

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

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

д.м.н., проф. Б.А. 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 (Назень)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., 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. Фоянкин (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

D.S. Danilov, MD (Moscow)

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

Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member

of the RAS (Moscow)

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

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

Prof. O.D. Ostromova, 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 включен
в реферативную базу
Scopus (Q3)

1

2023, том 15, №

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 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.
2023;15(1):1–122.

Подписано в печать 16.02.2023.

Отпечатано в типографии ООО «БИпринт».

Тираж 3000 экз.

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» – 41239

https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Овчинников А.В., Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Волель Б.А.

| | |
|--|---|
| Прогностические возможности Опросника темперамента и характера Клонингера (ТСИ) при оценке эффективности антидепрессивной фармакотерапии. Систематический обзор и метаанализ. | 4 |
|--|---|

Танашиян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Корнилова А.А., Шукина Е.П.

| | |
|---|----|
| Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакториальная проблема. | 18 |
|---|----|

Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г., Володарская Е.А.

| | |
|---|----|
| «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. | 28 |
|---|----|

Соколова Т.В., Литовченко А.В., Парамонова Н.М., Касумов В.Р., Кравцова С.В., Нездоровина В.Г., Ситовская Д.А., Скитева Е.Н., Бажанова Е.Д., Забродская Ю.М.

| | |
|---|----|
| Глиейрональный апоптоз и нейровоспаление при фармакорезистентной височной эпилепсии. | 36 |
|---|----|

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

| | |
|---|----|
| Ассоциация нарушения сна с различными полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G у лиц 25–44 лет. | 43 |
|---|----|

Safarzadeh A., Bakhtiari M., Shaeiri M.R., Kheradmand A., Saberihaji M.

| | |
|---|----|
| Effectiveness of dialectic-behavioral skills training based on Soler model alone and along with family education in reduction of borderline personality disorder symptoms with three months follow up. | 50 |
|---|----|

Новикова М.С., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

| | |
|--|----|
| Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. | 57 |
|--|----|

Соловьева Э.Ю., Камчатнов П.Р., Новикова Л.Б., Кичерова О.А., Хасанова Н.М.

| | |
|---|----|
| Новые возможности терапии умеренных когнитивных нарушений и профилактики развития деменции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Результаты наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ. | 65 |
|---|----|

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Монак А.А., Кайлева Н.А., Кулеш А.А., Гусева А.Л., Усманов В.Б., Парфенов В.А.

| | |
|---|----|
| Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома. | 71 |
|---|----|

Тювина Н.А., Балабанова В.В., Николаевская А.О.

| | |
|---|----|
| Психосоматические механизмы идиопатического бесплодия: клинические наблюдения. | 77 |
|---|----|

ОБЗОРЫ

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

| | |
|--|----|
| Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений (обзор литературы). | 83 |
|--|----|

Брескян Л.А., Полужктова Е.А., Полужктов М.Г.

| | |
|---|----|
| Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона. | 90 |
|---|----|

Парфенов В.А.

| | |
|--|----|
| Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. | 97 |
|--|----|

Косивцова О.В., Старчина Ю.А.

| | |
|--|-----|
| Болезнь Меньера в практике невролога. | 103 |
|--|-----|

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Торшин И.Ю., Громова О.А., Назаренко А.Г.

| | |
|---|-----|
| Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления. | 110 |
|---|-----|

ДИСКУССИЯ

Бойко А.Н.

| | |
|--|-----|
| Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». | 119 |
|--|-----|

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Ovchinnikov A.V., Vazagaeva T.I., Akhupkin R.V., Volel B.A.
Predictive capabilities of the Cloninger Temperament and Character Inventory (TCI) in evaluating the effectiveness of antidepressant pharmacotherapy.
Systematic review and meta-analysis 4

Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Kornilova A.A., Shchukina E.P.
Adherence to treatment in patients with cerebrovascular disease as a multifactorial problem 18

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G., Volodarskaya E.A.
Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects 28

Sokolova T.V., Litovchenko A.V., Paramonova N.M., Kasumov V.R., Kravtsova S.V., Nezdorovina V.G., Sitovskaya D.A., Skiteva E.N., Bazhanova E.D., Zabrodskaya Yu.M.
Glioneuronal apoptosis and neuroinflammation in drug resistant temporal lobe epilepsy 36

Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Panov D.O., Maksimov V.N., Gubina M.A., Gafarova A.V.
Association of sleep disorders with various polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in people aged 25–44 43

Safarzadeh A., Bakhtiari M., Shaeiri M.R., Kheradmand A., Saberi-haji M.
Effectiveness of dialectic-behavioral skills training based on Soler model alone and along with family education in reduction of borderline personality disorder symptoms with three months follow up 50

Novikova M.S., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.
Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment 57

Solovieva E.Yu., Kamchatnov P.R., Novikova L.B., Kicherova O.A., Khasanova N.M.
New possibilities for the treatment of mild cognitive impairment and prevention of dementia in patients with cerebrovascular disease.
Results of the PRIORITET Observation Program 65

CLINICAL OBSERVATIONS

Monak A.A., Kaileva N.A., Kulesh A.A., Guseva A.L., Usmanov V.B., Parfenov V.A.
Labyrinthine infarction as a cause of acute cochleovestibular syndrome 71

Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Nikolaevskaya A.O.
Psychosomatic mechanisms of idiopathic infertility: clinical observations. 77

REVIEWS

Lokshina A.B., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.
Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). 83

Brsikyan L.A., Poluektova E.A., Poluektov M.G.
The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease 90

Parfenov V.A.
Management of patients with cognitive impairment 97

Kosivtsova O.V., Starchina Yu.A.
Meniere's disease in the practice of a neurologist 103

EXPERIMENTAL STUDIES

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nazarenko A.G.
Chondroprotectors as modulators of neuroinflammation 110

DISCUSSION

Boyko A.N.
Comments on the article “Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy” 119

Прогностические возможности Опросника темперамента и характера Клонингера (ТСИ) при оценке эффективности антидепрессивной фармакотерапии. Систематический обзор и метаанализ

Овчинников А.В.¹, Вазагаева Т.И.¹, Ахапкин Р.В.¹, Волець Б.А.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва; ²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2

В фармакотерапии депрессивных расстройств остается актуальной проблема поиска предикторов терапевтического ответа, учет которых может иметь важное значение в определении тактики лечения.

Целью настоящего обзора является определение прогностических возможностей Опросника темперамента и характера Клонингера (Temperament and Character Inventory, TCI) в оценке результатов антидепрессивной фармакотерапии у пациентов с депрессией (большим депрессивным расстройством).

Материал и методы. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar среди статей, опубликованных в период с 1990 г. по ноябрь 2021 г. Отбирались только англоязычные проспективные исследования, в которых изучалась связь между значениями личностных характеристик из опросника TCI, полученными до начала лечения, и эффективностью антидепрессивной фармакотерапии.

Результаты. Всего удалось найти 18 исследований ($N_{\text{сум}}=3122$). В качестве статистически значимых предикторов эффективности терапии чаще всего назывались: избегание опасности (ИО) – в 11 исследованиях ($N_{\text{сум}}=2413$), зависимость от вознаграждения – в 6 ($N_{\text{сум}}=1941$), сотрудничество (СО) – в 6 ($N_{\text{сум}}=1259$). Всего в двух исследованиях ($N_{\text{сум}}=234$) параметры личности не были связаны с эффективностью терапии. В 10 исследованиях ($N_{\text{сум}}=1065$) указывались фоновые значения личностных характеристик, что позволило включить их в метаанализ. ИО ($z=4,06$; $p<0,0001$; $F=49\%$) и СО ($z=2,71$; $p=0,007$; $F=66\%$) были статистически значимо связаны с вероятностью достижения ответа на антидепрессивную фармакотерапию.

Заключение. Личностные дименсии из опросника TCI являются предикторами эффективности антидепрессивной фармакотерапии.

Ключевые слова: депрессия; терапия; предикторы; личность; TCI.

Контакты: Алексей Валерьевич Овчинников; ovchinnikov.alexey@yandex.ru

Для ссылки: Овчинников АВ, Вазагаева ТИ, Ахапкин РВ, Волець БА. Прогностические возможности Опросника темперамента и характера Клонингера (ТСИ) при оценке эффективности антидепрессивной фармакотерапии. Систематический обзор и метаанализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):4–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-4-17

Predictive capabilities of the Cloninger Temperament and Character Inventory (TCI) in evaluating the effectiveness of antidepressant pharmacotherapy. Systematic review and meta-analysis

Ovchinnikov A.V.¹, Vazagaeva T.I.¹, Akhapkin R.V.¹, Volel B.A.²

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

²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹23, Kropotkinsky Per., Moscow 119034, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia

In the pharmacotherapy of depressive disorders, the problem of the predictors of a therapeutic response remains relevant, they may be important in determining treatment tactics.

Objective: to determine the predictive power of the Cloninger Temperament and Character Inventory (TCI) in evaluating the results of antidepressant pharmacotherapy in patients with depression (major depressive disorder).

Material and methods. PubMed and Google Scholar were searched for articles published between 1990 and November 2021. Only English-language prospective studies, that examined the relationship between pre-treatment TCI personality scores and antidepressant pharmacotherapy efficacy were selected.

