные расстройства. Выявлено негативное влияние ХБНС на когнитивные способности и сон. Лечение пациентов с ХБНС следует начинать с немедикаментозных методов, в том числе с образовательной программы, кинезиотерапии, когнитивно-поведенческой терапии. Антидепрессанты назначают при ХБНС для уменьшения выраженности сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств, улучшения сна и облегчения боли. Обсуждаются эффективность и безопасность применения сертралина (Серенаты) при ХБНС, его дополнительные нейрохимические механизмы действия в виде влияния на обратный захват дофамина, взаимодействия с сигма-рецепторами, низкая частота побочных эффектов, высокая приверженность пациентов терапии.

Ключевые слова: боль в спине; люмбоишиалгия; хроническая боль; коморбидность; психические расстройства; когнитивные нарушения; тревога; депрессия; соматизация; сертралин (Серената).

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Насонова ТИ, Мухаметзянова АХ. Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95

Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain

Isaikin A.I., Nasonova T.I., Mukhametzyanova A.Kh.

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

Chronic low back pain (CLBP) is the most common chronic pain syndrome that causes deterioration of the quality of life and disability. Anxiety and depressive disorders are significantly more common in patients with CLBP. The negative impact of CLBP on cognitive abilities and sleep was revealed. Treatment of patients with CLBP should be started with non-pharmacological methods, including an educational program, kinesiotherapy, and cognitive behavioral therapy. Antidepressants are prescribed for CLBP to reduce the severity of associated anxiety and depressive disorders, improve sleep and relieve pain. The efficacy and safety of sertraline (Serenata) in CLBP, its additional neurochemical mechanisms of action due to its effect on dopamine reuptake, interaction with sigma receptors, low incidence of side effects, and high adherence of patients to therapy are discussed.

Keywords: back pain; sciatica; chronic pain; comorbidity; mental disorders; cognitive impairment; anxiety; depression; somatization; sertraline (Serenata).

Contact: Alexey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaikin AI, Nasonova TI, Mukhametzyanova AKh. Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95

Хроническая боль в нижней части спины (ХБНС) является самым частым хроническим болевым синдромом опорно-двигательного аппарата, с которым связаны огромные социальные и экономические издержки, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Наличие ХБНС отрицательно влияет на профессиональную и повседневную бытовую деятельность, снижает самооценку, ограничивает социальные контакты [1], ассоциируется с принятием роли больного, с потерей уверенности в благоприятном исходе [2]. Хроническая поясничная боль (ХПБ) является самым значимым состоянием, влияющим на такой показатель, как

количество лет жизни, прожитых с инвалидностью [3, 4]. Снижение качества жизни у пациентов с ХПБ сравнимо с таковым у онкологических пациентов [5]. В крупном системном обзоре (2022) было показано, что психологический статус был наиболее значительным фактором, влияющим на качество жизни пациентов с ХПБ [6].

Хроническая боль (длительностью свыше 3 мес) представляет собой клинический синдром, принципиально отличающийся от острой боли. Различие касается не только продолжительности боли, но и влияния факторов, вызывающих и поддерживающих процесс хронизации, включая

физические, психологические и социальные. Лишь у небольшой части пациентов удается установить конкретный анатомический источник боли; все больше данных подтверждает важную роль центральных механизмов в развитии стойкой инвалидизирующей боли [7].

По данным метаанализа, наиболее значимыми психологическими факторами, усугубляющими инвалидизацию при ХПБ, были уровни тревоги и депрессии, а защитным фактором — уверенность в себе (самоэффективность) [8]. Роль психологических факторов при ХБНС недооценивается как врачами, так и пациентами. До сих пор диагностика и лечение фокусируются на поиске анатомических источников боли, что приводит к избыточному, необоснованному использованию диагностических (включая нейровизуализационные) и лечебных (в том числе инвазивных) мероприятий. Исследование, проведенное в Германии в 2022 г., показало, что 2/3 пациентов не согласились с тем, что психологические проблемы играют роль в развитии и поддержании у них ХБНС [9]. В настоящее время отмечается разрыв между эпидемиологическими исследованиями и исследованиями по уменьшению инвалидности при ХПБ. В клинических руководствах, посвященных боли в спине, практически отсутствует информация о ведении пациентов с ХБНС с коморбидными эмоциональными нарушениями [10].

Тревожные и депрессивные расстройства

Частота депрессии и тревожных расстройств значимо выше среди пациентов с ХБНС по сравнению с остальной популяцией [11].

Между хронической болью и эмоциональными расстройствами имеется двусторонняя взаимосвязь: наличие одного расстройства увеличивает риск развития другого [12]. Например, наличие депрессии повышает риск развития новых эпизодов поясничной боли, причем этот риск зависит от тяжести депрессии [13]. При наличии депрессии у пациентов с ХБНС интенсивность болевого синдрома была выше, они чаще обращались за медицинской помощью и имели худший прогноз [14].

В основе тревожных расстройств при ХПБ лежит катастрофизация — преувеличенное негативное представление о тяжести заболевания, дополнительно подкрепляющееся неправильной информацией о болезни. Пациенты фиксированы на своих ощущениях, избегают любых движений, которые, по их мнению, могут принести вред и усилить боль, что приводит к резкому снижению физической и сексуальной активности. Возникает патологическая двигательная реакция — кинезиофобия — в виде избегания движения, вплоть до отказа от элементарных бытовых действий. Ограничение физической активности приводит к потере мышечной массы, к депрессии и социальной изоляции, создает порочный круг, который усиливает хронические болевые ощущения [15–17].

Конкретные механизмы взаимосвязи эмоциональных нарушений и хронической боли до конца не ясны. Тем не менее в последние годы предпринимаются попытки выявления этих механизмов с использованием современных методов исследования. Обсуждается роль общих генетических, морфофункциональных и нейромедиаторных изменений [18]. Считается, что у пациентов с ХБНС наблюдается снижение активности противоболевой системы — нисходящих тормозных влияний (передней поясной коры, пре-

фронтальной коры) и их модулирующего влияния на прилежащее ядро (контролирующее высвобождение мю-опиоидов); аналогичные изменения наблюдаются при наличии эмоциональных расстройств (высокой катастрофизации, тревоги и депрессии). Нарушение вышеописанных процессов возникает из-за дисбаланса моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина), что является точкой приложения для фармакотерапии. В последние годы активно обсуждается роль нарушений дофаминовой модуляции в развитии боли и психопатологических реакций. При наличии депрессии, тревоги или стресса дофаминовый ответ на болевые раздражители недостаточен, в результате чего подавляется механизм торможения боли [19].

Когнитивные нарушения

Результаты недавних исследований свидетельствуют, что хронический болевой синдром приводит к снижению когнитивных функций. Имеются доказательства положительной корреляционной связи между наличием хронической боли и возникновением деменции альцгеймеровского типа [20].

Выявлено негативное влияние ХПБ на когнитивные способности: у пациентов с ХБНС обнаружены нейродинамические нарушения внимания, гибкости мышления, скорости обработки информации и памяти [21]. По данным экспериментальных и клинических исследований, это может быть связано с тем, что хроническая боль запускает каскад воспалительных реакций в клетках нейроглии с активацией различных классов цитокинов как в периферической, так и в центральной нервной системе. Эти реакции приводят к структурно-функциональным изменениям в лимбико-ретикулярном комплексе, вызывая не только аффективные, но и когнитивные нарушения [22–24]. Обнаружено значительное снижение плотности серого вещества в областях, связанных с обработкой и модуляцией боли (дорсолатеральные отделы префронтальной коры, таламуса и поясной извилины) у пациентов с ХБНС [25]. В экспериментальных исследованиях было показано, что хроническая боль и стресс вызывают изменения в гиппокампе с отложением тау-протеина, что может стать причиной нарушений памяти, ведущих к деменции [26, 27].

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и функциональной МРТ определены морфологические изменения серого и белого вещества в специфических областях головного мозга у пациентов с ХБНС. Выявлена повышенная активация областей мозга, отвечающих за боль, со снижением активности в антиноцицептивных системах в ответ на болевое раздражение [28]. Оценка функции мозга методом динамической МРТ при когнитивном тестировании показала снижение активности зон мозга, отвечающих за внимание и когнитивные функции, в группе пациентов с ХПБ [29]. По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, мозговой кровоток был снижен в мезолимбических областях, которые отвечают за когнитивные функции у 88% пациентов с хронической болью. На основе воксельной морфометрии было обнаружено уменьшение объемов серого вещества префронтальной коры и миндалины у пациентов с ХПБ. Интересным является факт обратимости этих изменений при адекватном лечении [30].

Мультидисциплинарный подход**Немедикаментозные методы**

Согласно рекомендациям последних клинических руководств, лечение пациентов с ХБНС следует начинать с немедикаментозных методов. Важно учитывать значительное влияние качества отношений между врачом и пациентом. Необходимо проводить образовательную беседу с пациентом с целью формирования правильных представлений пациента о заболевании, необходимости ранней активизации, использовании продуктивных копинг-стратегий. В зарубежных руководствах по ведению пациентов с ХПБ эффективными считаются такие методы немедикаментозного лечения, как образовательная программа, психологические методы лечения, включая когнитивно-поведенческую терапию, школы «боли в спине» для пациентов, индивидуальная и групповая лечебная физкультура, комбинированная терапия.

Образовательная программа показана всем пациентам с болевым синдромом. Психологическая помощь рекомендуется пациентам с аффективными расстройствами или плохо купируемой постоянной болью [31]. Психологическая помощь при хронической боли направлена на уменьшение эмоциональных расстройств и инвалидизации, связанных с болью, путем изменения негативных убеждений и поведения. Однако остается неопределенность в отношении их эффективности в долгосрочной перспективе [32, 33]. Данные последнего Кокрейновского обзора (2020) подтвердили эффективность когнитивно-поведенческой терапии в уменьшении боли, инвалидности и эмоциональных нарушений при различных вариантах хронической боли, включая ХПБ. Убедительных доказательств эффективности других психологических методик при хронической боли в настоящее время не получено, однако относительно эффективными считаются майндфулнесс (терапия осознанности), методики релаксации и биологической обратной связи [34].

В системном Кокрейновском обзоре 2017 г. показано, что различные варианты физической активности и лечебная физкультура могут способствовать уменьшению интенсивности боли, улучшению физической функции и качества жизни [35]. Наиболее обоснованной теорией снижения боли при физических упражнениях является активация нескольких звеньев антиноцицептивной системы с увеличением концентрации эндорфинов, серотонина, катехоламинов и эндоканнабиноидов, которые могут модулировать восприятие боли [36, 37]. Регулярная физическая активность уменьшает болевые ощущения через активацию структур мозга на уровне дорсолатеральной префронтальной коры, поясной извилины и околоспинального вещества [38]. В экспериментальных моделях было показано, что физические упражнения вызывают нейромедиаторные изменения в мезокортиколимбической системе головного мозга, что приводит к уменьшению боли, регрессу «болевого памяти» и поведению «избегания боли» [37]. Приверженность выполнению упражнений можно улучшить при использовании программ тренировок, которые разработаны с учетом предпочтений пациентов, обстоятельств жизнедеятельности, уровня физической подготовки и опыта упражнений [39].

Антидепрессанты

Антидепрессанты назначают при ХПБ для облегчения боли, улучшения сна и уменьшения сопутствующих

тревожных и депрессивных расстройств. Назначение этих препаратов рекомендовано в последних отечественных и зарубежных руководствах, посвященных боли в спине [40–43]. Антидепрессанты представляют собой широкую группу лекарственных средств, классифицируемых в соответствии с их действием. Большинство доступных в настоящее время антидепрессантов действуют через системы моноаминовых нейротрансмиттеров. Обсуждается роль нейронной пластичности с изменениями в зонах эмоциональной и социальной обработки, при этом механизм собственно обезболивающего действия изучен недостаточно [44]. В то же время данные последних системных обзоров говорят о том, что эффект фармакологического лечения ХПБ на облегчение боли и функцию является небольшим или умеренным по сравнению с плацебо. По мнению авторов, антидепрессанты наиболее показаны при наличии доказанных эмоциональных расстройств у пациентов с ХПБ. Подчеркивается важность персонализированного подхода с выделением подгрупп пациентов с хорошим ответом на специфическое фармакологическое лечение [45–47]. Для выявления эмоциональных нарушений широко используются различные опросники. В повседневной практике врача наиболее удобны скрининговые шкалы: для выявления тревоги и депрессии используется Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), при подозрении на фибромиалгию (хронический распространенный болевой синдром) — шкала FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool). В европейских клинических руководствах по ведению поясничных болей рекомендовано применение простой и удобной шкалы STaRT Back Screening Tool. На основании этой шкалы выбирается тактика лечения: назначение психотерапии и психофармакотерапии наиболее показано при высоком риске хронизации. Использование опросников не отменяет значимость консультации психиатра, особенно при высоком уровне эмоциональных нарушений и затянувшемся болевом синдроме, рефрактерном к терапии.

Применение сертралина

Сертралин (Серената; TORRENT PHARMACEUTICAL) — это современный антидепрессант, относящийся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты группы СИОЗС имеют меньше побочных эффектов, лучше переносятся пациентами, имеют низкий риск летальности при передозировке в сравнении со другими классами антидепрессантов [48, 49].

Основным механизмом действия сертралина (Серенаты) является избирательная блокада белка — транспортера серотонина в нейронах с увеличением содержания серотонина в синаптической щели и усилением серотонинергической передачи, что делает сертралин высокоэффективным при тревожных и депрессивных расстройствах различного генеза [50, 51]. При приеме сертралина отмечаются десенситизация серотонинергических и норадренергических рецепторов, нормализация работы оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», снижение секреции воспалительных цитокинов нейроглией, стимуляция нейрогенеза и предотвращение апоптоза нейронов в области ключевых зон лимбико-ретикулярного комплекса. Именно эти нейропластические изменения, а не только повышение уровня серотонина, лежат в основе антидепрессивного и противотревож-

ного действия сертралина [51]. Кроме того, сертралин блокирует обратный захват дофамина, что повышает антидепрессивную активность и объясняет преимущество сертралина в отношении его эффективности при лечении депрессий, протекающих с выраженными психотическими и когнитивными нарушениями, апатией. Еще одним важным фармакологическим свойством сертралина является его высокая аффинность к σ_1 -рецепторам и умеренная — к σ_2 -рецепторам, благодаря которой он предотвращает возникновение и прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с эмоциональными расстройствами. Таким образом, клинический эффект сертралина при депрессивных состояниях проявляется в быстром устранении апатии, дисфории, психомоторной заторможенности и положительном воздействии на когнитивные функции [51–53].