Results. A total of 18 studies were found ($N_{\text{tot}}=3122$). The most commonly cited statistically significant predictors of therapy effectiveness were: harm avoidance (HA) in 11 studies ($N_{\text{tot}}=2413$), reward dependence in 6 ($N_{\text{tot}}=1941$), cooperativeness (CO) in 6 ($N_{\text{tot}}=1259$). In only two stud-

ies ($N_{tot}=234$), personality parameters were not associated with treatment efficacy. In 10 studies ($N_{tot}=1065$) baseline values of personality characteristics were indicated, which made it possible to include them in the meta-analysis. HA ($z=4.06$; $p<0.0001$; $I^2=49\%$) and CO ($z=2.71$; $p=0.007$; $I^2=66\%$) were associated – in a statistically significant way – with the likelihood of achieving a response to antidepressant pharmacotherapy.

Conclusion. Personality dimensions from the TCI questionnaire are predictors of the effectiveness of antidepressant pharmacotherapy.

Keywords: depression; therapy; predictors; personality; TCI.

Contact: Alexey Valeryevich Ovchinnikov; ovchinnikov.alexey@yandex.ru

For reference: Ovchinnikov AV, Vazagaeva TI, Akhapkin RV, Volel BA. Predictive capabilities of the Cloninger Temperament and Character Inventory (TCI) in evaluating the effectiveness of antidepressant pharmacotherapy. Systematic review and meta-analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):4–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-4-17

По современным представлениям, фармакотерапия депрессии имеет ограниченную эффективность [1]. В связи с этим особую значимость получил поиск предикторов ответа на терапию, использование которых может повысить общую эффективность антидепрессивной терапии. Опросник темперамента и характера Р. Клонингера (Temperament and Character Inventory, TCI) разрабатывался автором как психобиологическая модель личности, основой для которой стали результаты генетических исследований структуры личности, а также нейробиологических исследований поведения и обучения [2]. Предполагалось, что оценки показателей личности TCI связаны с тремя нейротрансмиссивными системами: избегание опасности (ИО) – с серотонинергической, зависимость от вознаграждения (ЗВ) – с норадренергической, поиск новизны (ПН) – с дофаминергической [3], однако в последующих генетических исследованиях эти связи не подтвердились [4].

Целью настоящего обзора стало определение прогностических возможностей TCI в оценке результатов антидепрессивной фармакотерапии у пациентов с депрессией (большим депрессивным расстройством). К настоящему времени опубликовано два систематических обзора, посвященных данной проблеме. В первом из них, выполненном R.T. Mulder в 2002 г. [5], автор заключает, что ИО может являться предиктором эффективности антидепрессивной терапии, а также отмечает, что чаще всего в исследованиях с использованием количественного подхода оценки личности предикторами оказываются домены, концептуально сходные между собой и значительно пересекающиеся по содержанию с депрессивными симптомами. Второй обзор был опубликован О. Кампан и О. Рутанен в 2011 г. [6], в качестве доказательства предиктивной роли личностных характеристик в метаанализе оценивалась разница между их значениями до и после лечения. На основании значимости этой разницы авторы делали вывод о том, что личностный параметр может прогнозировать эффективность лечения. По нашему мнению, большую ценность будут иметь установленные связи между фоновыми значениями шкал и переменными, отражающими эффективность терапии.

Материал и методы. Систематический обзор проводили в соответствии с инструкциями протокола PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [7]. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar среди статей, опубликованных с 1990 г. по ноябрь 2021 г. (использовавшийся поисковый

запрос представлен в Приложении 1). Отбирались только проспективные исследования на английском языке, в которых изучалась связь между значениями измерений показателей личности TCI, полученными до начала лечения, и эффективностью антидепрессивной фармакотерапии большого депрессивного расстройства (достижение ремиссии или изменение тяжести депрессии к концу исследования). Поиск ссылок на подходящие под описание исследования также проводился в полнотекстовых версиях включенных в обзор статей и в прошлых обзорах. В обзор не включались исследования, в которых: 1) у пациентов имелись коморбидные соматические и психические заболевания или расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ и алкоголя; 2) не оценивалась тяжесть депрессии; 3) исследовались особые группы пациентов (дети, пожилые, беженцы и др.); 4) исследовались только биполярные, послеродовые депрессии или дистимии; 5) в качестве лечения использовалась только психотерапия или фармакотерапия не антидепрессантами. Решение о включении исследования в обзор принималось только после независимой оценки каждым из авторов соответствия работы критериям включения и совместного обсуждения в случае разногласий.

Оценка исследований. Для оценки риска систематических ошибок использовался чек-лист NIH (The National Institutes of Health) для оценки качества исследований по типу случай-контроль [8] (см. Приложение 2). Все исследования оценивались независимо двумя авторами, в случае разногласий итоговая оценка устанавливалась только после совместного обсуждения.

Анализ данных. В качестве итоговой переменной для метаанализа была выбрана стандартизированная средняя разница, а не средняя разница, поскольку это позволило объединить исследования с разными единицами измерения (в трех исследованиях использовались стандартизированные баллы в качестве единиц измерения). Для оценки размера эффекта использовался коэффициент d Коэна с указанием 95% доверительного интервала. В связи с тем что исследования различались по продолжительности, применяемой терапии и шкалам, оценивающим тяжесть депрессии, в анализе использовалась модель со случайными эффектами. Для проведения метаанализа использовалась программа Review Manager 5.4.

Результаты. Всего удалось найти 18 исследований ($N_{\text{сум}}=3122$; рис. 1). В качестве конечной точки исследования достижение ответа на терапию (респонс, т. е. $\geq 50\%$ редукции тяжести депрессии) использовалось в 14 исследо-

ваниях, изменение тяжести депрессии — в шести, наступление симптоматической ремиссии — в пяти. Еще в двух исследованиях влияние личностных характеристик на эффективность антидепрессивной терапии напрямую не исследовалось, но авторы предоставили данные, позволяющие его рассчитать [9,10]. Поэтому было решено добавить их в метаанализ (в таблице эти исследования выделены курсивом). В четырех исследованиях ($N_{\text{сум}}=877$) проводи-

лась рандомизация терапии; еще в семи работах ($N_{\text{сум}}=1671$) все пациенты получали одинаковую терапию (см. таблицу).

В качестве статистически значимых предикторов эффективности терапии чаще всего определялись ИО, ЗВ и сотрудничество (СО): ИО — в 11 исследованиях ($N_{\text{сум}}=2413$); ЗВ — в шести ($N_{\text{сум}}=1941$); СО — в шести ($N_{\text{сум}}=1259$); ПН — в четырех ($N_{\text{сум}}=794$); самонаправленность (САМ) — в четырех ($N_{\text{сум}}=669$); настойчивость (НА) — в двух ($N_{\text{сум}}=655$). Только в двух исследованиях личностные параметры не были связаны с эффективностью терапии ($N_{\text{сум}}=234$). Лишь в одной работе изучалось влияние оценок показателей личности на эффективность терапии резистентных депрессий [11].

В 10 исследованиях ($N_{\text{сум}}=1065$) указывались фоновые показатели личностных параметров для респондеров и нон-респондеров, что позволило включить их в метаанализ. Только в четырех из них ($N_{\text{сум}}=630$) указывались данные для всех переменных ТСИ [11, 16, 25, 26]. Результаты метаанализа представлены на рис. 2–4. При сравнении средних значений личностных оценок у респондеров и нон-респондеров были выявлены статистически значимые различия. У пациентов, которые в последующем ответят на терапию, были ниже значения ИО ($z=4,06$; $p<0,0001$) и выше значения СО ($z=2,71$; $p=0,007$). Связь ЗВ с достижением ответа на терапию оказалась недостоверна ($z=1,82$; $p=0,07$). Результаты для ИО и СО имели высокую гетерогенность ($I^2=49$ и 66% соответственно; см. Приложение 3). Для ИО результаты остались статистически значимыми при включении в метаанализ только исследований высокого качества (≥ 9 баллов NIH; приведены в Приложении 4). В тексте статьи указываются и обсуждаются результаты метаанализа только для трех личностных характеристик, которые значительно чаще других оказывались статистически значимыми предикторами по результатам обзора (остальные см. в Приложении 5).

Обсуждение. В соответствии с результатами настоящего обзора и метаанализа, низкие значения параметра ИО до начала лечения являются предиктором респонса при фармакотерапии монополярной депрессии. Этот вывод согласуется с результатами предыдущих обзоров R.T. Mulder и соавт. (2002) [5] и O. Kampman (2011) [6]. Вероятно, с эффективностью фармакотерапии депрессии также связан уровень СО (чем выше значения, тем выше вероятность респонса), но в отношении СО данные менее убедительны (меньше исследований, в которых это подтверждается; меньшее суммарное количество пациентов в этих исследованиях; меньшая значимость и большая гетерогенность по результатам метаанализа). Более того, в одном исследовании высокие значения СО, напротив, были предиктором большей тяжести депрессии в конце исследования [22]. Связь ЗВ с вероятностью достижения респонса не подтвердилась по результатам метаанализа.

Известно, что высокие значения ИО являются фактором риска развития депрессии [29, 30]. Более того, уровень ИО у здоровых сиблингов пациентов с депрессией выше, чем в общей популяции, что указывает на существование генетической связи ИО с депрессией [31]. Аналогичные результаты также были получены для близких к ИО измерений показателей личности из других личностных опросников [32–34]. Эти данные согласуются с представ-

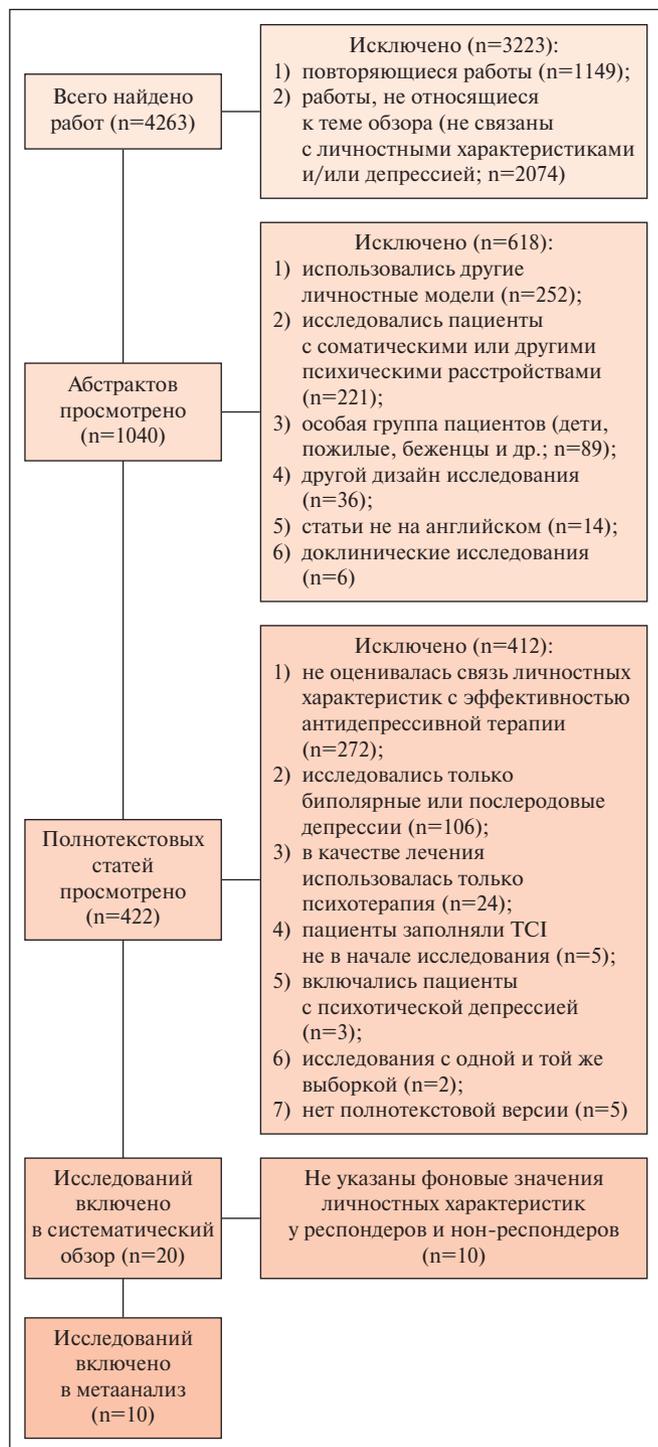


Рис. 1. Диаграмма потока работ
Fig. 1. Workflow diagram

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Клинические исследования, включенные в обзор Clinical studies included in the review

| Исследование | Рандомизация | Участники исследования | Используемая терапия | Длительность | Используемые шкалы | Критерий эффективности | Выводы авторов | Контроль факторов | Качество исследования (НИН) |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------|---|--------------|--------------------|--------------------------------|---|--|-----------------------------|
| Joffe R.T. и соавт. (1993) [12] | Нет | 40 (амб.) | Дезипрамин, кломипрамин | 3 мес | HDRS | Респонс | Высокий уровень ИО был предиктором нон-респонса | – | 7/11 |
| Joyce P.R. и соавт. (1994) [13] | Да | 84 (амб.) | Кломипрамин, дезипрамин | 6 нед | HDRS | Редукция баллов; респонс | ПН, ЗВ, ИО объясняли 35% вариативности в достижении респонса; 45% в группе тяжелых депрессий. У женщин высокий уровень ЗВ был предиктором респонса при лечении кломипрамином, а высокий уровень ИО – дезипрамином | АД, пол, (регрессия) тяжесть депрессии (стратификация) | 9/11 |
| Nelson E., Cloninger C.R. (1997) [14] | – | 1119 (амб.) | Нефазодон | 8 нед | HDRS | Редукция баллов | ЗВ и ИО объясняли только 1% вариативности изменения тяжести депрессии | – | 10/11 |
| Tome M.V. и соавт. (1997) [15] | Да | 48 (амб.) | Пароксетин + пиндолол; пароксетин + плацебо | 6 мес | MADRS | Редукция баллов; респонс | Низкий уровень ИО и высокий уровень ЗВ были предикторами меньшей тяжести депрессии; высокий уровень ПН и низкий уровень ИО – предикторами эффективности терапии в группе пароксетин + пиндолол | – | 8/11 |
| Sato T. и соавт. (1999) [16] | – | 86 (амб.) | Мапротилин | 16 нед | HDRS | Респонс | Высокие значения по параметрам САМ и СО были предикторами респонса | Большое число факторов (регрессия) | 10/11 |
| Newman J.R. и соавт. (2000) [17] | – | 199 (амб.) | Флуоксетин 20 мг/сут | 8 нед | HAM-D-17 | Редукция баллов; респонс | Нет связи | Возраст, тяжесть депрессии (регрессия) | 11/11 |
| Marjijnissen G. и соавт. (2002) [18] | Нет | 35 (стац.) | Любой АД | 6 нед | MADRS; HDRS | Респонс | Нет связи | – | 7/11 |
| Abrams K.Y. и соавт. (2004) [19] | – | 39; только женщины (амб.) | Сертралин | 12 нед | HDRS | Редукция баллов | Высокие значения ИО были предиктором большей тяжести депрессии в конце исследования | Возраст, тяжесть депрессии (регрессия) | 10/11 |
| Mulder R.T. и соавт. (2006) [20] | Нет | 175 (амб.) | Любой АД | 6 мес | MADRS; CGI | Ремиссия + отсутствие рецидива | Высокие значения ИО были предиктором плохого течения депрессии | Большое число факторов (регрессия) | 9/11 |
| Kaneda A. и соавт. (2011) [21] | – | 93 (не указ.) | Пароксетин 40 мг/сут | 6 нед | MADRS | Респонс | Пациенты с ранним респонсом характеризовались низкими значениями ИО и высокими значениями САМ. Для группы с поздним респонсом – нет связи | – | 8/11 |
| Kronström K. и соавт. (2011) [22] | Да | 35 (амб.) | Флуоксетин или психодинамическая терапия | 16 нед | HDRS | Редукция баллов | В группе флуоксетина высокие значения по шкалам ЗВ, САМ и СО указывали на большую выраженность депрессии через 4 мес лечения | Тяжесть депрессии (регрессия) | 8/11 |
| Kampman O. и соавт. (2012) [23] | Нет | 98 (амб.) | Циталопрам, флуоксетин или пароксетин | 6 нед | MADRS | Респонс | Высокий уровень ИО – предиктор нон-респонса | Тяжесть депрессии (MANCOVA) | 8/11 |
| Nishioka G. и соавт. (2013) [24] | – | 62 (амб.) | Сертралин | 8 нед | HAM-D; CGI-S | Респонс | У нон-респондеров были выше значения ИО | Большое число факторов (регрессия) | 9/11 |

| Исследование | Рандомизация | Участники исследования | Используемая терапия | Длительность | Используемые шкалы | Критерий эффективности | Заключения авторов | Контроль факторов | Качество исследования (НИН) |
|---|--------------|---------------------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------------------------|---|---|-----------------------------|
| Takahashi M. и соавт. (2014) [11] | Нет | 21; с резистентной депрессией (стац.) | Любой АД+аугментация литием | 8 мес | HDRS | Респонс | Низкие баллы по шкале СО были предиктором нон-респонса | — | 8/11 |
| Tomita T. и соавт. (2014) [25] | — | 73 (не указ.) | Пароксетин 10–40 мг/сут | 6 нед | MADRS | Респонс | Высокий уровень СО был предиктором респонса. Отдельные вопросы, оценивающие уровень ПН, имели большую прогностическую ценность, чем личностные параметры | — | 8/11 |
| Balestri M. и соавт. (2019) [26] | Нет | 455 (амб. + стац.) | Любой АД | Минимум 4 нед | HDRS; MADRS | Ремиссия; респонс | 1) не достигшие ремиссии пациенты характеризовались высокими баллами по шкале ИО и низкими — по шкалам НА и САМ; 2) нон-респондеры характеризовались высокими баллами по шкале ИО и низкими — по шкалам САМ и ЗВ; 3) группа резистентных к терапии пациентов имела низкие баллы по шкалам ЗВ, НА и СО | Возраст, пол, образование, тяжесть депрессии (регрессия) | 10/11 |
| Gurpegui D. и соавт. (2019) [27] | Нет | 200 (амб.) | Любой АД | 6 мес | Clinical Global Impression — Severity scale for depression (iCGI-S) | Ремиссия; респонс | 1) вероятность отсутствия ремиссии к концу исследования у пациентов с высокими значениями ИО (>27) была в 2,7 раза выше, чем у пациентов с низкими значениями (<11); 2) в подгруппе депрессий с высокими значениями ИО высокий уровень ЗВ был предиктором респонса; 3) параметр НА имеет сложную V-образную связь с ремиссией | Возраст, пол, тяжесть депрессии, доза и класс АД, курение (регрессия) | 11/11 |
| Köhler-Forsberg O. и соавт. (2021) [28] | Да | 589 (не указ.) | Эсциталопрам или нортриптилин | 8 и 12 нед | MADRS | Респонс; ремиссия | Высокие уровни ПН и СО были предикторами респонса и ремиссии через 8 и 12 нед лечения | Возраст, пол, нежелательные эффекты АД, тяжесть депрессии (регрессия) | 10/11 |
| Chien A.J. и соавт. (1997) [10] | Да | 63 (амб.) | Не указано | 12 нед | HAM-D | Респонс | Связь между фоновыми значениями личностных характеристик и эффективностью терапии не исследовалась | — | — |
| Corruble E. и соавт. (2002) [9] | Нет | 57 (стац.) | Любой АД | 4 нед | MADRS | Респонс + отсутствие рецидива | То же | — | — |