Период полувыведения сертралина составляет около суток, что уменьшает вероятность синдрома отмены при резком прекращении его приема по сравнению с СИОЗС с коротким периодом полувыведения и снижает вероятность отсроченных побочных эффектов по сравнению с СИОЗС с длинным периодом полувыведения. Сертралин

не оказывает выраженного влияния на обратный захват норадреналина, поэтому в терапевтических дозах не вызывает таких норадренергических побочных эффектов, как возбуждение, тревога, потливость, тахикардия, тремор, спастические запоры, учащение мочеиспускания, колебания артериального давления, характерных для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Кроме того, сертралин не имеет значимого влияния на ацетилхолиновые, гистаминовые и альфа-адренергические рецепторы, поэтому не вызывает симптомов, характерных для трициклических антидепрессантов (сонливость, повышение аппетита, прибавка массы тела, метаболические нарушения, сухость во рту, нарушение аккомодации, обстипация, затруднения мочеиспускания, нарушения памяти и концентрации внимания, ортостатическая гипотензия) [50, 51].

Сертралин высокоэффективен в терапии эмоциональных нарушений при ХПБ, обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, и его необходимо принимать один раз в день, что значительно повышает комплаентность пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Snelgrove S, Edwards S, Liossi C. A longitudinal study of patients' experiences of chronic low back pain using interpretative phenomenological analysis: changes and consistencies. *Psychol Health*. 2013;28(2):121–38. doi: 10.1080/08870446.2011.630734. Epub 2011 Dec 8.
2. Waddell G. Preventing incapacity in people with musculoskeletal disorders. *Br Med Bull*. 2006;77–78:55–69. doi: 10.1093/bmb/ldl008. Epub 2006 Sep 11.
3. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jan;90(1):139–47. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.010
4. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2028–37. doi: 10.1002/art.34347. Epub 2012 Jan 9.
5. Fredheim OMS, Kaasa S, Fayes P, et al. Chronic non-malignant pain patients report poor health related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Jan;52(1):143–8. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01524.x. Epub 2007 Nov 13.
6. Agnus Tom A, Rajkumar E, John R, Joshua George A. Determinants of quality of life in individuals with chronic low back pain: a systematic review. *Health Psychol Behav Med*. 2022 Jan 5;10(1):124–44. doi: 10.1080/21642850.2021.2022487
7. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What Low Back Pain Is and Why We Need to Pay Attention. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2356–67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. Epub 2018 Mar 21.
8. Lee H, Hübscher M, Moseley GL. How does pain lead to disability? A systematic review and meta-analysis of mediation studies in people with back and neck pain. *Pain*. 2015 Jun;156(6):988–97. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000146
9. Kiel S, Sierocinski E, Raus C, et al. Concordance of Patient Expectations Regarding Guideline Recommendations for Management of Psychosocial Factors in Low Back Pain: A Cross-sectional Study. *Pain Physician*. 2022;25(4):E597–E607. Available from: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzQ4OA==&journal=144>
10. Knoop J, Rutten G, Lever C, et al. Lack of Consensus Across Clinical Guidelines Regarding the Role of Psychosocial Factors Within Low Back Pain Care: A Systematic Review. *J Pain*. 2021 Dec;22(12):1545–59. doi: 10.1016/j.jpain.2021.04.013. Epub 2021 May 23.
11. Christensen J, Fisker A, Mortensen EL, et al. Comparison of mental distress in patients with low back pain and a population-based control group measured by Symptoms Check List — A case-referent study. *Scand J Public Health*. 2015 Aug;43(6):638–47. doi: 10.1177/1403494815581697. Epub 2015 May 11.
12. Bondesson E, Larrosa Pardo F, Stigmar K, et al. Comorbidity between pain and mental illness — Evidence of a bidirectional relationship. *Eur J Pain*. 2018;22(7):1304–11. doi: 10.1002/ejp.1218
13. Pinheiro MB, Ferreira ML, Refshauge K, et al. Symptoms of depression as a prognostic factor for low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2016;16(1):105–16. doi: 10.1016/j.spinee.2015.10.037
14. Wong JJ, Tricco AC, Cote P, et al. Association Between Depressive Symptoms or Depression and Health Outcomes for Low Back Pain: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2022;37(5):1233–46. doi: 10.1007/s11606-021-07079-8
15. Парфенов ВА. Причины болей в нижней части спины. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(5):14–20. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-14-20 [Parfenov VA. Causes of lower back pain. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2019;24(5):14–20. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-14-20 (In Russ.)].
16. Slawek DE, Syed M, Cunningham CO, et al. Pain catastrophizing and mental health phenotypes in adults with refractory chronic pain: A latent class analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;145:102–10. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.12.001
17. Grabovac I, Dorner TE. Association between low back pain and various everyday performances: Activities of daily living, ability to work and sexual function. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(21–22):541–9. doi: 10.1007/s00508-019-01542-7
18. Pinheiro MB, Morosoli JJ, Colodro-Conde L, et al. Genetic and environmental influences to low back pain and symptoms of depression and anxiety: A population-based twin study. *J Psychosom Res*. 2018;105:92–8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.12.007
19. Konno SI, Sekiguchi M. Association between brain and low back pain. *J Orthop Sci*. 2018 Jan;23(1):3–7. doi: 10.1016/j.jos.2017.11.007. Epub 2017 Nov 20.
20. Innes KE, Sambamoorthi U. The Potential Contribution of Chronic Pain and Common Chronic Pain Conditions to Subsequent Cognitive Decline, New Onset Cognitive Impairment, and Incident Dementia: A Systematic Review and Conceptual Model for Future Research. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(3):1177–95. doi: 10.3233/JAD-200960

21. Мелкумова КА, Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Особенности когнитивных функций у пациентов, страдающих хроническими болями в спине. *Боль*. 2009;(3):64-5. [Melkumova KA, Podchufarova EB, Yakhno NN. Features of cognitive functions in patients suffering from chronic back pain. *Bol'*. 2009;(3):64-5 (In Russ.)].
22. Da Silva MD, Guginski G, Sato KL, et al. Persistent pain induces mood problems and memory loss by the involvement of cytokines, growth factors, and supraspinal glial cells. *Brain Behav Immun Health*. 2020;7:100118. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100118
23. Dahl J, Ormstad H, Aass HCD, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jul;45:77-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.019. Epub 2014 Apr 6.
24. Jo WK, Zhang Y, Emrich HM, Dietrich DE. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: fine tuning the immune response. *Front Cell Neurosci*. 2015 Jul 10;9:268. doi: 10.3389/fncel.2015.00268
25. Ivo R, Nicklas A, Dargel J, et al. Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain. *Eur Spine J*. 2013;22(9):1958-64. doi: 10.1007/s00586-013-2692-x
26. Lopes S, Vaz-Silva J, Pinto V, Dalla C. Tau protein is essential for stress-induced brain pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jun 28;113(26):E3755-63. doi: 10.1073/pnas.1600953113. Epub 2016 Jun 6.
27. Guerreiro SR, Guimaraes MR, Silva JM, et al. Chronic pain causes Tau-mediated hippocampal pathology and memory deficits. *Mol Psychiatry*. 2022 Sep 2. doi: 10.1038/s41380-022-01707-3. Online ahead of print.
28. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):229-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.002
29. Mao CP, Zhang QL, Bao FX, et al. Decreased activation of cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network during an attention-demanding task in patients with chronic low back pain. *Neuroradiology*. 2014;56(10):903-12. doi: 10.1007/s00234-014-1391-6
30. Nitta FK, Iwashita N. Brain morphological image and functional image in chronic pain patient: morphological and functional changes in the brain in chronic pain. *Pain Clinic*. 2015;36(11):1495-508.
31. Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021;25(2):275-95. doi: 10.1002/ejp.1679
32. Кузьмина ТИ, Мухаметзянова АХ, Магомедкеримова ЛФ. Психологические методы лечения хронической неспецифической боли в спине. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):11-20. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-2-11-20 [Kuzminova TI, Muhametzanova AKh, Magomedkerimova LF. Psychological Methods of Chronic Non-Specific Pain Treatment. *Rossiiskij neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2020;25(2):11-20. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-2-11-20 (In Russ.)].
33. Ho EK, Chen L, Simic M, et al. Psychological interventions for chronic, non-specific low back pain: systematic review with network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e067718. doi: 10.1136/bmj-2021-067718
34. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2021(11):CD007407. doi: 10.1002/14651858.cd007407.pub4
35. 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;1(1):CD011279. doi: 10.1002/14651858.CD011279.pub2
36. Da Silva Santos R, Galdino G. Edogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(1):3-13. doi: 10.26402/jpp.2018.1.01
37. Kami K, Tajima F, Senba E. Brain Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia: To Find a Way Out from "Fear-Avoidance Belief". *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2886. doi: 10.3390/ijms23052886
38. Othman R, Dassanayake S, Jayakaran P, et al. Relationships Between Psychological, Social, Physical Activity, and Sleep Measures and Somatosensory Function in Individuals With Spinal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain*. 2020;36(2):124-34. doi: 10.1097/AJP.0000000000000775
39. Slade SC, Patel S, Underwood M, Keating JL. What are patient beliefs and perceptions about exercise for nonspecific chronic low back pain? A systematic review of qualitative studies. *Clin J Pain*. 2014;30(11):995-1005. doi: 10.1097/AJP.0000000000000044
40. 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.)].
41. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. ISBN 978-5-00030-586-7. Доступно по ссылке: https://staticceu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v pojasnichnoi oblasti* [Pain in the lumbar region]. Moscow; 2018. ISBN 978-5-00030-586-7. Available from: https://staticceu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf (In Russ.)].
42. Qaseem A, Wilt TJ, McLean R, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30. doi: 10.7326/m16-2367
43. Wong JJ, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low backpain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):201-16. doi: 10.1002/ejp.931. Epub 2016 Oct 6.
44. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(5):409-18. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9
45. Koes BW, Backes D, Bindels PJE. Pharmacotherapy for chronic non-specific low back pain: current and future options. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(6):537-45. doi: 10.1080/14656566.2018.1454430
46. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, et al. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;2008(1):CD001703. doi: 10.1002/14651858.CD001703.pub3
47. Ferraro MC, Bagg MK, Weweg MA, et al. Efficacy, acceptability, and safety of antidepressants for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10(1):62. doi: 10.1186/s13643-021-01599-4
48. McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(5):883-92. doi: 10.1517/14656566.2.5.883
49. Верткин АЛ, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия*. 2018;(2):8-17. Доступно по ссылке: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36103> [Vertkin AL, Karateev AE, Kukushkin ML, et al. Management of patients with back pain for internists and general practitioners (clinical guidelines). *Terapiya*. 2018;(2):8-17. Available from: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36103> (In Russ.)].
50. Малинина ЕВ, Забозлаева ИВ. Применение торина (сертралина) в лечении депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):22-4.

[Malinina EV, Zabozaeva IV. Torin (sertraline) in the treatment of depressive and obsessive-compulsive disorders in children. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(8):22-4 (In Russ.)].

51. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, Sao Paulo, Delhi, Mexico City: Cambridge University Press; 2013. ISBN 978-1107686465. Available from: <https://bucket.daz.cat/9781107025981.pdf>

52. Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Терапевтически резистентные депрессии. 2-е изд., дополненное. Санкт-Петербург: Ладога; 2013. 372 с.

[Mazo GE, Neznanov NG. *Terapevticheski rezistentnye depressii* [Treatment-resistant depression]. 2nd ed. St. Petersburg: Ladoga; 2013. 372 p. (In Russ.)].

53. Вельтишев ДЮ. Некоторые психотропные и соматотропные эффекты сертралина (Золофта) при лечении депрессий у больных общей медицинской практики. *Психические расстройства в об-*

щей медицине. 2013;(3):3-7. Доступно по ссылке: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/reprint_veltishchev_dlya_psihiatrov.pdf

[Vel'tishchev DYU. Some psychotropic and somatotropic effects of sertraline (Zoloft) in the treatment of depression in patients with general medical practice. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2013;(3):3-7. Available from: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/reprint_veltishchev_dlya_psihiatrov.pdf (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.06.2022/26.09.2022/28.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Насонова Т.И. <http://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Мухаметзянова А.Х. <http://orcid.org/0000-0002-0827-9427>

Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии

Петелин Д.С., Байрамова С.П., Сорокина О.Ю., Нийноя И.Н.В., Локшина А.Б., 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

Депрессии относятся к числу наиболее распространенных психических расстройств в неврологической практике. Среди прочих симптомов депрессии большую роль играет симптомокомплекс, представленный апатией, ангедонией и когнитивными нарушениями (КН). В настоящем обзоре представлена клиническая характеристика описанных выше симптомов, обсуждаются современные нейробиохимические и нейровизуализационные представления об их патогенезе. Обсуждается проблема патогенетически обоснованной терапии депрессий с преобладанием апатии, ангедонии и КН. Представлены фундаментальные и клинические аргументы в пользу высокой эффективности вортиоксетина при депрессиях с преобладанием апатии, ангедонии и КН.

Ключевые слова: апатия; ангедония; когнитивные нарушения; депрессия; вортиоксетин.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhome1@yandex.ru

Для ссылки: Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ и др. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102

Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders

Petelin D.S., Bairamova S.P., Sorokina O.Yu., Ninoja I.N.V., Lokshina A.B., Volel B.A.