Примечания. «Любой АД» в графе «Используемая терапия» означает, что в исследовании терапия не контролировалась и в него включались пациенты, получающие разные антидепрессанты (АД). Если помимо терапии антидепрессантами использовались другие методы (например, психотерапия, аугментация литием), они указывались отдельно. «Респонс» в графе «Критерий эффективности» означает, что в исследовании устанавливался процентный порог в редукции тяжести депрессии ($\geq 50\%$ редукции тяжести депрессии), в соответствии с которым пациенты делились на респондеров и нон-респондеров; «ремиссия» — устанавливалось пороговое значение, в соответствии с которым пациенты делились на достигших и не достигших ремиссии (для MADRS <10; iCGI-S=0; HDRS ≤ 7); «редукция баллов» — оценивалась связь с изменением тяжести депрессии в конечной точке исследования. В графе «Участники исследования» указывались итоговое количество пациентов в конечной точке исследования, а также условия лечения (амбулаторно/стационарно). Если в исследовании изучались разные выборки (например, биполярные депрессии) или имелась здоровая группа контроля, количество и результаты указывались только для монополярных депрессий (большого депрессивного расстройства). В графе «Контроль факторов» обозначаются факторы, которые учитывались при математическом анализе влияния личностных характеристик на эффективность лечения. В графе «Качество исследования (НИН)» указывались баллы при заполнении чек-листа для оценки качества исследований.

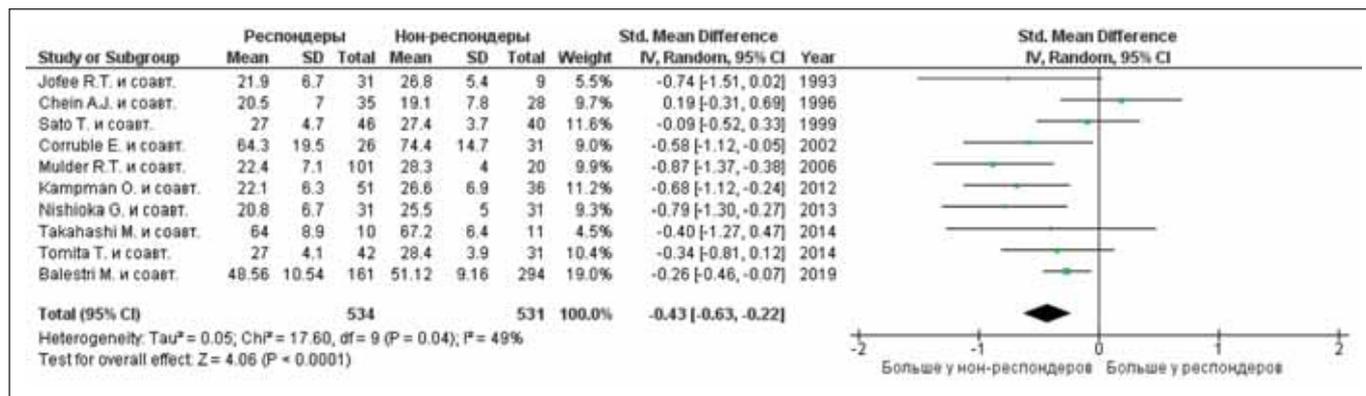


Рис. 2. Сравнение фоновых значений избегания опасности у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования
Fig. 2. Comparison of baseline values of harm avoidance in patients who achieved and did not achieve response by the end of the study

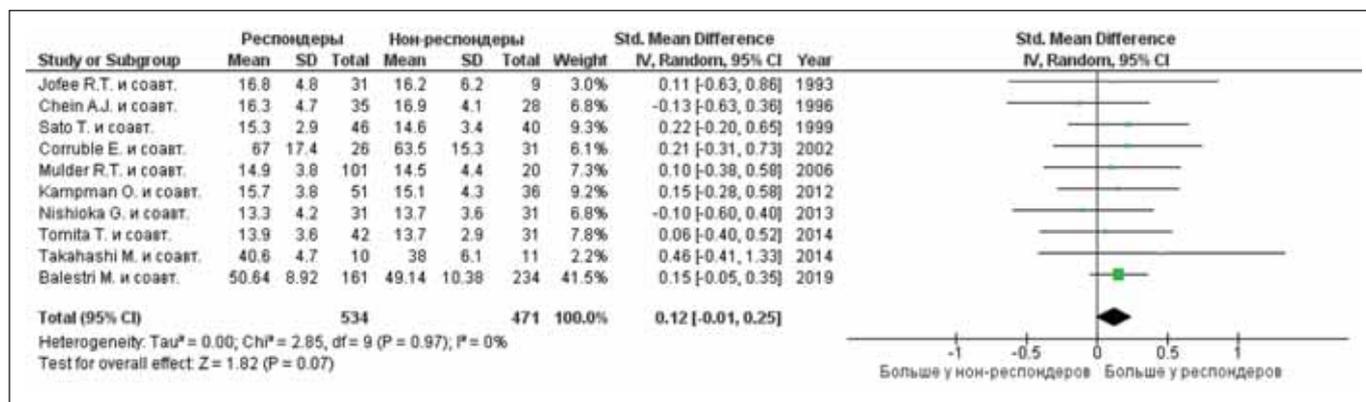


Рис. 3. Сравнение фоновых значений зависимости от вознаграждения у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования
Fig. 3. Comparison of baseline values of reward dependence in patients who achieved and did not achieve response by the end of the study

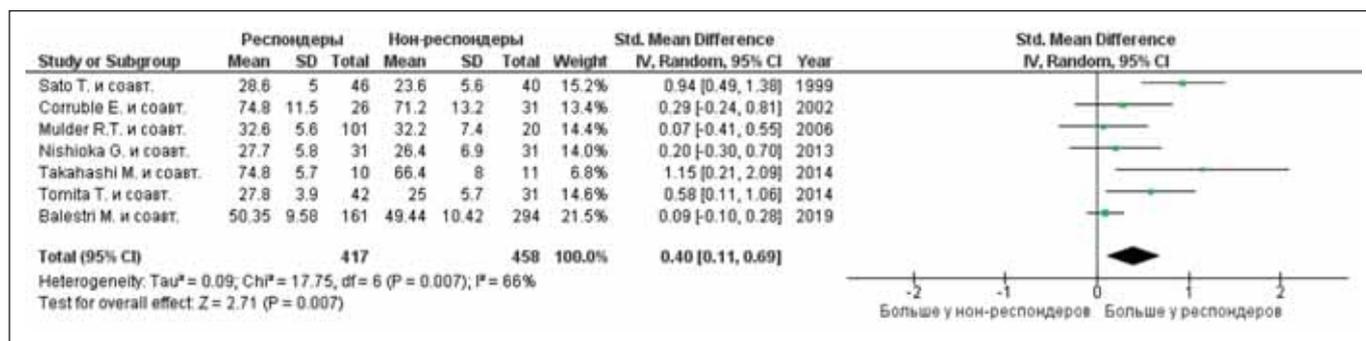


Рис. 4. Сравнение фоновых значений сотрудничества у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования
Fig. 4. Comparison of baseline values of cooperativeness in patients who achieved and did not achieve response by the end of the study

лениями самого К.Р. Клонингера о склонности людей с высокими значениями ИО испытывать чрезмерно сильные отрицательные эмоции в ответ на авersive стимулы и связанной с этим их подверженности повышенному риску развития очерченных депрессий [3]. Следует отме-

тить, что идеи о существовании личностной предрасположенности к развитию депрессий высказывались разными авторами («депрессивный темперамент» Е. Krepelin, «депрессивная психопатия» К. Shneider, «типус меланхолик» Н. Tellenbach и др. [35]), а параметр ИО, очевидно,

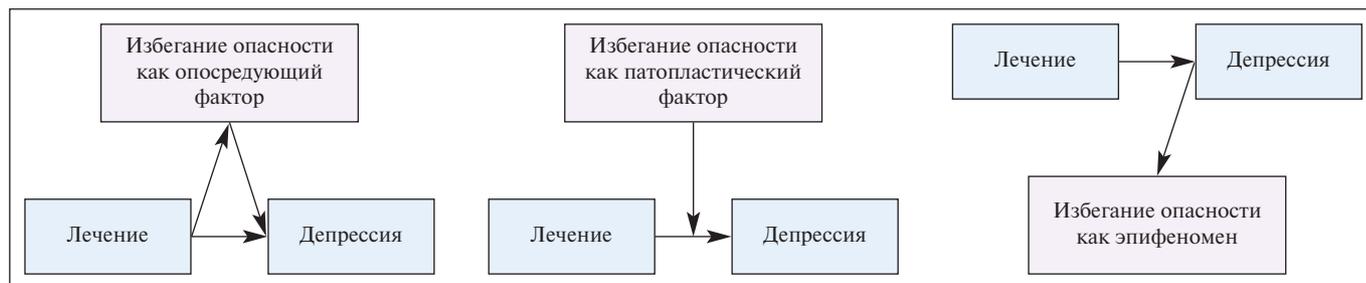


Рис. 5. Возможные модели взаимодействия ИО, депрессии и антидепрессивной фармакотерапии (по R.M. Bagby и соавт. [41], с изменениями)

Fig. 5. Possible models of interaction between harm avoidance, depression and antidepressant pharmacotherapy (according to R.M. Bagby et al. [41], with changes)

концептуально пересекается с ними. Тем не менее остается неясным характер связи этой дименсии с эффективностью терапии. В большом числе исследований демонстрировалась прямая связь ИО со степенью тяжести депрессии, тогда как остальные показатели ТСІ не имеют такой зависимости от динамики депрессивных симптомов [6]. Исходя из этого можно предположить, что влияние ИО на эффективность терапии объясняется разницей в изначальной тяжести депрессии у респондеров и нон-респондеров. В преобладающем большинстве исследований оценивалось влияние клинических и социодемографических характеристик на течение депрессии, в то же время контроль побочных факторов при оценке связи между значениями личностных характеристик и эффективностью терапии проводился только в 11 работах. В остальных исследованиях, как правило, сравнивалась фоновая тяжесть депрессии у респондеров и нон-респондеров. Также можно предположить, что, даже если общая тяжесть депрессии не влияла на изучаемую связь, отдельные депрессивные симптомы/синдромы могли быть статистически связаны и с эффективностью терапии, и со значениями ИО. Если одно из этих предположений верно, то влияние ИО на эффективность фармакотерапии депрессии следует расценивать как эпифеномен (рис. 5). Более того, известно, что значения личностных характеристик связаны с полом и возрастом [36], при этом указанные факторы также могут влиять на эффективность терапии.

Альтернативным взглядом на проблему стало предположение, что снижение уровня ИО при проведении терапии серотонинергическими препаратами у пациентов с депрессией не является следствием или отражением собственно антидепрессивного эффекта, а предшествует ему и опосредует его возникновение. Так, в исследовании L. Quilty и соавт. [37] модель опосредующего влияния динамики ИО на редукцию симптоматики депрессии («mediation model») имела более убедительные подтверждения, чем модель, в которой снижение уровня ИО рассматривалось как следствие уменьшения выраженности депрессии («complication model»). Аналогичные результаты были получены для концептуально близкой ИО [38] и значительно коррелирующей со значениями ИО [39] шкалы нейротизма из пятифакторной модели личности [40]. Другими словами, изменение в ходе лечения показателей ИО предлагается рассматривать в качестве механизма реализации действия серотонинергических антидепрессантов, однако ко-

личество исследований, подтверждающих такой тип взаимодействия между ИО и эффективностью терапии, слишком ограничено, чтобы делать какие-либо выводы. Кроме того, авторами данной модели не было предложено какого-либо ее клинического объяснения.

Также нельзя исключать, что высокие значения ИО и низкие СО действительно отражают устойчивые личностные черты и паттерны поведения, свойственные пациентам с депрессией. В таком случае возможно, что при возникновении депрессивного эпизода они способны усугубляться (и потому уровень ИО коррелирует с тяжестью депрессии), становиться более дезадаптивными и препятствовать развитию терапевтического ответа. В таком случае можно говорить о том, что выраженность этих личностных характеристик оказывает патофизиологическое влияние на течение и эффективность терапии депрессии [41].

Ограничения исследования. Включенные в обзор исследования различались в отношении получаемой терапии и продолжительности периода наблюдения. Мы посчитали возможным такое объединение, поскольку оценивалась не эффективность лечения, а влияние на нее личностных характеристик. Тем не менее не исключено, что предиктивная роль личностных характеристик может зависеть от типа антидепрессанта, продолжительности или режима лечения.

В шести исследованиях был слишком короткий период наблюдения для оценки эффективности лечения (<8 нед). Тем не менее мы посчитали возможным включить эти работы в обзор, поскольку в клинической практике оценка эффективности антидепрессантов часто проводится через 4–6 нед от начала лечения.

В нерандомизированных исследованиях, вероятнее всего, нон-респондеры получали большие дозы антидепрессанта.

В двух исследованиях, включенных в метаанализ, вместо респонса в качестве конечной точки исследования использовалось достижение ремиссии и отсутствие рецидива в течение года.

Заключение. Низкие значения дименсии «Избегание опасности» и высокие значения дименсии «Сотрудничество» у пациентов с монополярной депрессией (большим депрессивным расстройством) до начала лечения являются предикторами достижения ответа на антидепрессивную фармакотерапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
2. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*. 1986 Autumn;4(3):167-226.
3. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Dec;50(12):975-90. doi: 10.1001/arch-psyc.1993.01820240059008
4. Service SK, Verweij KJ, Lahti J, et al. A genome-wide meta-analysis of association studies of Cloninger's Temperament Scales. *Transl Psychiatry*. 2012 May 15;2(5):e116. doi: 10.1038/tp.2012.37
5. Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):359-71. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.359
6. Kampman O, Poutanen O. Can onset and recovery in depression be predicted by temperament? A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1-3):20-7. doi: 10.1016/j.jad.2010.12.021. Epub 2011 Jan 22.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
8. Study Quality Assessment Tools. U.S. Department of Health & Human Services Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> (accessed 20.11.2021).
9. Corruble E, Duret C, Pelissolo A, et al. Early and delayed personality changes associated with depression recovery? A one-year follow-up study. *Psychiatry Res*. 2002 Jan 31;109(1):17-25. doi: 10.1016/s0165-1781(01)00366-3
10. Chien AJ, Dunner DL. The Tridimensional Personality Questionnaire in depression: state versus trait issues. *J Psychiatr Res*. 1996 Jan-Feb;30(1):21-7. doi: 10.1016/0022-3956(95)00041-0
11. Takahashi M, Suzuki M, Muneoka K, et al. Personality traits as predictors for the outcome of lithium augmentation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*. 2014 Dec 30;220(3):1144-6. doi: 10.1016/j.psychres.2014.09.023
12. Joffe RT, Bagby RM, Levitt AJ, et al. The Tridimensional Personality Questionnaire in major depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150:959-60. doi: 10.1176/ajp.150.6.959
13. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression. *J Affect Disord*. 1994 Jan;30(1):35-46. doi: 10.1016/0165-0327(94)90149-x
14. Nelson E, Cloninger CR. Exploring the TPQ as a possible predictor of antidepressant response to nefazodone in a large multi-site study. *J Affect Disord*. 1997 Jul;44(2-3):197-200. doi: 10.1016/s0165-0327(97)00047-5
15. Tome MB, Cloninger CR, Watson JP, Isaac MT. Serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency: personality variables and response to paroxetine and pindolol. *J Affect Disord*. 1997 Jul;44(2-3):101-9. doi: 10.1016/s0165-0327(97)00030-x
16. Sato T, Hirano S, Narita T, et al. Temperament and character inventory dimensions as a predictor of response to antidepressant treatment in major depression. *J Affect Disord*. 1999 Dec;56(2-3):153-61. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00047-6
17. Newman JR, Ewing SE, McColl RD, et al. Tridimensional personality questionnaire and treatment response in major depressive disorder: a negative study. *J Affect Disord*. 2000 Jan-Mar;57(1-3):241-7. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00046-4
18. Marijnissen G, Tuinier S, Sijben AE, Verhoeven WM. The temperament and character inventory in major depression. *J Affect Disord*. 2002 Jul;70(2):219-23. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00364-0
19. Abrams KY, Yune SK, Kim SJ, et al. Trait and state aspects of harm avoidance and its implication for treatment in major depressive disorder, dysthymic disorder, and depressive personality disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Jun;58(3):240-8. doi: 10.1111/j.1440-1819.2004.01226.x
20. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CM, et al. Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):95-100. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.95
21. Kaneda A, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. The influence of personality factors on paroxetine response time in patients with major depression. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1-3):321-5. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.050. Epub 2011 Jul 23.
22. Kronström K, Salminen JK, Hietala J, et al. Personality traits and recovery from major depressive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2011 Feb;65(1):52-7. doi: 10.3109/08039488.2010.487571. Epub 2010 May 26.
23. Kampman O, Poutanen O, Illi A, et al. Temperament profiles, major depression, and response to treatment with SSRIs in psychiatric outpatients. *Eur Psychiatry*. 2012 May;27(4):245-9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.07.006. Epub 2010 Oct 8.
24. Nishioka G, Yashima H, Kiuchi Y, et al. Prediction and structural equation model of sertraline treatment response in Japanese patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Nov;28(6):576-85. doi: 10.1002/hup.2347. Epub 2013 Oct 7.
25. Tomita T, Ishioka M, Kaneda A, et al. An investigation of temperament and character inventory items for predicting the response to paroxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014 Aug;165:109-13. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.076. Epub 2014 May 4.
26. Balestri M, Porcelli S, Souery D, et al. Temperament and character influence on depression treatment outcome. *J Affect Disord*. 2019 Jun 1;252:464-74. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.031. Epub 2019 Apr 9.
27. Gurpegui D, Ortuno F, Gurpegui M. Temperament traits and remission of depression: A naturalistic six-month longitudinal study. *J Affect Disord*. 2019 Jan 15;243:494-502. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.041. Epub 2018 Sep 17.
28. Köhler-Forsberg O, Keers R, Uher R, et al. Dimensions of temperament and character as predictors of antidepressant discontinuation, response and adverse reactions during treatment with nortriptyline and escitalopram. *Psychol Med*. 2021 Nov 12:1-9. doi: 10.1017/S003329172100444X. Epub ahead of print.
29. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. *J Affect Disord*. 2006 May;92(1):35-44. doi: 10.1016/j.jad.2005.12.034. Epub 2006 Jan 26.
30. Ahola A, Rautio N, Timonen M, et al. Premorbid temperament as predictor of onset of depression: 23-year follow-up. *Compr Psychiatry*. 2022 Dec 5;121:152359. doi: 10.1016/j.comppsy.2022.152359. Epub ahead of print.
31. Farmer A, Mahmood A, Redman K, et al. A sib-pair study of the Temperament and Character Inventory scales in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 May;60(5):490-6. doi: 10.1001/arch-psyc.60.5.490
32. Xia J, He Q, Li Y, et al. The relationship between neuroticism, major depressive disorder and comorbid disorders in Chinese women. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):100-5. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.053
33. Noteboom A, Beekman ATF, Vogelzangs N, Penninx BWJH. Personality and social support as predictors of first and recurrent episodes of depression. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:156-61. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.020. Epub 2015 Oct 23.