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

Depression is one of the most common mental disorders in neurological practice. Among other symptoms of depression, a symptom complex represented by apathy, anhedonia, and cognitive impairment plays an important role. This review presents the clinical characteristics of the symptoms described above and discusses modern neurochemical and neuroimaging concepts of their pathogenesis. The problem of pathogenetically substantiated therapy of depression with a predominance of apathy, anhedonia and cognitive impairment is discussed. Fundamental and clinical arguments are presented in favor of the high efficacy of vortioxetine in depression with a predominance of apathy, anhedonia, and cognitive impairment.

Keywords: apathy; anhedonia; cognitive impairment; depression; vortioxetine.

Contact: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For reference: Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OYu, et al. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102

Депрессия — одно из наиболее распространенных психических расстройств при различных неврологических заболеваниях [1, 2]. Частота депрессии повышена при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, церебральном инсульте, эпилепсии, рассеянном склерозе, травматическом поражении головного мозга и других заболеваниях [3]. Своевременная диагностика и корректное лечение депрессивных состояний в неврологической практике имеют большое значение в связи со значимым негативным влиянием депрессии на течение и прогноз неврологической патологии [4]¹. Однако в реальной клинической пра-

ктике депрессия редко диагностируется, потому что она часто скрывается под маской соматических жалоб, неврологи плохо осведомлены о проявлениях депрессии, пациенты редко направляются на консультацию к психиатру. В числе наиболее важных для диагностики депрессий и понимания их клинической структуры общих симптомов следует упомянуть когнитивную дисфункцию, апатию и ангедонию.

Прогресс в области современных нейронаук за последнее десятилетие позволяет квалифицировать депрессию как клинически гетерогенное состояние [5]. В частности, работа E. Vares и соавт. [6] позволила выделить шесть основных групп симптомов, характеризующих депрессивную патологию. Одним из наиболее широко распространенных и представляющих наибольшее клиническое значение оказался кластер, объединяющий в своей структуре апатию,

¹Согласно современным представлениям, негативное влияние депрессии на течение соматических и неврологических заболеваний связано как с поведенческими (снижение приверженности лечению, менее здоровый образ жизни), так и с общими биологическими механизмами. Более подробное рассмотрение данной темы выходит за рамки настоящего обзора.

ангедонию и различные когнитивные нарушения (КН). Помимо результатов факторного анализа существуют также другие свидетельства общности описанных симптомов — как клинические, так и основанные на данных нейробиологического исследования и нейровизуализации [7, 8]. При этом оценка вклада депрессивной патологии и неврологического заболевания соответственно при доминировании вышеописанной симптоматики представляется непростой задачей [9].

Настоящий обзор посвящен обсуждению клинических проявлений апатии, ангедонии и КН пациентов с депрессией и вопросам дифференциальной диагностики описанной симптоматики с неврологической патологией.

Апатия и ангедония

Согласно существующим консенсусным определениям, апатию можно охарактеризовать как общую нехватку мотивации, основанную на снижении целенаправленного поведения и целенаправленного познания [10].

Высокая распространенность и выраженное негативное влияние на уровень функционирования выводят апатию в число наиболее значимых проявлений как депрессии, так и ряда ведущих неврологических заболеваний. Так, согласно масштабным эпидемиологическим исследованиям, клинически выраженная апатия определяется у 40–70% пациентов с такими состояниями, как инсульт, посттравматическое поражение головного мозга, болезнь Альцгеймера, Паркинсона и лобно-височная деменция [9]. В свою очередь, до трети пациентов взрослого и пожилого возраста с депрессией обращаются за помощью с доминирующими жалобами апатического круга [11].

Было неоднократно доказано, что наличие выраженной апатической симптоматики выступает в качестве одного из ведущих факторов дезадаптации пациентов, а также существенного бремени, ложащегося на родственников, сиделок и медицинский персонал [10]. Кроме того, апатия в значительной степени затрудняет адаптацию пациентов, являясь одним из важнейших препятствий для реабилитационных программ, возвращения к выполнению рабочих обязанностей и т. д. [12].

При этом следует учитывать, что апатия не является целостным симптомокомплексом: такие исследователи, как Levy и Dubois, выделили три компонента, или вектора, апатии: эмоциональный, поведенческий и когнитивный, которые хорошо соотносятся с нейробиологической моделью целенаправленного (goal-oriented) поведения [8, 13].

В клинической практике эмоциональная апатия проявляется преимущественно сглаженным аффектом и снижением уровня реагирования на события окружающего мира. Речь идет о пациентах, менее интенсивно реагирующих на различные эмоционально значимые события, независимо от того, положительно или отрицательно они заряжены. При этом пациенты с доминированием эмоциональной апатии могут достаточно легко вовлекаться в различную деятельность по инициативе окружающих, сообщая при этом о полном отсутствии интереса к выполняемой деятельности.

Поведенческая апатия характеризуется в первую очередь прямым снижением стремления к выполнению тех или иных действий. При клиническом обследовании пациенты жалуются на неспособность к началу выполнения того или

иного действия. Даже при наличии формально высказываемого желания заниматься чем-либо пациенты бездейственны, откладывают даже минимально необходимые действия (в тяжелых случаях — вплоть до нарушения ухода за собой, личной гигиены).

Наконец, когнитивная апатия определяется неспособностью планировать свою деятельность, строить план по выполнению того или иного действия.

Согласно современным представлениям, апатия может на равных основаниях выступать проявлением как депрессии, так и неврологической патологии разного рода, что связано с общими механизмами реализации данного симптомокомплекса (см. далее). При этом апатия как проявление органического поражения головного мозга плохо поддается терапии, в то время для апатии как проявления депрессии имеется эффективное лечение [9].

В связи с этим в клинической практике возникает закономерный вопрос о достоверных и клинически обоснованных подходах к выявлению депрессивной патологии у пациентов с доминирующими жалобами на апатию.

Считается, что наиболее достоверное разграничение можно осуществить на основании наличия у пациента патогномичного для депрессии симптомокомплекса ангедонии [14].

Согласно существующим определениям, под ангедонией в широком смысле этого слова понимается нарушение спектра психических функций, имеющих отношение к положительному подкреплению: неспособность ожидать приятных событий, получать от них удовольствие, фиксировать в памяти стимулы, связанные с положительным подкреплением, и формировать поведение, основанное на положительном подкреплении. При этом ключевым для диагностики ангедонии является исчезновение удовольствия от того, что раньше было сопряжено с выраженными положительными эмоциями [15].

Современные клинические и нейробиологические исследования позволяют разделить ангедонию на два принципиальных типа — антиципационную (ангедония ожидания) и консуматорную (ангедония потребления) [16]. В первом случае речь идет о неспособности испытывать удовольствие от стимулов, которые ассоциированы с процессом получения и предвкушением положительного подкрепления (англ. wanting). Пациенты сообщают о том, что испытывают удовольствие от еды, получения денег (например, начисление премии), занятия простыми хобби и т. д. Однако формирование любого более или менее сложного поведения, направленного на получение удовольствия, например поездка за новой покупкой, выполнение работы за вознаграждение, планирование поездки с близкими, совершенно не доставляет удовольствия. При опросе пациента может сложиться впечатление, что пациент жалуется на апатию, однако принципиальным в случае ангедонии ожидания является болезненное отсутствие удовольствия, которое препятствует планированию действия даже в том случае, когда уровень активности оказывается достаточным.

В свою очередь ангедония потребления связана с неспособностью непосредственно получать удовольствие от уже доступных источников положительного подкрепления — еды, денег, доставленной новой покупки, сексуальной активности и т. д.

Кроме того, в структуре ангедонии также выделяют несколько типов, связанных с тем, интерес к чему именно потерян у пациента в первую очередь: социальная, физическая и интеллектуально-эстетическая ангедония [17]. В первом случае речь идет о нарушенной способности получать удовольствие от общения с другими людьми, получения от них внимания, одобрения, восхищения. Во втором случае ведущим является отсутствие радости от непосредственных физических ощущений — вкуса, осязания, обоняния. Наконец, интеллектуально-эстетическая ангедония характеризуется утратой удовольствия от прослушивания музыки, занятий хобби, исчезновением чувства юмора.

Ключевая роль ангедонии в структуре депрессивного синдрома является общепризнанной. Данное положение, в частности, отражено в современных диагностических рекомендациях (МКБ-11, DSM-V), рассматривающих ее наряду с патологически сниженным настроением в качестве двух главных симптомов депрессии. Кроме того, ангедония играет ключевую роль и во многих скрининговых опросниках, направленных на диагностику депрессии.

При этом, несмотря на формальные отличия (в том числе диагностические), в современной литературе накапливаются данные в пользу того, что у апатии и ангедонии могут быть общие биологические механизмы. Речь идет как о нейровизуализационных, так и о нейрохимических аспектах.

Так, исследования с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) позволили выявить несколько нейрональных контуров и групп структур головного мозга, снижение функции которых может быть связано с формированием как апатии, так и ангедонии. Наиболее отчетливо с развитием апатии и ангедонии ассоциированы следующие структуры [10, 13]:

- медиальная префронтальная кора (с наибольшим вкладом передней поясной коры) и орбитофронтальная кора;
- субкортикальные структуры (вентральный стриатум, медиальное дорсальное ядро таламуса, вентральная зона покрышки, прилежащее ядро, миндалевидное тело).

В терминах нейрональных контуров можно утверждать, что в наибольшей степени с развитием апатической и ангедонической симптоматики связана дисфункция комплекса передней поясной коры и вентрального стриатума [10].

В целом было показано, что формирование апатии и ангедонии может быть связано как с функциональным ослаблением функции описанных выше мозговых структур, так и с непосредственными морфологическими изменениями вследствие органического поражения головного мозга [8]. В частности, было убедительно показано, что выраженность симптомов апатии негативно коррелирует с объемом серого вещества вентромедиальной префронтальной коры, а также с активностью передней поясной и дорсолатеральной префронтальной коры в состоянии покоя [16].

Основываясь на данных о том, какие нейромедиаторы играют ключевую роль в передаче сигнала между обсуждаемыми выше структурами, а также на экспериментальных фармакологических исследованиях, можно сделать выводы о нейромедиаторной подоплеке развития апатии и ангедонии.

Важнейшим нейромедиатором, задействованным в формировании мотивированного поведения и чувства удовольствия, является дофамин [8, 15, 18]. Таким образом, в упрощенном виде можно описать апатию и ангедонию как состояние относительной гиподофаминергии в нейрональных контурах, ответственных за мотивированное поведение и положительное подкрепление. Кроме того, при апатии было показано функциональное снижение активности норадренергических нейронов [19]. В свою очередь, в формировании ангедонии задействована дисрегуляция эндогенных опиоидных пептидов [20].

Когнитивная дисфункция

Как уже упоминалось выше, при депрессиях когнитивная дисфункция образует с апатией и ангедонией единый кластер симптомов. Кроме того, современные исследования демонстрируют тесную связь между апато-ангедонической симптоматикой, с одной стороны, и уровнем когнитивного функционирования — с другой [21, 22]. Так, во второй из цитируемых работ было показано, что уровень апатии в значительной степени определял результативность пациентов в тестах на внимание, скорость обработки информации, беглость речи, зрительную и вербальную память, оперативную память и исполнительные функции.

В течение последних десятилетий накапливаются данные о том, что КН являются интегральной составляющей не только неврологических заболеваний (в первую очередь, нейродегенеративных), но и депрессий [23]. В частности, было доказано наличие у пациентов с депрессией не только КН, связанных с эмоциональным состоянием (идеи вины, некорректное пессимистическое восприятие окружающей действительности), но и независимой от эмоций когнитивной дисфункции.

При депрессиях установлена дисфункция в следующих доменах: исполнительные навыки, внимание, память, визуально-пространственная функция, вербальные навыки, скорость обработки информации. Следует подчеркнуть, что как отдельные симптомы депрессии, так и общее снижение уровня функционирования в некоторых случаях могут быть обусловлены конкретными когнитивными дисфункциями. К примеру, дефицит внимания отчасти влияет на регуляцию настроения, а также формирование и интенсивность руминаций (повторяющихся мыслей негативного характера). Дефицит в домене исполнительных функций приводит к снижению способности отбрасывать ненужную информацию, что ведет к повышенному удержанию негативных мыслей, ухудшению настроения и снижению других когнитивных функций [24]. Согласно последним исследованиям, именно дефицит исполнительных функций является основным барьером для функционального восстановления пациентов с депрессией [25].

Можно выделить две основные гипотезы, направленные на объяснение генеза КН у пациентов с депрессией. Исторический приоритет принадлежит гипотезе распределения ресурсов [23]. Согласно этой гипотезе, общее количество когнитивных ресурсов у человека ограничено, а при депрессии отмечается «перегрузка» контуров мозга, ответственных за обработку информации, многочисленными повторяющимися мыслями негативного характера.

Однако, при всей логичности представленной гипотезы, она плохо согласуется с более современными данными

о персистировании КН в период ремиссии депрессивного расстройства. В проспективных исследованиях было показано не только сохранение КН от одного эпизода депрессии к другому, но и их постепенное нарастание, позволяющее рассматривать рекуррентное депрессивное расстройство как прогрессирующее заболевание [26]. Более того, было показано, что когнитивная дисфункция может рассматриваться в качестве значимого предиктора субоптимального ответа на терапию (как при помощи антидепрессантов, так и посредством транскраниальной магнитной стимуляции и когнитивно-поведенческой терапии) [27].

Закономерным следствием полученных данных стало внесение КН в число диагностически значимых симптомов депрессивного эпизода в ведущих международных классификациях и руководствах по установлению диагноза (МКБ-11, DSM-V). В связи с этим оценка уровня когнитивного функционирования (на основании клинического интервью, подкрепленного при необходимости диагностическими шкалами) должна быть частью обследования любого пациента с патологией депрессивного круга.

В неврологической практике наиболее интересным примером когнитивной дисфункции как общего симптома представляется так называемая депрессивная псевдодеменция. Данное состояние характеризуется выраженным снижением когнитивных функций (преимущественно в сферах исполнительных функций, памяти и речи) во время депрессивного эпизода, требующим дифференциальной диагностики с истинными деменциями [28]. В классическом описании речь идет о пациентах зрелого возраста, которые обращаются за помощью с жалобами на отчетливые нарушения памяти, дезориентировку, неспособность справиться со своими профессиональными обязанностями и бытовыми делами. Терапия антидепрессантами обычно приводит к быстрому и полному регрессу имеющейся симптоматики [29].