34. Vinkers CH, Joëls M, Milaneschi Y, et al. Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism. *Depress Anxiety*. 2014 Sep;31(9):737-45. doi: 10.1002/da.22262. Epub 2014 Apr 17.
35. Гаранян НГ. Депрессия и личность: обзор зарубежных исследований. Часть 1. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;19(1):79-89. [Garanyan NG. Depression and personality: review of foreign investigations: Part 1. *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2009;19(1):79-89 (In Russ.)].
36. Calvet B, Pericaud M, Parneix M, et al. Age and sex differences in temperament and character dimensions in a French nonclinical population. *J Individ Dif*. 2016;37(3):168-80. doi: 10.1027/1614-0001/a000203
37. Quilty LC, Godfrey KM, Kennedy SH, Bagby RM. Harm avoidance as a mediator of treatment response to antidepressant treatment of patients with major depression. *Psychother Psychosom*. 2010;79(2):116-22. doi: 10.1159/000276372. Epub 2010 Jan 20.
38. Costa PT, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five Factor Inventory (NEO-FFI) Professional Manual. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1992.
39. De Fruyt F, Van De Wiele L, Heeringen CV. Cloninger's psychobiological model of temperament and character and the five-factor model of personality. *Pers Individ Dif*. 2000;29:441-52.
40. Quilty LC, Meusel LA, Bagby RM. Neuroticism as a mediator of treatment response to SSRIs in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2008 Nov;111(1):67-73. doi: 10.1016/j.jad.2008.02.006. Epub 2008 Apr 2.
41. Bagby RM, Psych C, Quilty LC, Ryder AC. Personality and depression. *Can J Psychiatry*. 2008 Jan;53(1):14-25. doi: 10.1177/070674370805300104

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.10.2022/11.12.2022/17.12.2022

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.

Овчинников А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9605-8527>
Вазагаева Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-6018-402X>
Ахапкин Р.В. <https://orcid.org/0000-0002-7045-0547>
Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Приложение 1

Использовавшийся поисковый запрос:

(temperament OR TCI OR TCI-R OR TPQ OR “novelty seeking” OR “harm avoidance” OR “reward dependence” OR persistence OR self-directedness OR cooperativeness OR self-transcendence) AND (depression OR “depressive disorder” OR antidepressant OR outcome OR response OR remission)

Приложение 2

Чек-лист NIH (The National Institutes of Health) для оценки качества клинических исследований по типу случай-контроль (инструкция доступна по ссылке: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>)

| Критерии | Да | Нет | Другое (НО, НП, НУ)* |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Was the research question or objective in this paper clearly stated and appropriate? <i>(Цель и вопросы исследования четко сформулированы и обоснованы?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Was the study population clearly specified and defined? <i>(Исследуемая популяция четко определена и описана?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Did the authors include a sample size justification? <i>(Обосновали ли авторы размер выборки исследования?)****</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were controls selected or recruited from the same or similar population that gave rise to the cases (including the same timeframe)? <i>(Группа контроля набиралась из той же или схожей популяции и в тот же временной период?)**</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were the definitions, inclusion and exclusion criteria, algorithms or processes used to identify or select cases and controls valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? <i>(Были ли критерия включения и исключения, а также алгоритмы набора пациентов валидными, надежными и одинаковыми для всех участников исследования?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were the cases clearly defined and differentiated from controls? <i>(Были ли случаи четко определены и дифференцированы от контроля?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. If less than 100 percent of eligible cases and/or controls were selected for the study, were the cases and/or controls randomly selected from those eligible? <i>(Если для исследования было отобрано менее 100% подходящих пациентов, отбор производился случайным образом?)**</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Was there use of concurrent controls? <i>(Использовался ли конкурентный контроль?)***</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Were the investigators able to confirm that the exposure/risk occurred prior to the development of the condition or event that defined a participant as a case? <i>(В исследовании четко подтверждено, что воздействие/риск имели место до развития состояния или события, которое определило участника как случай?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Were the measures of exposure/risk clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently (including the same time period) across all study participants? <i>(Были ли меры оценки воздействия/риска четко определены, обоснованы, надежны и одинаковы (включая один и тот же период времени) для всех участников исследования?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Were the assessors of exposure/risk blinded to the case or control status of participants? <i>(Были ли исследователи, оценивающие наличие воздействия/риска, не осведомлены о статусе (случай или контроль) участников?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically in the analyses? If matching was used, did the investigators account for matching during study analysis? <i>(Были ли ключевые переменные, способные повлиять на результат исследования, измерены и учтены в ходе статистического анализа? Если использовалось сопоставление, учитывали ли исследователи совпадение во время анализа исследования?)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*НО – нельзя определить (cannot determine); НП – нельзя применить (not applicable); НУ – не указано (not reported).
 **При подсчете баллов НП приравнивалось к «да» поскольку также исключало риск систематической ошибки (во всех исследованиях включалось 100% набранной выборки).
 ***Конкурентный контроль был невозможен во включенных в обзор исследованиях, поэтому данный пункт не учитывался при итоговом подсчете баллов.
 ****Если выборка составила 200 человек и более, ставилось «да», даже если авторы не обосновывали размер выборки.

Таблица 2.1. Соответствие включенных в обзор исследований критериям чек-листа NIH

| Исследование | Вопросы | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---------|----|-----|----|----|----|----|-----|----|----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Joffe R.T. и соавт. (1993) | Нет | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Joyce P.R. и соавт. (1994) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Да |
| Nelson E., Cloninger C.R. (1997) | Да | Да | Да | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Да | Нет |
| Tome M.V. и соавт. (1997) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Sato T. и соавт. (1999) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Да | Да |
| Newman J.R. и соавт. (2000) | Да | Да | Да | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Да | Да |
| Marijnissen G. и соавт. (2002) | Нет | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Abrams K.Y. и соавт. (2004) | Да | Да | Да | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Да |
| Mulder R.T. и соавт. (2006) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Да |
| Kaneda A. и соавт. (2011) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Kronström K. и соавт. (2011) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Kampman O. и соавт. (2012) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Nishioka G. и соавт. (2013) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Да |
| Takahashi M. и соавт. (2014) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Tomita T. и соавт. (2014) | Да | Да | Нет | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Нет |
| Balestri M. и соавт. (2019) | Да | Да | Да | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Да |
| Gurpegui D. и соавт. (2019) | Да | Да | Да | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Да | Да |
| Köhler-Forsberg O. и соавт. (2021) | Да | Да | Да | Да | Да | Да | НП | Нет | Да | Да | Нет | Да |

Приложение 3

Воронкообразные диаграммы рассеяния для оценки гетерогенности результатов исследований и оценки полноты выявления исследований, подлежащих включению в метаанализ

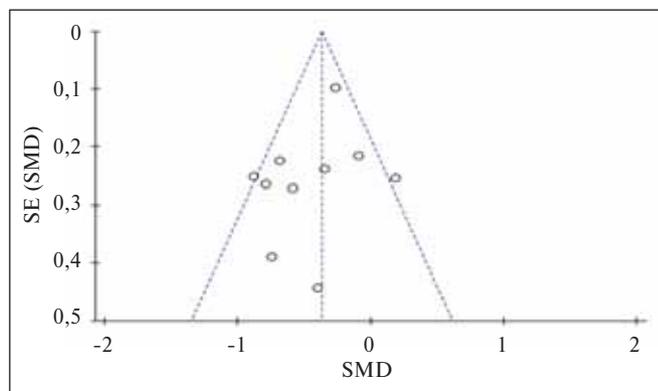


Рис. 3.1. Воронкообразная диаграмма рассеяния для стандартизированной разницы средних значений избегания опасности у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования. Тест Эггера – $p=0,22$ ($p>0,05$, значит не подтверждается избирательность в публикации результатов авторами)

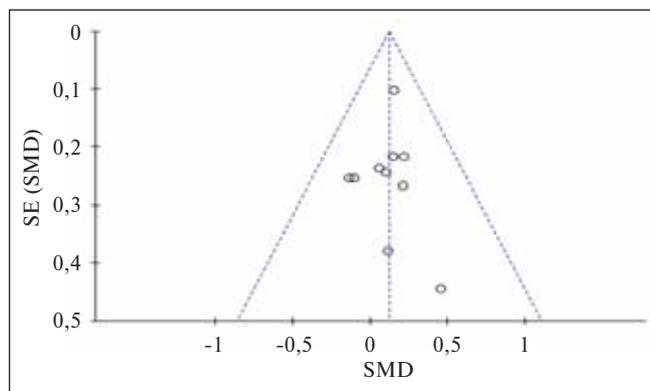


Рис. 3.2 Воронкообразная диаграмма рассеяния для стандартизированной разницы средних значений зависимости от вознаграждения у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования. Тест Эггера – $p=0,82$ ($p>0,05$, значит не подтверждается избирательность в публикации результатов авторами)

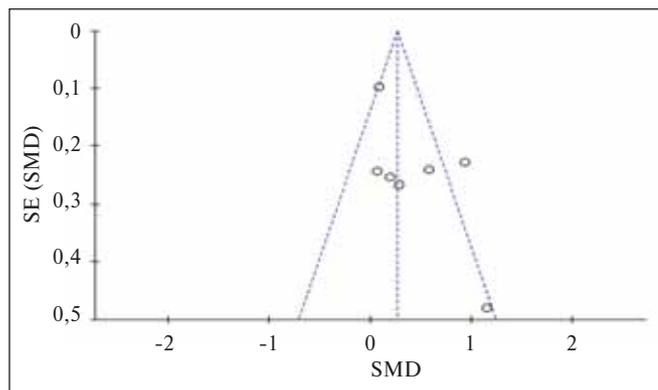


Рис. 3.3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для стандартизированной разницы средних значений сотрудничества у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования. Тест Эггера – $p=0,065$ ($p>0,05$, значит не подтверждается избирательность в публикации результатов авторами)

Приложение 4

Результаты метаанализа при включении только исследований высокого качества (≥ 9 баллов по критериям NIH)

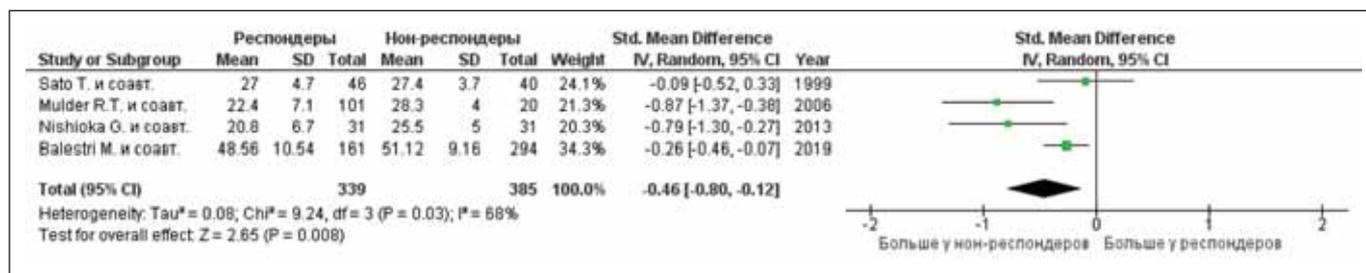


Рис. 4.1. Сравнение фоновых значений избегания опасности у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

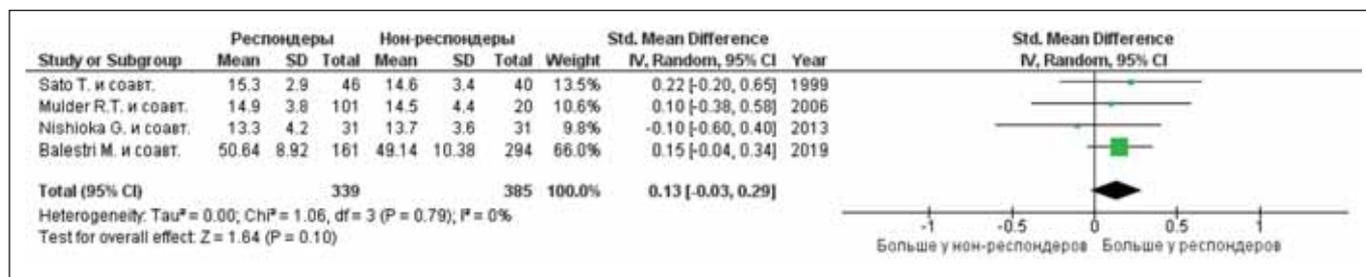


Рис. 4.2. Сравнение фоновых значений зависимости от вознаграждения у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

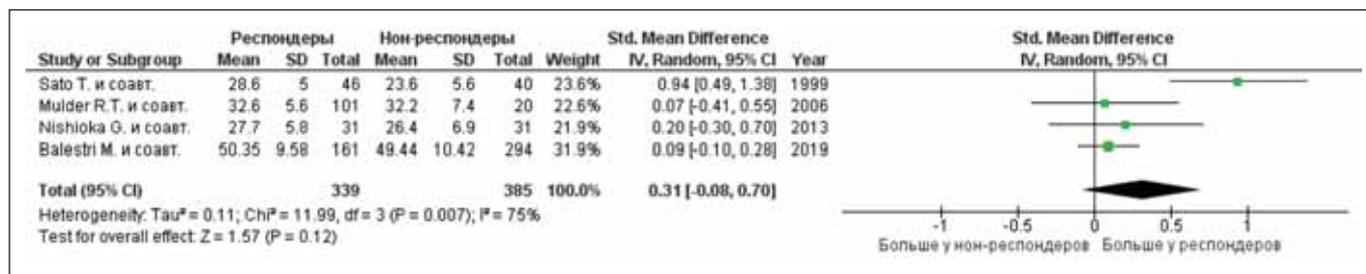


Рис. 4.3. Сравнение фоновых значений сотрудничества у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

Приложение 5

Результаты метаанализа для остальных личностных характеристик

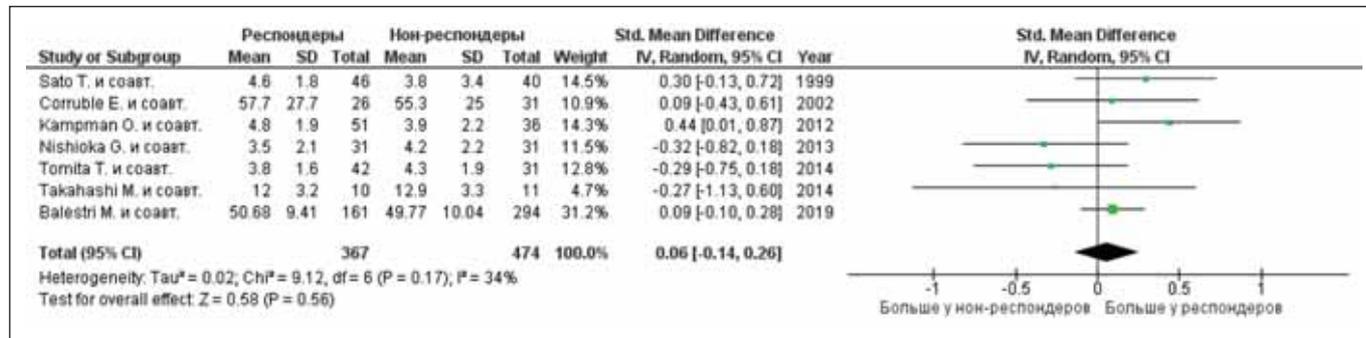


Рис. 5.1. Сравнение фоновых значений настойчивости у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

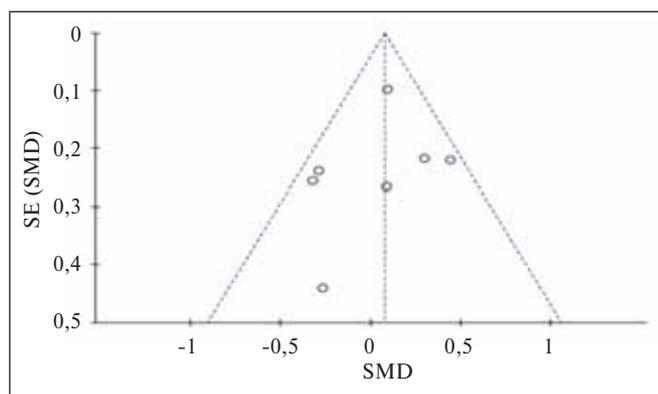


Рис. 5.2. Воронкообразная диаграмма рассеяния для стандартизированной разницы средних значений настойчивости у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

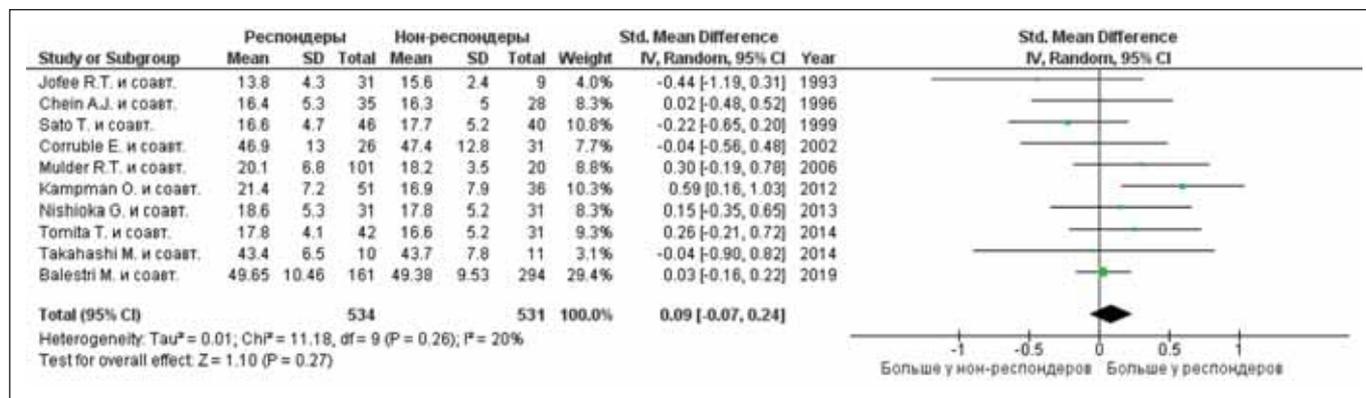


Рис. 5.3. Сравнение фоновых значений поиска новизны у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