Тем не менее обратимый характер депрессивной псевдодеменции не отменяет предполагаемого вклада в ее формирование неврологических механизмов. Проспективные исследования с корректным дизайном позволили доказать, что спустя несколько лет после манифестации депрессивной псевдодеменции риск развития истинной деменции существенно возрастает. В частности, J. Saez-Fonseca и соавт. [30] показали, что через 5–7 лет истинная деменция развивается у 71% пациентов с депрессивной псевдодеменцией, что значительно выше, чем 18% у сопоставимой по полу, возрасту и коморбидным состояниям группы контроля. Результаты исследования позволили квалифицировать депрессивную псевдодеменцию в качестве значимого предиктора развития истинной деменции, относительный риск — 3,292 (95% ДИ 1,985–7,775).

В связи с этим современные исследователи полагают, что при депрессивной псевдодеменции депрессивная симптоматика демаскирует уже имеющийся когнитивный дефицит, который пока что находится в компенсированном состоянии [31].

Подходы к лекарственной терапии КН, апатии и ангедонии у пациентов с депрессией и неврологической патологией

В современных клинических рекомендациях в качестве препаратов первого выбора для терапии депрессий рассматриваются антидепрессанты из группы селектив-

ных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), это связано с их высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности/переносимости, что делает их более приемлемыми в неврологической практике по сравнению с трициклическими антидепрессантами [32–34]. Однако целый ряд соображений заставляет усомниться в том, что данный класс препаратов представляется оптимальным у неврологических пациентов с КН, апатией и ангедонией.

Во-первых, СИОЗС способны усиливать существующую апатическую симптоматику либо способствовать ее манифестации у пациента без исходной апатии. Данный побочный эффект традиционно описывается в научной литературе как серотонин-обусловленная апатия или безразличие [35, 36]. 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. [37], апатия формируется либо вследствие подавления выброса дофамина в лобных долях за счет ингибирующего действия серотонина, либо за счет прямого подавления дофаминергических нейронов в среднем мозге. С учетом подробно описанной выше роли дофамина в формировании мотивированного поведения патогенез серотонин-обусловленной апатии представляется очевидным.

Считается, что основным фактором риска данного состояния является длительный прием СИОЗС в высоких дозах [38]. Так, по данным M. Fava и соавт. [39], при приеме СИОЗС в дозах выше средней терапевтической в течение более чем года апатию отмечают треть пациентов. Однако накапливаются клинические данные в пользу того, что пациенты с сопутствующей неврологической патологией нейродегенеративного круга могут быть существенно более уязвимы для серотонин-обусловленной апатии, а ее развитие может быть более стремительным [40].

Современные подходы к коррекции серотонин-обусловленной апатии предполагают три основные стратегии: уменьшение дозы СИОЗС, комбинирование с другим препаратом (атипичным антипсихотиком, атомоксетином, миртазапином и т. д.) или замена на антидепрессант с альтернативным механизмом действия [38]. У пациентов с апатией, предшествовавшей началу терапии, наиболее предпочтительной является последняя стратегия [40].

Во-вторых, существуют экспериментальные доказательства того, что СИОЗС могут усиливать симптомы ангедонии. Так, C. McCabe и соавт. [41] при помощи фМРТ показали, что семидневный прием СИОЗС приводит к меньшей активации головного мозга в ответ как на отрицательные, так и на положительно заряженные стимулы, что на клиническом уровне можно соотнести с незначительным усилением ангедонии. У большинства пациентов данный эффект оказывается малозаметным на фоне общего улучшения самочувствия и редукции депрессивного аффекта, однако он может быть критическим у пациентов с преобладанием ангедонии.

Наконец, в научной литературе существуют данные о незначительном, но негативном влиянии СИОЗС на когнитивные функции [42]. Данный эффект безусловно существенно меньше, чем у более старых антидепрессантов, на-

пример трициклических, однако заслуживает детального учета при лечении пациентов с уже существующими КН. Также, основываясь на представленных выше данных G. Montoya-Murillo и соавт. [22], можно предположить, что усиление апатии на фоне приема СИОЗС может быть одной из причин ухудшения когнитивных функций, доказанного в настоящем метаанализе.

В соответствии с приведенными выше аргументами пациенты с преобладанием в клинической картине КН, апатии и ангедонии нуждаются в эффективных и безопасных альтернативах СИОЗС. Наиболее перспективным в этом отношении препаратом представляется новый антидепрессант вортиоксетин. Данный препарат имеет мультимодальный механизм действия, объединяющий ингибирование обратного захвата серотонина, агонизм к 5-HT_{1A}-рецептору, парциальный агонизм к 5-HT_{1B}-рецептору, а также антагонизм к 5-HT_{1D}-, 5-HT₃- и 5-HT₇-рецепторам [43]. Подобный фармакодинамический профиль, с одной стороны, позволяет сохранить антидепрессивную и противотревожную активность, свойственную СИОЗС, а с другой — способствует появлению у препарата прокогнитивных и активизирующих эффектов.

Особый интерес в контексте настоящего обзора вызывает связывание вортиоксетина с 5-HT_{1B}-, 5-HT₃- и 5-HT₇-рецепторами. Так, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями была показана ассоциация между когнитивными функциями, настроением и активностью 5-HT_{1B}-рецепторов [44]. Серотониновые рецепторы третьего и седьмого подтипа в свою очередь при связывании с серотонином оказывают тормозное действие и тем самым способствуют ухудшению когнитивных функций и усилению апатии, что можно рассматривать в качестве одного из механизмов побочных эффектов СИОЗС [45, 46]. Вортиоксетин за счет мощного антагонизма к этим рецепторам не только предотвращает негативные эффекты, свойственные СИОЗС, но и реализует выраженное прокогнитивное и активизирующее действие.

Потенциальное противоапатическое действие вортиоксетина, очевидное при изучении его рецепторного профиля, в полной мере подтверждается в клинических испытаниях. A. Fagiolini и соавт. [47] оценивали эффективность перевода на вортиоксетин пациентов с выраженной апатией, не ответивших на один курс терапии СИОЗС или ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина

(ИОЗСН). Спустя 8 нед терапии 50% пациентов сообщили о полном исчезновении жалоб на апатию, бессилие и эмоциональную опустошенность.

Ангедония также относится к числу симптомов, в отношении которых вортиоксетин обладает выраженным селективным действием. Так, в метаанализе 2021 г. R. McIntyre и соавт. [48] проанализировали 11 рандомизированных клинических исследований, в которых вортиоксетин сравнивался с плацебо у пациентов с депрессией, не ответивших на курс СИОЗС/ИОЗСН. Было доказано выраженное воздействие вортиоксетина на ангедонию, а также улучшение уровня функционирования, причем, согласно результатам множественного регрессионного анализа, редукция ангедонии выступала в качестве медиатора улучшения уровня функционирования пациентов. Таким образом, в парадигме доказательной медицины вортиоксетин можно рассматривать в качестве препарата выбора для терапии депрессий с преобладанием ангедонии.

Наконец, наличие у вортиоксетина положительного влияния на когнитивные функции было показано в рандомизированных клинических исследованиях. Метаанализ В. Ваупе и соавт. [49], основанный на 12 рандомизированных клинических исследованиях, показал, что вортиоксетин является единственным антидепрессантом, демонстрирующим положительный эффект в тесте символьно-цифрового кодирования. Заслуживает упоминания также тот факт, что вортиоксетин в данном метаанализе превзошел не только плацебо и СИОЗС, но также и ИОЗСН дулоксетин, профиль действия которого позволяет предположить у него положительное влияние на когнитивные функции.

Заключение

Апатия, ангедония и КН представляют собой общие симптомы депрессии и неврологической патологии, выступая в качестве отдельного симптомокомплекса. Пациенты, у которых преобладают описанные выше симптомы, требуют особого внимания клиницистов с учетом субоптимального ответа на стандартные терапевтические тактики. Мультимодальный антидепрессант вортиоксетин является перспективным препаратом для терапии КН, апатии и ангедонии в рамках депрессии у неврологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Головачева ВА, Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. *Медицинский Совет*. 2015;(5):55-61. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-55-61 [Golovacheva VA, Parfyonov VA. Depression in neurological practice: prevalence, diagnosis, treatment standards and new options for pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(5):55-61. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-55-61 (In Russ.)].
2. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):101-110. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101-110. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
3. Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский Совет*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 [Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
4. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76 Suppl 1:i48-52. doi: 10.1136/jnnp.2004.060426
5. Vrieze E, Demyttenaere K, Bruffaerts R, et al. Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155:35-41. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.020

6. Vares EA, Salum GA, Spanemberg L, et al. Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0136037. doi: 10.1371/journal.pone.0136037
7. Сорокин СА. Эндогенные апатические депрессии (вопросы психопатологии, клиники и терапии): Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015. 196 p. [Sorokin SA. *Endogennyye apaticheskiye depressii (voprosy psikhopatologii, kliniki i terapii): Dis. ... kand. med. nauk* [Endogenous apathetic depressions (issues of psychopathology, clinic and therapy): Dis. ... cand. med. sci]. Moscow; 2015. 196 p. (In Russ.)].
8. Lancot KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimers Dement*. 2017 Jan;13(1):84-100. doi: 10.1016/j.jalz.2016.05.008
9. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Aug;19(8):470-84. doi: 10.1038/s41583-018-0029-9
10. Fahed M, Steffens DC. Apathy: Neurobiology, Assessment and Treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021 May 31;19(2):181-9. doi: 10.9758/cpn.2021.19.2.181
11. Yuen GS, Bhutani S, Lucas BJ, et al. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 May;23(5):488-94. doi: 10.1016/j.jagp.2014.06.005
12. Lenze EJ, Skidmore ER, Dew MA, et al. Does depression, apathy or cognitive impairment reduce the benefit of inpatient rehabilitation facilities for elderly hip fracture patients? *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 Mar-Apr;29(2):141-6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.01.001
13. Le Heron C, Holroyd CB, Salamone J, Husain M. Brain mechanisms underlying apathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Mar;90(3):302-12. doi: 10.1136/jnnp-2018-318265
14. Cooper JA, Arulpragasam AR, Treadway MT. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci*. 2018 Aug;22:128-35. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.01.024
15. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):537-55. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006. Epub 2010 Jul 11.
16. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012 Jan;35(1):68-77. doi: 10.1016/j.tins.2011.11.005
17. Касимова ЛН, Святогор МВ. Ангедония в структуре аффективных расстройств: возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):116-22. doi: 10.17116/jnevro2019119111116
- [Kasimova LN, Syatogor MV. Angedonia in the structure of affective disorders: therapeutic opportunities. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):116-22. doi: 10.17116/jnevro2019119111116 (In Russ.)].
18. Chong TT, Husain M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. *Prog Brain Res*. 2016;229:389-426. doi: 10.1016/bs.pbr.2016.05.007. Epub 2016 Jul 29.
19. Hezemans FH, Wolpe N, O'Callaghan C, et al. Noradrenergic deficits contribute to apathy in Parkinson's disease through the precision of expected outcomes. *PLoS Comput Biol*. 2022 May 9;18(5):e1010079. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010079
20. Pecina M, Karp JF, Mathew S, et al. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr;24(4):576-87. doi: 10.1038/s41380-018-0117-2
21. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, et al. Anhedonia and cognitive function in adults with MDD: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *CNS Spectr*. 2016 Oct;21(5):362-6. doi: 10.1017/S1092852915000747
22. Montoya-Murillo G, Ibarretxe-Bilbao N, Pena J, Ojeda N. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 May;34(5):657-65. doi: 10.1002/gps.5062
23. Ахалкин РВ, Маслова МА. Когнитивные нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах. *Российский психиатрический журнал*. 2015;(1):43-50. [Akhapkin RV, Maslova MA. Cognitive impairments in non-psychotic depressive disorders. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2015;(1):43-50 (In Russ.)].
24. Knight MJ, Mills NT, Baune BT. Contemporary methods of improving cognitive dysfunction in clinical depression. *Expert Rev Neurother*. 2019 May;19(5):431-43. doi: 10.1080/14737175.2019.1610395. Epub 2019 Apr 25.
25. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 Jan;31(1):26-31. doi: 10.1097/YCO.0000000000000378
26. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry*. 2014 Dec;59(12):649-54. doi: 10.1177/070674371405901206
27. Park C, Pan Z, Brietzke E, et al. Predicting antidepressant response using early changes in cognition: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2018 Nov 1;353:154-60. doi: 10.1016/j.bbr.2018.07.011
28. Jones RD, Tranel D, Benton A, Paulsen J. Differentiating dementia from "pseudodementia" early in the clinical course: utility of neuropsychological tests. *Neuropsychology*. 1992;6(1):13-21. doi: 10.1037/0894-4105.6.1.13
29. Berrios GE. "Depressive pseudodementia" or "Melancholic dementia": a 19th century view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 May;48(5):393-400. doi: 10.1136/jnnp.48.5.393
30. Saez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):123-9. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.004
31. Sekhon S, Marwaha R. Depressive Cognitive Disorders. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559256/>
32. Kendrick T, Peveler R. Guidelines for the management of depression: NICE work? *Br J Psychiatry*. 2010 Nov;197(5):345-7. doi: 10.1192/bjp.bp.109.074575
33. Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195. Epub 2013 Jul 3.
34. Российское общество психиатров. Клинические рекомендации. Рекуррентное депрессивное расстройство, диагностика и лечение. Москва; 2014. [Rossiyskoye obshchestvo psikiatrov. *Klinicheskiye rekomendatsii. Rekurrentnoye depressivnoye rasstroystvo, diagnostika i lecheniye* [Russian Society of Psychiatrists. Clinical guidelines. Recurrent depressive disorder, diagnosis and treatment]. Moscow; 2014 (In Russ.)].
35. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009 Sep;195(3):211-7. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051110
36. Padala PR, Padala KP, Majagi AS, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 14;99(33):e21497. doi: 10.1097/MD.00000000000021497
37. 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
38. Петрова НН, Маркин АВ. Синдром апатии у депрессивных пациентов, получавших лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):111-7. doi: 10.17116/jnevro2020120011111 [Petrova NN, Markin AV. Apathy syndrome in depressed patients previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(1):111-7. doi: 10.17116/jnevro2020120011111 (In Russ.)].

39. Fava M, Graves LM, Benazzi F, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1754-9. doi: 10.4088/jcp.v67n1113
40. Петелин ДС, Гамирова АН, Воскресенская ОН, Волель БА. СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):51-3. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53 [Petelin DS, Gamirova AN, Voskresenskaya ON, Volel BA. SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):51-3. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53 (In Russ.)].
41. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):439-45. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.001
42. Hindmarch I. Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1085-94. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02085.x
43. Sowa-Kucma M, Panczyszyn-Trzewik P, Misztak P, et al. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacol Rep*. 2017 Aug;69(4):595-601. doi: 10.1016/j.pharep.2017.01.030
44. Varrone A, Svenningsson P, Marklund P, et al. 5-HT1B receptor imaging and cognition: a positron emission tomography study in control subjects and Parkinson's disease patients. *Synapse*. 2015 Jul;69(7):365-74. doi: 10.1002/syn.21823
45. Arnsten AF, Lin CH, Van Dyck CH, Stanhope KJ. The effects of 5-HT3 receptor antagonists on cognitive performance in aged monkeys. *Neurobiol Aging*. 1997 Jan-Feb;18(1):21-8. doi: 10.1016/s0197-4580(96)00162-5
46. Meneses A. 5-HT7 receptor stimulation and blockade: a therapeutic paradox about memory formation and amnesia. *Front Behav Neurosci*. 2014 Jun 12;8:207. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00207
47. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord*. 2021 Mar 15;283:472-9. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.106
48. McIntyre RS, Loft H, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Feb 22;17:575-85. doi: 10.2147/NDT.S296451
49. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Feb 1;21(2):97-107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.08.2022/03.10.2022/05.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Лундбек». 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 Lundbeck RUS LLC. 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>

Байрамова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8099-2091>

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

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

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

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

Цервикальная радикулопатия

Исайкин А.И.¹, Шмидт Т.Е.¹, Шор Ю.М.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В статье рассматриваются клинические проявления, патоморфология, патогенез и различные методы лечения цервикальной (шейной) радикулопатии (ЦР), указывается на диагностические сложности, возникающие из-за частого несовпадения клинических и нейровизуализационных данных. Обсуждаются вопросы выбора консервативного и хирургического лечения, основанные на анализе данных последних систематических обзоров.

При отсутствии очаговой неврологической симптоматики корешковая компрессия маловероятна. Естественное течение ЦР благоприятное. В качестве первой линии лечения используются реабилитационные программы, включающие комбинацию обучения, физических упражнений, мануальной терапии, психологических и фармакологических методов. Медикаментозную терапию ЦР начинают с назначения нестероидных противовоспалительных средств, для быстрого достижения эффекта возможно использование ацеклофенака (Аэртал) в виде порошка для приготовления суспензии.

Ключевые слова: цервикальная радикулопатия; консервативная терапия; мультимодальный подход; гимнастика; хирургическое лечение; нестероидные противовоспалительные средства; ацеклофенак; водорастворимые формы нестероидных противовоспалительных средств; саше.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Шмидт ТЕ, Шор ЮМ. Цервикальная радикулопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):103–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108

Cervical radiculopathy

Isaikin A.I.¹, Schmidt T.E.¹, Shor Yu.M.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, and ²A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The article discusses the clinical manifestations, pathomorphology, pathogenesis and various treatment methods of cervical radiculopathy (CR). Article points out diagnostic difficulties arising from the frequent discrepancy between clinical and neuroimaging data. The issues of choice of conservative and surgical treatment are discussed, based on the analysis of data from recent systematic reviews.

In the absence of focal neurological symptoms, radicular compression is unlikely. The natural course of CR is favorable. Rehabilitation programs are used as the first line of treatment, including a combination of education, exercise, manual therapy, psychological and pharmacological methods. Drug therapy for CR starts with non-steroidal anti-inflammatory drugs administration; to achieve the effect quickly, it is possible to use aceclofenac (Aertal) in the form of a powder for suspension.

Keywords: cervical radiculopathy; conservative therapy; multimodal approach; gymnastics; surgery; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; water-soluble forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs; sachet.

Contact: Alexey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaikin AI, Schmidt TE, Shor YuM. Cervical radiculopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):103–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108

Цервикальная (шейная) радикулопатия (ЦР) — клиническое состояние, обусловленное компрессией или раздражением одного или нескольких шейных корешков вследствие дегенеративных изменений позвоночника. ЦР характеризуется болью, иррадиирующей в одну или обе руки, сопровождается двигательными, рефлекторными и чувствительными расстройствами (включая дизестезию и парестезии), без признаков поражения спинного мозга [1–3].

ЦР является инвалидизирующим состоянием, которое оказывает значительное негативное влияние на физиче-

ское функционирование, психическое здоровье и социальную активность пациентов. Боль в шее — одна из ведущих причин инвалидизации во всем мире [4]. В систематическом обзоре (2020) по изучению эпидемиологии ЦР среди взрослого населения выявлено, что заболеваемость составляет 0,832–1,79 человека в год на 1000 населения, а распространенность — 1,21–5,8 на 1000 [5]. Пик заболеваемости ЦР отмечается на четвертом-пятом десятилетиях жизни [6]. Факторы риска включают эпизоды поясничной радикулопатии, подъем тяжестей, ныряние, вибрационное воздействие, курение [7].

Патоморфология и патогенез

Компрессия спинномозговых корешков и корешковых сосудов обусловлена грыжей диска или остеофитами (в том числе диско-остеофитными комплексами). По строению шейные межпозвоночные диски существенно отличаются от поясничных. Желатиновое пульпозное ядро шейных дисков выражено в детском и юношеском возрасте, а к 30 годам диск представлен в основном фиброзно-хрящевой пластиной, выполняющей в большей степени роль не амортизатора, а стабилизирующей связки [8]. Дегенеративные изменения приводят к развитию спондилоартрита и унковертебрального артрита в соответствующих позвоночных сегментах. Костно-фиброзные разрастания суживают корешковое отверстие, приводя к фораминальному стенозу. На шейном уровне, в отличие от поясничного, спинномозговые корешки чаще сдавливаются не за счет мягкотканного компонента грыжи диска в эпидуральном пространстве, а преимущественно в самом корешковом отверстии, за счет спондилеза. Помимо компрессии большое значение имеет фактор асептического воспаления [9–12].

Клиническая картина и диагностика

Клиническая симптоматика в 2/3 случаев развивается без явных провоцирующих событий. Вопреки устойчивому мнению, травма шейного отдела относительно редко отмечается в дебюте ЦР, более того, она не оказывает влияния на тяжесть клинических проявлений ЦР [7, 13].

ЦР проявляется болью различной степени интенсивности, простреливающего, жгучего характера, иррадиирующей из шеи в лопаточную область, плечевую область и руку по ходу иннервации корешка; типичны парестезии. Боль усиливается при движении, покашливании, перкуссии на уровне компрессии и уменьшается при определенных положениях шеи и руки. При корешковой патологии отведение руки и заведение ее за голову уменьшает боль, тогда как при заболеваниях плечевого сустава она, наоборот, усиливается. При клиническом обследовании пациента с подозрением на ЦР проводят оценку состояния мышц, рефлексов и чувстви-

тельности. Характерны слабость и гипотрофия мышц соответствующего миотома и выпадение рефлексов, которое обычно не отмечается при туннельных невропатиях. Определяются нарушения чувствительности в зоне соответствующего дерматома. Признаки поражения отдельных корешков и частота их поражения представлены в табл. 1 [14, 15].

В клинической оценке используют также провокационные тесты, которые обладают различной чувствительностью и специфичностью. Часть тестов направлены на увеличение компрессии корешка и усиление клинической симптоматики, другие — на облегчение боли. Тесты представлены в табл. 2.

В 80% случаев поражаются корешки C_{VI} или C_{VII} [6, 14, 15]. Клинически различить поражение корешков C_{VI} и C_{VII} практически невозможно, так как локализация болевых и сенсорных симптомов, а также распределение парезов практически совпадают, в отличие от академических представлений о четкой привязанности радикулярных симптомов к зоне определенных дерматомов и миотомов («диаграмма Неттера») [13]. Соответствие клинических симптомов ЦР и уровня компрессии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и интраоперационных наблюдений встречается только в половине случаев, что объясняется индивидуальными особенностями формирования спинномозговых корешков из нескольких уровней, а также вариабельностью клинических данных при повторных осмотрах у одного и того же пациента [16]. Корешковая компрессия маловероятна при отсутствии очаговой неврологической симптоматики. При этом диагностическая значимость отдельных симптомов и тестов невелика, наиболее информативным в диагностике ЦР является комплексное обследование с учетом клинической симптоматики и результатов нескольких тестов [17].

Дополнительные методы диагностики. Согласно рекомендациям Американской коллегии радиологии (American College of Radiology, ACR) 2019 г., МРТ шейного отдела позвоночника без контрастирования является методом выбора для начального суждения о причине боли в шее у пациен-

Таблица 1. Симптомы поражения отдельных шейных спинномозговых корешков
Table 1. Symptoms of individual cervical spinal roots damage

Спинномозговой корешок	Зона иррадиации боли	Зона нарушений чувствительности	Зона мышечной слабости	Выпавший рефлекс
C_{IV} (<10%)	Верхняя и средняя часть шеи	Плечо и надплечье	Парез диафрагмы	—
C_V (10%)	Шея, плечо, межлопаточная область, передняя часть руки	Латеральная поверхность плеча и руки	Отведение плеча и внешнее вращение, сгибание локтя	С бицепса
C_{VI} (20–25%)	Шея, плечо, межлопаточная область, наружная поверхность предплечья, I и II пальцы	Латеральная поверхность предплечья и кисти, I и II пальцы	Сгибание локтя, внешнее вращение плеча, отведение и вытяжение, супинация и пронация предплечья, разгибание запястья	С бицепса
C_{VII} (45–60%)	Нижняя часть шеи, плечо, межлопаточная область, разгибательная поверхность предплечья, грудь	III и IV пальцы	Разгибание пальцев и локтя, пронация предплечья	С трицепса
C_{VIII} (10%)	Нижняя часть шеи, лопатка, медиальная поверхность предплечья и кисти	От дистальной медиальной поверхности предплечья до медиальной поверхности кисти, IV и V пальцы	Сгибание запястья, отведение V и I пальцев	—

Таблица 2. *Тесты, используемые для диагностики ЦР*
 Table 2. *Tests used to diagnose CR*

Тест	Описание	Чувствительность и специфичность
Шпурлинга (Spurling)	Боковое сгибание и вращение в сторону поражения с осевой нагрузкой на голову воспроизводит корешковую боль	Чувствительность 40–60%, специфичность 85–95%
Отведение руки	Уменьшение корешковых симптомов при отведении руки с заведением ее за голову	Чувствительность 40–50%, специфичность 80–90%
Растяжение/тракции шейного отдела	Уменьшение корешковых симптомов при осевом вытяжении шеи	Чувствительность 40–50%, специфичность 90%
Тест Вальсальвы	Воспроизведение корешковой боли при натуживании с закрытыми ртом и носом	Низкая чувствительность (22%), высокая специфичность (94%)
Тест натяжения Элвейса (Upper Limb Tension Test, ULTT)	Воспроизведение корешковых болей при опускании лопатки с последующим отведением плеча, супинацией предплечья, разгибанием локтя, запястья и пальцев	Чувствительность 70–90%, специфичность 15–30%

тов с впервые возникшей или нарастающей клинической картиной нетравматической ЦР, в отсутствие «красных флагов тревоги» [18]. Проведение МРТ наиболее обоснованно при неэффективности консервативного лечения, для подтверждения компрессионных изменений (грыжи диска, спондилез) шейного отдела позвоночника, особенно перед инвазивными или хирургическими манипуляциями [17]. В то же время диагностика ЦР, основанная только на данных нейровизуализации, невозможна из-за высокой частоты дегенеративных изменений позвоночных структур у бессимптомных пациентов [19]. При обследовании 122 пациентов с клиническими проявлениями ЦР только в 85% случаев при проведении МРТ были обнаружены нейровизуализационные признаки грыжи шейного диска или фораминального стеноза, которые коррелировали с симптомами [13]. В другом исследовании клинически значимая компрессия корешка при острой ЦР соответствовала данным МРТ у 73% пациентов, при этом частота ложноположительных результатов составила 45%, а ложноотрицательных — 26%, что существенно ограничивает значимость МРТ [2]. В большинстве исследований подчеркивается, что при оценке компрессии нервного корешка данные нейровизуализации следует интерпретировать только в контексте с клинической картиной [1, 15].

Среди населения имеются стойкие заблуждения относительно значимости данных МРТ при ЦР. Согласно данным анкетирования в нескольких клиниках Германии и Норвегии, 67% респондентов полагали, что результаты МРТ важнее, чем клинические данные; 47% были согласны на операцию на основании данных МРТ в отсутствие или при минимальной выраженности симптомов; 50% считали, что операция эффективна при лечении аксиальной боли в шее без радикулопатии [20].

Компьютерная томография (КТ) и КТ с функцией миелографии рекомендованы при наличии противопоказаний к проведению МРТ, а также при несоответствии данных МРТ и клинических признаков (например, фораминальная грыжа). Мягкотканые структуры лучше визуализируются при МРТ-исследовании, а КТ больше подходит для оценки костной патологии и состояния дискоостеопитного комплекса [1, 15].

Рентгенография шейного отдела позвоночника для диагностики ЦР не показана [21].

Не доказана целесообразность применения игольчатой электромиографии, электронейромиографии, исследования соматосенсорных потенциалов и проведения количественного сенсорного тестирования для диагностики ЦР. Электрофизиологические методики нужны в основном для дифференциальной диагностики ЦР с поражением других отделов нервной системы [1, 17].

Возможно использование селективных блокад спинномозговых корешков для уточнения уровня поражения, что наиболее актуально, если планируется инвазивное вмешательство [1].

Прогноз

Естественное течение ЦР благоприятное, в большинстве случаев она является спонтанно регрессирующим заболеванием [15]. Симптомы в значительной степени уменьшаются в течение ближайших 6 мес с полным выздоровлением в срок до 36 мес у 83–90% пациентов. Более того, при долгосрочном наблюдении не отмечалось прогрессирования неврологической симптоматики или развития миелопатии [22, 23]. Неблагоприятными прогностическими факторами являются: продолжительность ЦР более 6 мес, высокая интенсивность боли, психосоциальные проблемы, факторы, связанные с операцией, при этом худший прогноз выздоровления отмечается у пациентов с рентными установками по возмещению ущерба [14, 23].

Лечение

При выборе метода лечения — консервативного или хирургического — необходимо учитывать эмоциональный фон и когнитивный статус пациентов [1]. Консервативное лечение является вариантом выбора, поскольку соотношение риска и пользы для хирургического вмешательства менее благоприятно [24].

В качестве первой линии терапии используются реабилитационные программы. Реабилитация, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, это «набор вмешательств, направленных на оптимизацию функционирования и снижение инвалидности у людей

с нарушениями здоровья при взаимодействии с окружающей средой», а «мультиmodalная реабилитация» — «подход, который включает как минимум два различных терапевтических метода» [25]. Метаанализ 10 качественных исследований, включающих 871 пациента с ЦР, доказал эффективность упражнений по сравнению с контрольной группой в отношении уменьшения боли и снижения степени нарушения жизнедеятельности. Упражнения отдельно или в сочетании с другим лечением могут быть полезны для пациентов с ЦР. Для каждого пациента следует тщательно рассматривать наиболее безопасный вариант гимнастики [26]. Интересным является факт, что специализированные упражнения для шеи оказались не более эффективны, чем общие физические нагрузки [27, 28].

Мультиmodalная реабилитация может включать комбинацию обучения, физических упражнений, мануальной терапии, психологических и фармакологических методов лечения. В 2016 г. группа экспертов ОРТМА рекомендовала для лечения пациентов с острой ЦР (до 3 мес) использование контролируемых силовых упражнений в сочетании со структурированным обучением пациентов, при этом не рекомендовано использование шейных воротников, вытяжения и низкоинтенсивной лазерной терапии [29]. В обновленном систематическом обзоре (2022) показано, что мультиmodalные вмешательства, включающие мануальную терапию шейного отдела позвоночника, специальные упражнения для шеи, обучение и когнитивно-поведенческую терапию, не уступают по эффективности нейрохирургическому лечению [30]. На основании обобщения результатов нескольких европейских руководств две многопрофильные группы в 2017 г. сформулировали рекомендации по ведению ЦР. Согласно этим рекомендациям, пациенты должны получать информацию о благоприятном прогнозе, советы по сохранению активности; ведение пациентов следует начинать с учетом «красных флажков»; показаны упражнения и мануальная терапия (или их комбинация), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или трамадол. Акупунктура не эффективна при радикулопатии, хотя возможна при других видах боли в шее [31].

В единственном научно обоснованном руководстве по диагностике и лечению ЦР, подготовленном Североамериканским обществом вертебрологов (North American Spine Society, NASS) [1], отмечается, что систематический обзор литературы не выявил качественно проведенных исследований, которые позволяли бы достоверно определить роль фармакотерапии в лечении ЦР. Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, Великобритания) предлагает использование простых обезболивающих (НПВС, парацетамол, кодеин), а для лечения невропатических болей — антиконвульсантов и антидепрессантов [14, 21].

Медикаментозную терапию ЦР начинают с назначения НПВС с учетом возможных осложнений и индивидуальных особенностей пациента (возраст, сопутствующие заболевания), в минимальной эффективной дозе и на возможно более короткий срок. Выбор НПВС и способ его введения определяются индивидуально. Препараты сходны по своему обезболивающему, противовоспалительному эффекту, но различаются по выраженности побочных явлений.

Для контроля боли почти четверть века в большинстве европейских странах используется ацеклофенак (Аэртал), который ингибирует синтез простагландинов, быстро снимая боль, жар и воспаление. Для него характерна высокая биодоступность (почти 100%), прием пищи не влияет на степень абсорбции, связывание с белками плазмы достигает 99,7%. Ацеклофенак не обладает кумулятивным эффектом при длительном применении, его фармакокинетика не зависит от возраста, что важно при назначении пожилым пациентам. Российский опыт клинических исследований доказал высокую эффективность Аэртала в виде уменьшения боли в сравнении с исходным уровнем более чем на 50% и редкими нежелательными реакциями (менее 3%). Ацеклофенак одобрен Европейским агентством по контролю лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) как один из наиболее безопасных в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы препаратов. Результаты европейской программы SOS (Safety of nonSteroidal anti-inflammatory drugs — безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов) и данные как рандомизированных клинических исследований, так и наблюдательных исследований позволяют рекомендовать его широкое применение в качестве препарата первой линии при наиболее распространенных заболеваниях суставов и позвоночника [32–36].

Ацеклофенак выпускается в разных формах. Традиционный вариант — таблетки, покрытые оболочкой; для наружного применения возможно применение препарата в виде крема. Весьма удобна для применения лекарственная форма Аэртала в виде саше (порошок для приготовления суспензии). Это мелкокристаллический белый или светло-кремовый порошок со сладковатым вкусом. Средство расфасовано в разовые пакетики массой 3 г, в упаковке — 20 саше, имеется инструкция по применению. Он легко разводится в воде и быстро снимает боль при различных болевых синдромах, включая ЦР. После разведения в воде кристаллический порошок превращается в суспензию, которую выпивают сразу же после смешивания. Жидкая форма ускоряет всасывание в ткани, ацеклофенак поступает в кровь и накапливается в синовиальной жидкости суставов (концентрация препарата в синовиальной жидкости составляет 60% плазменной концентрации). Максимальной концентрации в организме средство достигает уже через 1 ч после приема. Аэртал в форме порошка для растворения в воде является самой быстродействующей формой препарата и особенно удобен для пациентов, имеющих трудности в проглатывании таблеток. Препарат действует довольно долго — даже при сильной боли достаточно принимать суспензию два раза в сутки. Средство частично метаболизируется в печени, остатки выводятся с мочой. Препарат не предназначен для систематического лечения, но крайне актуален для быстрого купирования болевого синдрома, типичного для острой ЦР.

Показана эффективность в лечении ЦР эпидуральных блокад местных анестетиков, в том числе в сочетании с глюкокортикоидами, однако необходимо учитывать возможные осложнения [1, 17].

Хирургическое лечение. Большинство пациентов с ЦР не нуждается в проведении хирургического вмешательства, хотя эффективность различных нехирургических методов лечения по сравнению с плацебо или естественным те-

чением остается неизвестной. Передняя шейная дискэктомия является одной из наиболее часто выполняемых операций на позвоночнике. В США в период с 2005 по 2008 г. были прооперированы почти 550 тыс. пациентов [37]. Частым хирургическим вариантом лечения является сочетание дискэктомии со стабилизацией [38]. В то же время радикулопатия в большинстве случаев является самоограничивающимся заболеванием [15], и это прямо противоречит увеличению частоты операций. Имеются данные о том, что хирургические вмешательства эффективны в 80–95% случаев [39]. Тем не менее авторы двух систематических

обзоров не обнаружили явных преимуществ хирургического вмешательства по сравнению с нехирургическим лечением [40, 41]. Отмечается, что критерии отбора, предвзятость исследователей, естественное течение и механизмы плацебо могут влиять на завышение показателей успешности операции. Отсутствует единое мнение о предпочтительном выборе метода хирургического вмешательства. Недавно опубликованное норвежское многоцентровое исследование не выявило преимуществ протезирования диска по сравнению с использованием стабилизирующей системы [42].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine J*. 2011;11(1):64-72. doi: 10.1016/j.spinee.2010.10.023
- Kuijper B, Tans JTJ, Schimsheimer RJ, et al. Degenerative cervical radiculopathy: diagnosis and conservative treatment. *Areview. Eur J Neurol*. 2009;16:15-20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02365.x
- Яхно НН, Абузарова ГР, Алексеев ВВ и др. Боль: Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. ISBN 978-5-907504-41-7 [Yakhno NN, Abuzarova GR, Alekseyev VV, et al. *Bol': Prakticheskoye rukovodstvo* [Pain: A Practical Guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p. ISBN 978-5-907504-41-7 (In Russ.)].
- 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;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Mansfield M, Smith T, Spahr N, Thacker M. Cervical spine radiculopathy epidemiology: A systematic review. *Musculoskelet Care*. 2020 Dec;18(4):555-67. doi: 10.1002/msc.1498. Epub 2020 Jul 25.
- Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain*. 1994;117(Pt 2):325-35. doi: 10.1093/brain/117.2.325
- Kelsey JL, Githens PB, Walter SD, et al. An epidemiological study of acute prolapsed cervical intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 1984 Jul;66(6):907-14. doi: 10.2106/00004623-198466060-00011
- Peng B, Bogduk N. Cervical Discs as a Source of Neck Pain. An Analysis of the Evidence. *Pain Med*. 2019;20(3):446-55. doi: 10.1093/pm/pny249
- Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22:1065-73. doi: 10.1097/00007632-199705150-00003
- Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc. *J Orthop Res*. 2004 Jul;22(4):895-900. doi: 10.1016/j.jorthres.2003.11.008
- Sun Z, Zhang M, Zhao XH, et al. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 May 15;6(6):1009-14.
- McCartney S, Baskerville R, Blagg S, McCartney D. Cervical radiculopathy and cervical myelopathy: diagnosis and management in primary care. *Br J Gen Pract*. 2018 Jan;68(666):44-6. doi: 10.3399/bjgp17X694361
- Rainville J, Caparo M, Laxer E. Inciting Events Associated With Cervical Radiculopathy. *PM R*. 2019 Sep;11(9):934-8. doi: 10.1002/pmrj.12089. Epub 2019 Apr 1.
- Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015 Feb;90(2):284-99. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008
- Iyer S, Kim HJ. Cervical radiculopathy. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(3):272-80. doi: 10.1007/s12178-016-9349-4
- McAnany SJ, Rhee JM, Baird EO, et al. Observed patterns of cervical radiculopathy: how often do they differ from a standard, "Netter diagram" distribution? *Spine J*. 2019 Jul;19(7):1137-42. doi: 10.1016/j.spinee.2018.08.002. Epub 2018 Aug 16
- Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, et al. Clinical practice implications of the bone and joint decade 2000–2010 task force on neck pain and its associated disorders: from concepts and findings to recommendations. *Spine*. 2008;33(4S):S199-S213.
- McDonald MA, Kirsch CFE, Amin BY, et al. ACR Appropriateness Criteria. Cervical Neck Pain or Cervical Radiculopathy. *J Am Coll Radiol*. 2019 May;16(5S):S57-S76. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.023
- Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):811-6. doi: 10.3174/ajnr.A4173
- Weber C, Behbahani M, Baardsen R, et al. Patients' beliefs about diagnosis and treatment of cervical spondylosis with radiculopathy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Dec;159(12):2379-84. doi: 10.1007/s00701-017-3356-0. Epub 2017 Oct 23.
- National Institute for Health and Care Excellence. Neck pain — cervical radiculopathy. 2015. Available from: <https://cks.nice.org.uk/neck-pain-cervical-radiculopathy#!scenario>
- Thoomes EJ, Scholten-Peeters W, Koes B, et al. The effectiveness of conservative treatment for patients with cervical radiculopathy: a systematic review. *Clin J Pain*. 2013;29(12):1073-86. doi: 10.1097/AJP.0b013e31828441fb
- Wong JJ, Cote P, Quesnele JJ, et al. The course and prognostic factors of symptomatic cervical disc herniation with radiculopathy: a systematic review of the literature. *Spine J*. 2014;14(8):1781-9. doi: 10.1016/j.spinee.2014.02.032
- Thoomes E, Thoomes-de Graaf M, Cleland J, et al. Timing of evidence-based non-surgical interventions as part of multimodal treatment guidelines for the management of cervical radiculopathy: a Delphi study protocol. *BMJ Open*. 2021 Mar 16;11(3):e043021. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043021
- World Health Organization. Rehabilitation. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>
- Liang L, Feng M, Cui X, Zhou S. The effect of exercise on cervical radiculopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(45):e17733. doi: 10.1097/MD.00000000000017733
- Dederer A, Peolsson A, Cleland JA. The Effects of Neck-Specific Training Versus Prescribed Physical Activity on Pain and Disability in Patients With Cervical Radiculopathy: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Dec;99(12):2447-56. doi: 10.1016/j.apmr.2018.06.008. Epub 2018 Jul 4.

28. Liew BXW, Peolsson A, Falla D. Mechanisms of recovery after neck-specific or general exercises in patients with cervical radiculopathy. *Eur J Pain*. 2021 May;25(5):1162-72. doi: 10.1002/ejp.1741. Epub 2021 Feb 24.
29. Cote P, Wong JJ, Sutton D, et al. Management of neck pain and associated disorders: a clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016;25:2000-22.
30. Mallard F, Wong JJ, Lemeunier N. Effectiveness of Multimodal Rehabilitation Interventions for Management of Cervical Radiculopathy in Adults: An Updated Systematic Review from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (Optima) Collaboration. *J Rehabil Med*. 2022 Aug 22;54:jrm00318. doi: 10.2340/jrm.v54.2799
31. Kjaer P, Kongsted A, Hartvigsen J, et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy. *Eur Spine J*. 2017;26(9):2242-57. doi: 10.1007/s00586-017-5121-8
32. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Современная ревматология*. 2009;3(3):58-65. doi: 10.14412/1996-7012-2009-560 [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):58-65. doi: 10.14412/1996-7012-2009-560 (In Russ.)].
33. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94. doi:10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. doi:10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 (In Russ.)].
34. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(1):48-51. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Treatment of nonspecific back pain in outpatient practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):48-51 (In Russ.)].
35. Каратеев АЕ. Оценка популяционной безопасности НПВП в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the Pan-European SOS program: focus on aceclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 (In Russ.)].
36. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/116334700000000000-00000
37. Nesterenko SO, Riley LH, 3rd, Skolasky RL. Anterior cervical discectomy and fusion versus cervical disc arthroplasty: current state and trends in treatment for cervical disc pathology. *Spine*. 2012;37(17):1470-4. doi: 10.1097/BRS.0b013e31824ee623
38. Carrette S, Fehlings MG. Clinical practice. Cervical radiculopathy. *NEJM*. 2005;353(4):392-9. doi: 10.1056/NEJMc043887
39. Van Geest S, Kuijper B, Oterdoom M, et al. CASINO: surgical or nonsurgical treatment for cervical radiculopathy, a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:129. doi: 10.1186/1471-2474-15-129
40. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Ostelo R, et al. Surgery versus conservative care for neck pain: a systematic review. *Eur Spine J*. 2013;22(1):87-95. doi: 10.1007/s00586-012-2553-z
41. Nikolaidis I, Fouyas IP, Sandercock PA, Statham PF. Surgery for cervical radiculopathy or myelopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD001466. doi: 10.1002/14651858.CD001466.pub3
42. Sundseth J, Fredriksli OA, Kolstad F, et al; NORCAT study group. The Norwegian Cervical Arthroplasty Trial (NORCAT): 2-year clinical outcome after single-level cervical arthroplasty versus fusion—a prospective, single-blinded, randomized, controlled multicenter study. *Eur Spine J*. 2017 Apr;26(4):1225-35. doi: 10.1007/s00586-016-4922-5. Epub 2016 Dec 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.07.2022/04.10.2022/07.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Исайкин А.И. <http://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Шор Ю.М. <https://orcid.org/0000-0003-4132-8566>

Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли

Сергеев А.В.¹, Табеева Г.Р.¹, Филатова Е.Г.¹, Амелин А.В.², Ахмадеева Л.Р.³, Лебедева Е.Р.^{4,5}, Осипова В.В.⁶, Азимова Ю.Е.^{7,8}, Латышева Н.В.¹, Доронина О.Б.⁹, Скоробогатых К.В.⁷
¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ⁵Международный центр лечения головной боли «Европа-Азия», Екатеринбург; ⁶ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁷ООО «Университетская клиника головной боли», Москва; ⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ³Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁴Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁵Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ⁶Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ⁷Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ⁸Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ⁹Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

В настоящем консенсусе рассмотрены основные текущие вопросы клинического применения и интеграции в повседневную практику новой таргетной профилактической терапии мигрени с использованием моноклональных антител (мАТ) к лиганду или рецептору кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP). Данные рекомендации разработаны на основании данных текущих современных научных и клинических исследований и анализа результатов нескольких лет клинического использования этих препаратов. Основная цель консенсуса — помочь практикующим специалистам в назначении эффективного профилактического лечения мигрени с использованием мАТ к CGRP и улучшение помощи пациентам с различными формами заболевания.

Ключевые слова: мигрень; моноклональные антитела; кальцитонин-ген-родственный пептид; консенсус.

Контакты: Алексей Владимирович Сергеев; sergeev.neuro@gmail.com

Для ссылки: Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116

Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society

Sergeev A.V.¹, Tabeeva G.R.¹, Filatova E.G.¹, Amelin A.V.², Akhmedeeva L.R.³, Lebedeva E.R.^{4,5}, Osipova V.V.⁶, Azimova Yu.E.^{7,8}, Latysheva N.V.¹, Doronina O.B.⁹, Skorobogatikh K.V.⁷

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

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg;

⁵International Headache Treatment Center “Europe-Asia”, Yekaterinburg; ⁶Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁷ООО “University Headache Clinic”, Moscow; ⁸Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ⁹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²6-8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia;

³3, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ⁴3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia; ⁵67, Furmanov St., Yekaterinburg 620144, Russia;

⁶43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ⁷2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia;

⁸8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ⁹52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia

This consensus reviewed the main current issues of clinical application and integration into everyday practice of a new targeted preventive therapy for migraine using monoclonal antibodies (mAbs) to the calcitonin gene related peptide (CGRP) ligand or receptor. These recommendations are based on current scientific and clinical studies and an analysis of the results of several years of clinical use. The main purpose of the consensus is to assist practitioners in prescribing effective prophylactic treatment of migraine using anti-CGRP mAbs and to improve care for patients with various forms of the disease.

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

Contact: Alexey Vladimirovich Sergeev; sergeev.neuro@gmail.com

For reference: Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116

Мигрень является одной из ведущих причин нарушения качества жизни и дезадаптации у людей моложе 50 лет и занимает второе место среди основных причин нарушения трудоспособности [1–3]. В общей популяции населения мигренью страдает около 1 млрд человек. При этом мигрень является ведущей причиной нарушения трудоспособности у женщин моложе 50 лет [3]. С учетом широкой распространенности, у 18% женщин и 8% мужчин, с пиком в возрасте 25–55 лет, мигрень занимает второе место среди всех неврологических заболеваний по нарушению повседневной активности пациентов и медико-социальному бремени на систему здравоохранения [4]. Только в США средние годовые финансовые затраты, связанные с мигренью, оцениваются в 29 млрд долларов, что выше, чем при таких распространенных заболеваниях, как тревожные расстройства, депрессия, бронхиальная астма, эпилепсия и инсульт [5, 6].

В настоящее время диагностика различных форм мигрени (мигрень без ауры, мигрень с аурой, эпизодическая и хроническая форма и др.) основана на клинических критериях Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) и в большинстве случаев не представляет значительных сложностей [7]. В клинической практике важно руководствоваться именно диагностическими критериями МКГБ-3. Современные алгоритмы и клинические рекомендации по купированию приступов мигрени и ее профилактической терапии основаны на комплексном индивидуальном анализе тяжести самих приступов (болевого синдром и ассоциированные с приступом симптомы), числа дней с головной болью и снижения качества жизни пациентов [8, 9]. При выборе стратегии профилактического лечения важным является анализ количества препаратов, используемых для купирования приступов мигрени, с выявлением лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) [10]. Однако из-за гетерогенности клинических фенотипов мигрени, тяжести, частоты приступов, выраженности ассоциированных симптомов до настоящего времени не разработаны биомаркеры и предикторы эффективности и безопасности терапии. В результате процесс поиска оптимального подхода к выбору лечения у каждого конкретного пациента может занимать достаточное время и сопровождаться чередой неудачных как по эффективности, так и по переносимости вариантов помощи. Данные факторы могут приводить к снижению приверженности профилактической терапии с увеличением финансовых затрат.

Особенности современной профилактической терапии мигрени

Появление эффективных вариантов таргетной биологической патогенетической терапии мигрени [моноклональные антитела (мАТ) к лиганду или рецептору кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP)] несомненно привело к улучшению эффективности и переносимости профилактического лечения с высоким уровнем приверженности терапии [9, 11]. В настоящее время четыре представителя мАТ к CGRP и рецептору (фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб и эренумаб) зарегистрированы в США и Европе, фреманезумаб и эренумаб также зарегистрированы в Российской Федерации [12, 13].

Многочисленные клинические исследования и четырехлетний опыт практического использования показывают, что мАТ к лиганду (фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб) и к рецептору CGRP (эренумаб) высокоэффективны в терапии эпизодической и хронической мигрени. Также установлено, что мАТ могут быть эффективны при мигрени, резистентной к ранее проводимой терапии (β -блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты, ботулинический токсин типа А и др.), и мигрени в сочетании с ЛИГБ [14, 15].

В отличие от многих традиционных пероральных препаратов для профилактики мигрени, мАТ таргетно обратимо связывают CGRP или его рецептор, при этом не вовлекая в изменения иммунную систему [16]. Это объясняет низкую частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и благоприятный профиль безопасности мАТ к CGRP, в том числе в группе пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска [11, 17]. Последнее обстоятельство приобретает особую значимость, учитывая высокую коморбидность и хронический характер течения мигрени у большого числа пациентов.

На основании эффективности с уровнем доказательности А и высокого профиля безопасности мАТ к CGRP вошли в группу препаратов первой линии для профилактической терапии мигрени согласно Российским национальным клиническим рекомендациям [8]. В то же время для эффективной интеграции таргетной терапии мигрени в практику важно ответить на следующие актуальные клинические вопросы:

1. Выявление предикторов и критериев ответа/«неответа» на терапию, индивидуальной переносимости.
2. Оптимальная длительность лечения.
3. Показания для повторного курса.
4. Анализ данных реальной практики при тяжелых резистентных формах мигрени в сочетании с ЛИГБ.

Все эти вопросы возникают у специалистов на рутинном клиническом приеме. Для помощи практикующим специалистам в эффективном и безопасном использовании МАТ к CGRP экспертами Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ) был создан консенсус по применению новой (таргетной) биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике. Консенсус основан на результатах анализа современных научных и клинических данных, а также практического опыта ведущих центров и специалистов по головной боли в России с учетом наблюдения более 600 пациентов, которым была применена терапия МАТ к CGRP. Данный консенсус направлен на улучшение текущей практики при назначении МАТ к CGRP и ведения пациентов с различными формами мигрени с учетом имеющихся в настоящее время данных.

Основные цели профилактической терапии мигрени [8, 9, 18]:

- Снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов мигрени.
- Улучшение эффективности терапии приступов мигрени, включая снижение частоты использования анальгетиков.
- Снижение степени дезадаптации и улучшение качества жизни пациентов.
- Снижение психологического дистресса, связанного с мигренью.
- Улучшение управления течением заболевания со стороны пациента.
- Снижение прямых и непрямых финансовых затрат, ассоциированных с мигренью.

Когда необходимо назначить профилактическое лечение мигрени?

Согласно современным данным, анализ и обсуждение с пациентом необходимости назначения профилактической терапии должны проводиться в любой из указанных клинических ситуаций [2, 8, 9]:

- Приступы мигрени значительно нарушают повседневную активность пациента.
- Наличие у пациента частоты и тяжести приступов мигрени, согласно критериям, представленным в таблице.
- Противопоказание, неэффективность и/или избыточный прием анальгетиков:
- Прием в течение 10 или более дней в месяц триптанов, эрготамина или его производных, комбинированных анальгетиков или любой комбинации препаратов для терапии приступа мигрени
- Прием в течение 15 или более дней в месяц нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола
- Предпочтение пациента.

Одним из важнейших критериев для назначения профилактической терапии является сочетание неприемлемой для пациента частоты и тяжести приступов мигрени. В настоящее время ведущие мировые специалисты выделяют две клинические ситуации в зависимости от соотношения частоты/тяжести приступов. В первом случае «показано назначение профилактической терапии», во вто-

ром — «показано обсуждение с пациентом необходимости профилактической терапии» (см. таблицу) [2, 9]. Во второй ситуации для принятия решения необходим комплексный анализ нарушения качества жизни пациента, выраженности коморбидной патологии, частоты приема анальгетиков.

Согласно Российским национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению мигрени, на основании эффективности с уровнем доказательности А и благоприятного профиля безопасности, МАТ к CGRP (фреманезумаб и эренумаб) входят в число препаратов первого выбора для профилактического лечения различных форм мигрени [8]. При этом МАТ к CGRP или его рецептору являются единственным классом препаратов для таргетной (патогенетической) терапии, зарегистрированным в настоящее время в России. Фреманезумаб и эренумаб вводятся подкожно. Фреманезумаб имеет два режима терапии: 225 мг подкожно 1 раз в месяц или 675 мг подкожно 1 раз в 3 мес. Эренумаб используется в дозе 70 или 140 мг 1 раз в месяц подкожно [12, 13].

В каких группах пациентов может быть инициирована и проведена таргетная профилактическая биологическая терапия мигрени?

- Согласно данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) и анализа реальной практики, *МАТ к CGRP могут быть рекомендованы в качестве средств первого выбора для профилактического лечения различных форм мигрени (мигрень с аурой или без ауры, эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, менструально-ассоциированная мигрень)*, в том числе при наличии ЛИГБ и вне зависимости от предшествующего опыта терапии [8, 9].
- *МАТ к CGRP могут быть первым вариантом профилактической терапии у пациентов, которые ранее не получали лечение* [8].
- МАТ к CGRP имеют достоверную эффективность у пациентов с эпизодической и хронической мигренью, как ранее резистентных к таблетированной профилактической терапии, так и не отвечающих на ботулинотерапию [11, 19].
- МАТ к CGRP или рецептору CGRP достоверно эффективны при мигрени в сочетании с ЛИГБ [20–22].

Современные критерии назначения профилактической терапии [9] Modern criteria for preventive therapy administration [9]

Профилактическое лечение	Количество дней с головной болью в месяц	Степень дезадаптации
Назначить	≥6 ≥4 ≥3	Низкая Средняя Тяжелая
Обсудить возможность назначения терапии	4 или 5 3 2	Низкая Средняя Тяжелая

Имеет ли преимущество комбинированная терапия с МАТ?

- Рекомендовано использовать монотерапию (один препарат) для профилактического лечения мигрени. В настоящее время нет убедительных доказательств повышения эффективности профилактического лечения при использовании комбинации препаратов из различных групп [23]. Имеются данные наблюдательных нерандомизированных исследований и реальной клинической практики, в которых отмечается повышение эффективности профилактической терапии при комбинации ботулинического токсина типа А и МАТ к CGRP или рецептору CGRP [24–26].
- В то же время, с учетом данных и опыта реальной клинической практики, при тяжелом течении хронической мигрени с резистентностью к проводимой терапии комбинированная терапия МАТ к CGRP или рецептору CGRP с классическими вариантами профилактического лечения в некоторых случаях повышает эффективность терапии. Для принятия решения о начале комбинированной терапии важно индивидуально оценить риски, особенности течения мигрени, выраженность коморбидной патологии, возможные плюсы и недостатки проведения профилактического лечения комбинацией препаратов.

Особенности назначения МАТ при ЛИГБ

- Возможно назначение таргетной профилактической терапии ДО отмены абзусного препарата. Показано, что чем раньше назначена эффективная профилактическая терапия мигрени, тем лучше прогноз по лечению ЛИГБ [27].
- Отмена или ограничение использования (не более 2 раз в неделю) абзусного препарата ассоциированы с более высокой эффективностью терапии МАТ к CGRP или рецептору CGRP.
- По наблюдениям в клинической практике, часть пациентов с мигренью и ЛИГБ отмечают высокую эффективность (снижение на 50% и более частоты дней с головной болью (ГБ) через 3 мес терапии) МАТ к CGRP или рецептору CGRP до отмены избыточного приема препаратов для терапии приступа мигрени [27].

Каковы основные критерии для назначения таргетной терапии МАТ к CGRP при мигрени?

Важным этапом начала профилактики мигрени с использованием МАТ к CGRP являются разработка и обсуждение с пациентом плана предстоящей терапии, необходимости лечения, механизмов действия препаратов, времени ожидания значимых улучшений, длительности и реалистичных ожиданий от терапии, сроков сохранения терапевтического эффекта после отмены назначений [9, 28].

Далее представлены критерии инициации терапии МАТ к CGRP при различных формах мигрени, основанные на данных клинических исследований и практическом опыте [8, 9, 29, 30].

Критерии назначения терапии МАТ к CGRP и группы пациентов

Начало терапии возможно рекомендовать при соответствии пациента критериям А, В и любой из групп: С, D, E или F — при отсутствии противопоказаний для назначения МАТ к CGRP:

- А.** Лечение назначается специалистом неврологом.
- В.** Возраст пациента 18 лет и старше.
- С.** Пациенты с эпизодической мигренью с аурой или без ауры при условии ≥ 4 дней с мигренью в месяц и как минимум умеренным нарушением повседневной активности по причине головной боли (оценка по шкалам MIDAS¹ >11 или HIT-6² >50).
- Д.** Пациенты с хронической мигренью с ЛИГБ или без нее.
- Е.** Пациенты с эпизодической или хронической мигренью, резистентной к ранее проводимой терапии.
- Ф.** Пациентки с менструально-ассоциированной формой мигрени.
- Г.** Отсутствуют противопоказания для применения МАТ к CGRP.

Когда правильно оценивать эффективность таргетной терапии мигрени МАТ к CGRP?

Оценка эффективности терапии МАТ к CGRP должна проводиться не ранее чем через 3 мес (три цикла подкожных инъекций) при ежемесячном введении препаратов и не ранее чем через 6 мес (два цикла инъекций) при применении фреманезумаба в дозе 675 мг 1 раз в 3 мес [8, 9, 30]. Критерии оценки эффективности профилактического лечения МАТ к CGRP представлены ниже. Через 3 мес при ежемесячном введении (через 6 мес при ежеквартальном введении) МАТ к CGRP (фреманезумаб и эренумаб) после анализа критериев эффективности принимается решение о продолжении терапии. Для оценки эффективности и объективизации анализа рекомендовано использовать дневник головной боли, также возможно использование шкал для оценки степени нарушения повседневной активности и качества жизни, связанного с головной болью (шкалы MIDAS и HIT-6) [31, 32].

Каковы основные критерии эффективности таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP?

Основные критерии эффективности таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP представлены далее. Оценка проводится через 3 мес (три курса подкожных инъекций) при ежемесячном введении препаратов и не ранее чем через 6 мес (два курса инъекций) при применении 1 раз в 3 мес [8, 9, 29, 30].

¹MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire) — Шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность.

²HIT-6 (Headache Impact Test) — Индекс влияния головной боли.

Критерии оценки эффективности таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP

- А.** Снижение среднего количества дней с головной болью средней и выраженной интенсивности на 50% и более по сравнению с периодом до лечения в группе пациентов с эпизодической мигренью.
 - В.** Снижение среднего количества дней с головной болью средней и выраженной интенсивности на 30% и более по сравнению с периодом до лечения в группе пациентов с хронической мигренью с ЛИГБ или без нее.
 - С.** Клинически значимое достоверное улучшение по результатам одного из валидизированных опросников для оценки степени нарушения повседневной активности и качества жизни, связанных с головной болью (шкалы MIDAS и HIT-6).
- 1. MIDAS:**
 - 1.1.** Снижение на 5 баллов и более при первоначальной оценке до лечения 11–20 баллов.
 - 1.2.** Снижение на 30% и более при первоначальной оценке до лечения >20 баллов.
 - 2. HIT-6** — снижение на 5 баллов и более.

Кроме вышеуказанных критериев, важно оценить эффективность с индивидуальной точки зрения пациента: именно его субъективное изменение состояния, мнение и решение имеют ключевое значение для последующего плана лечения [8, 9, 30]. Дополнительными параметрами анализа эффективности проводимого лечения с использованием МАТ к CGRP могут являться:

- значительное уменьшение продолжительности приступов по оценке пациента;
- значительное уменьшение тяжести приступов по оценке пациента;
- улучшение ответа на препараты для купирования приступов;
- улучшение качества жизни и снижение психологического стресса из-за мигрени.

Также для продолжения лечения на любом этапе важным является анализ переносимости терапии и НЛР.

Как долго следует продолжать таргетную профилактическую терапию мигрени МАТ к CGRP?

Согласно результатам длительных проспективных РКИ и анализа реальной клинической практики можно обозначить среднюю продолжительность таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP при соблюдении критериев эффективности [17, 33–37]. При обсуждении предполагаемой длительности курса лечения МАТ к CGRP можно основываться на двух критериях: 1) тяжесть заболевания; 2) скорость и выраженность терапевтического ответа.

- При нечастой эпизодической мигрени (4–8 дней с головной болью в месяц) и при отчетливом клиническом улучшении в первые 3 мес терапии длительность терапии может составлять 6–12 мес.

- При частой эпизодической форме мигрени (8–14 дней с головной болью в месяц), хронической мигрени, при ранее резистентной к терапии форме или при мигрени в сочетании с ЛИГБ оптимальный курс терапии должен составлять 12–18 мес.
- Курс терапии МАТ к CGRP может продолжаться более 18 мес, если отмечается клиническая необходимость в продолжении лечения [37].

Когда возможно назначение повторного курса таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP?

В настоящее время недостаточно данных для аргументированного обсуждения средней продолжительности терапевтического эффекта после завершения курса лечения МАТ к CGRP. Принимая во внимание данные реальной клинической практики, можно отметить, что у большинства пациентов терапевтический эффект сохраняется как минимум 3–6 мес после завершения курса [38]. С практической точки зрения важно оценить состояние пациента, динамику течения мигрени через 3–6 мес после завершения лечения МАТ к CGRP.

Для принятия решения о назначении повторного курса МАТ к CGRP можно руководствоваться такими же критериями, как при первоначальном назначении профилактического лечения мигрени с использованием этих препаратов. Таким образом, если после завершения курса терапии отмечается ухудшение течения мигрени и имеются показания для назначения профилактического лечения, возможно рассмотреть повторное назначение МАТ к CGRP.

Ограничения при назначении таргетной терапии мигрени и спектр НЛР

Согласно результатам клинических исследований и данным четырехлетней мировой клинической практики, для таргетной терапии МАТ к CGRP характерен благоприятный профиль безопасности. Наиболее часто отмечаются легкие НЛР в месте инъекции: боль, уплотнение, эритема, зуд, сыпь, которые спонтанно регрессируют и не требуют дополнительных вмешательств. В инструкции к эренумабу в качестве НЛР также указывается риск развития запоров, рекомендовано с осторожностью назначать эренумаб пациентам с тяжелыми запорами в анамнезе [12, 13, 37]. Согласно имеющимся на сегодня данным и рекомендациям Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF), МАТ к CGRP противопоказаны при беременности и лактации. Рекомендовано планирование беременности не ранее чем через 5 мес после завершения курса терапии МАТ к CGRP. Также рекомендовано с осторожностью использовать таргетную терапию мигрени у пациентов с высоким уровнем сосудистых факторов риска и синдромом Рейно [37].

Что делать, если таргетная профилактическая терапия мигрени не эффективна?

При анализе данных клинической практики большое внимание уделяется вопросу изменения терапии МАТ к CGRP, если не были достигнуты критерии эффективности через 3 мес (три цикла подкожных инъекций) при

ежемесячном введении препаратов или через 6 мес (два цикла инъекций) при применении 1 раз в 3 мес. Для принятия решения необходимо индивидуально обсудить с пациентом удовлетворенность лечением, оценить историю заболевания и предшествующих курсов профилактической терапии, сохранение ЛИГБ и коморбидной патологии, способных значительно влиять на течение мигрени. В зависимости от конкретной ситуации возможны несколько стратегий продолжения профилактического лечения [8, 9, 11]:

- Смена одного препарата из группы МАТ к CGRP на другой или смена дозы. Данные исследований и клиническая практика указывают, что замена препарата приводит к достоверному клиническому улучшению в среднем у 30% пациентов.
- Использование комбинированной профилактической терапии. Перед началом комбинированного лечения необходимо оценить риски, особенности течения мигрени, выраженность коморбидной патологии, возможные плюсы и недостатки проведения профилактики комбинацией препаратов.

- Проведение курса «детоксикации» с целью возможной отмены избыточного приема препаратов для терапии приступа мигрени при сохранении ЛИГБ.

Заключение

В настоящем консенсусе рассмотрены основные текущие вопросы клинического применения и интеграции в повседневную практику новой таргетной профилактической терапии мигрени с использованием МАТ к CGRP. Данные рекомендации разработаны на основании данных текущих современных научных и клинических исследований и анализа результатов нескольких лет клинического использования этих препаратов. Безусловно, это не окончательные ответы на вопросы, и освещены не все аспекты, связанные с использованием МАТ к CGRP при мигрени. Основная цель консенсуса — помочь практикующим специалистам в назначении эффективного профилактического лечения мигрени с использованием МАТ к CGRP и улучшение помощи пациентам с различными формами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2014. 336 с. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnyye golovnyye boli: diagnostika, klinika, terapiya: Prakticheskoye rukovodstvo* [Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy: A practical guide]. Moscow: Medical Information Agency; 2014. 336 p. (In Russ.)].
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
- Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7
- Raval AD, Shah A. National trends in direct health care expenditures among US adults with migraine: 2004 to 2013. *J Pain*. 2017 Jan;18(1):96-107. doi: 10.1016/j.jpain.2016.10.005. Epub 2016 Oct 24.
- Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2009 Apr;49(4):498-508. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01369.x. Epub 2009 Feb 25.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(13):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
- Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
- Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
- Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Aug;195:105900. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105900. Epub 2020 May 11.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 02.08.2022). [Instructions for the medical use of the drug Ajovy. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 08/02/2022) (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иринэкс. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 02.08.2022). [Instructions for the medical use of the drug Irinex. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 08/02/2022) (In Russ.)].
- Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1030-40. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16. Erratum in: *Lancet*. 2019 Oct 29
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
- Levin M, Silberstein SD, Gilbert R, et al. Basic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in Migraine. *Headache*. 2018 Nov;58(10):1689-96.

- doi: 10.1111/head.13439. Epub 2018 Nov 13.
17. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology*. 2020 Nov 3;95(18):e2487-e2499. doi: 10.1212/WNL.0000000000010600 Epub 2020 Sep 10.
18. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):754-62. doi: 10.1212/wnl.55.6.754
19. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1-18. doi: 10.1111/head.13456. Epub 2018 Dec 10.
20. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020 Sep 21;21(1):114. doi: 10.1186/s10194-020-01173-8
21. Cainazzo MM, Baraldi C, Ferrari A, et al. Erenumab for the preventive treatment of chronic migraine complicated with medication overuse headache: an observational, retrospective, 12-month real-life study. *Neurol Sci*. 2021 Oct;42(10):4193-202. doi: 10.1007/s10072-021-05105-5. Epub 2021 Feb 5.
22. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019 May 14;92(20):e2309-e2320. doi: 10.1212/WNL.0000000000007497. Epub 2019 Apr 17.
23. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007 Apr;47(4):585-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00760.x
24. Yuan H, Baggaley S, Ozudogru S, Digre K. CGRP antibodies as adjunctive prophylactic therapy for prolonging the therapeutic effect of onabotulinumtoxinA injections among chronic migraine patients (P09). *Headache*. 2020;59(Suppl. 1):1-208.
25. Pellesi L, Do TP, Ashina H, et al. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache*. 2020 Jun;60(6):1056-65. doi: 10.1111/head.13843. Epub 2020 May 21.
26. Cohen F, Yuan H, Dent K, et al. Real-world Effectiveness of Add-on Fremanezumab in Patients Receiving OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine in a US Tertiary Headache Center. Poster presented at the Migraine Trust International Symposium (MTIS); 8–11 September 2022; London, England, UK; 2022.
27. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *J Headache Pain*. 2021 Oct 7;22(1):120. doi: 10.1186/s10194-021-01328-1
28. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: lifestyle management in migraine. *Cleve Clin J Med*. 2019 Nov;86(11):741-9. doi: 10.3949/ccjm.86a.19009
29. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et al. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*. 2006 Apr;59(4):374-80. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.05.010
30. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(5):815-32. doi: 10.1177/0333102418758283. Epub 2018 Mar 4.
31. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):357-67. doi: 10.1177/0333102410379890. Epub 2010 Sep 6.
32. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20.
33. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia*. 2020 May;40(6):543-53. doi: 10.1177/0333102420912726. Epub 2020 Mar 26
34. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol*. 2018 Nov 9;18(1):188. doi: 10.1186/s12883-018-1193-2
35. Kanaan S, Hettie G, Loder E, Burch R. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2020 Nov;40(13):1511-22. doi: 10.1177/0333102420946725. Epub 2020 Aug 13.
36. Ashina M, Kudrow D, Reuter U, et al. Long-term tolerability and nonvascular safety of erenumab, a novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for prevention of migraine: a pooled analysis of four placebo-controlled trials with long-term extensions. *Cephalalgia*. 2019 Dec;39(14):1798-808. doi: 10.1177/0333102419888222. Epub 2019 Nov 10.
37. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain*. 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x
38. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021 Dec 31;22(1):158. doi: 10.1186/s10194-021-01368-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.08.2022/08.10.2022/11.10.2022

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.

Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Ахмадеева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>
Лебедева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>
Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>
Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
Доронина О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2865-077X>
Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>