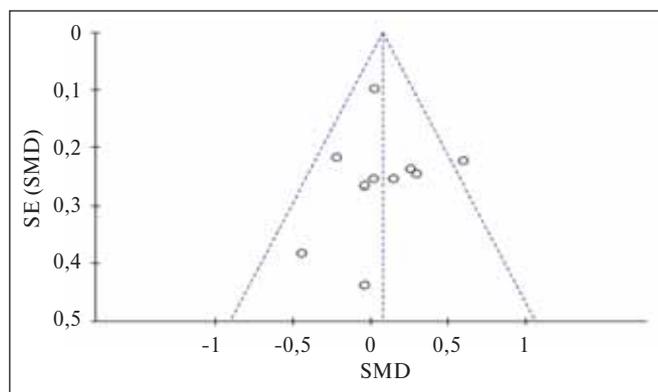


Рис. 5.4. Воронкообразная диаграмма рассеяния для стандартизированной разницы средних значений поиска новизны у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

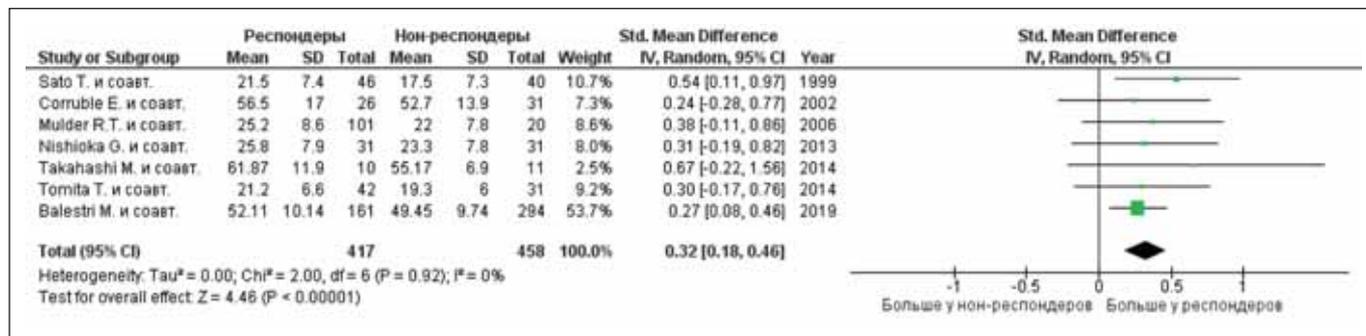


Рис. 5.5. Сравнение фоновых значений самонаправленности у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

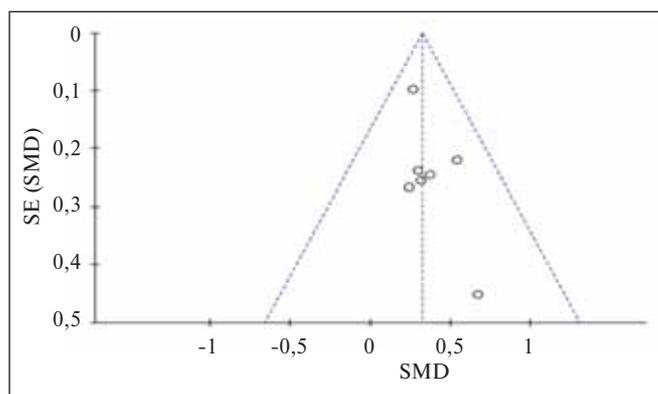


Рис. 5.6. Воронкообразная диаграмма рассеяния для стандартизированной разницы средних значений самонаправленности у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

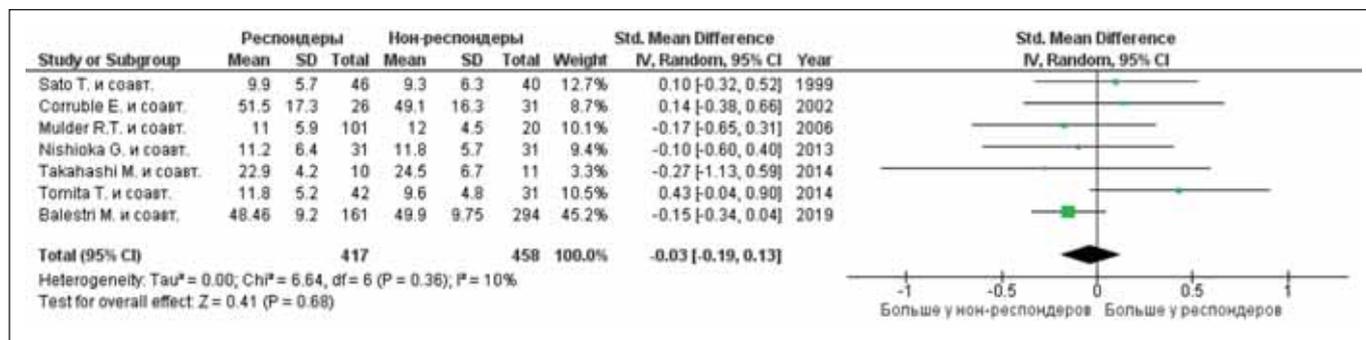


Рис. 5.7. Сравнение фоновых значений трансцендентности у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

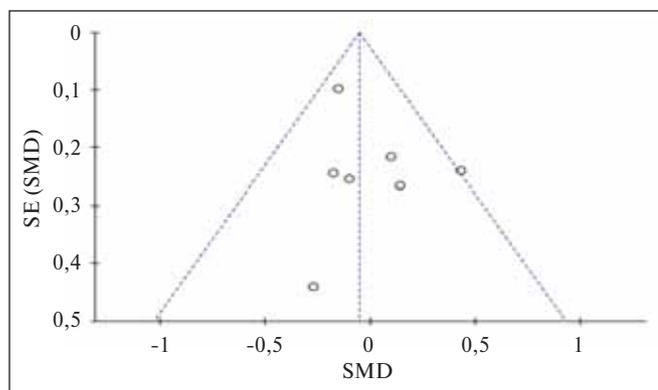


Рис. 5.8. Воронкообразная диаграмма рассеяния для стандартизированной разницы средних значений трансцендентности у пациентов, достигших и не достигших респонса к концу исследования

Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакториальная проблема

Танашян М.М.¹, Антонова К.В.¹, Лагода О.В.¹, Корнилова А.А.¹, Щукина Е.П.²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Важнейшей составляющей эффективности лечения является приверженность пациентов выполнению рекомендаций лечащего врача, которая может влиять на течение и прогноз заболевания. Проблема приверженности при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ), в том числе в зависимости от клинической картины заболевания и коморбидных заболеваний, на настоящий момент практически не изучена.

Цель исследования – оценка степени приверженности лечению у пациентов с основным диагнозом ЦВЗ и определение влияющих на нее факторов.

Материал и методы. В ходе работы обследован 161 пациент с цереброваскулярной патологией в возрасте 58–70 лет (средний возраст – 64 года). Выполнялись оценка соматического и неврологического статуса, нейропсихологическое обследование, оценка приверженности терапии с использованием стандартизированных отечественных опросников: Российского универсального опросника количественной оценки приверженности (КОП-25) и Отечественного опросника приверженности терапии (ОПТ), лабораторные исследования. Было оценено влияние когнитивных нарушений (КН), фоновой и сопутствующей патологии, а также медикаментозной терапии в рамках профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. У пациентов с ЦВЗ по результатам опросника КОП-25 приверженность медицинскому сопровождению составила 33,4 [26,3; 57,5] %, лекарственной терапии – 44,4 [29,7; 59,0] %, модификации образа жизни – 31 [26; 55] %, общая приверженность лечению – 31 [26; 56] %. Доля больных с низкой приверженностью по данным теста ОПТ достигла 19,9%. У больных с низким уровнем приверженности результат по Монреальской когнитивной шкале (The Montreal Cognitive Assessment test, MoCA) составил 21 балл, у больных с очень высокими показателями приверженности – 26 баллов. Увеличение суммарного числа принимаемых базисных препаратов сопровождалось снижением приверженности по результатам тестов ОПТ ($p=0,041$) и КОП-25 ($p<0,05$). Худшие показатели приверженности отмечены при КН и наличии таких факторов, как артериальная гипертензия (АГ), увеличение окружности талии, выраженность нарушений углеводного обмена, особенно сочетание АГ и сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало недостаточную приверженность лечению у больных хроническими ЦВЗ. Факторами ухудшения приверженности являются КН, увеличение количества принимаемых препаратов, коморбидные заболевания, из которых наибольшее значение имеет сочетание АГ и СД 2-го типа.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; приверженность; когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; сахарный диабет.

Контакты: Ольга Викторовна Лагода; angionev@gmail.com

Для ссылки: Танашян ММ, Антонова КВ, Лагода ОВ, Корнилова АА, Щукина ЕП. Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакториальная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):18–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-18-27

Adherence to treatment in patients with cerebrovascular disease as a multifactorial problem

Tanashyan M.M.¹, Antonova K.V.¹, Lagoda O.V.¹, Kornilova A.A.¹, Shchukina E.P.²

¹Research Centre of Neurology, Moscow; ²Department of Psychiatry and Narcology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia

The most important component of the treatment effectiveness is the adherence of patients to the recommendations of the attending physician, which can affect the course and prognosis of the disease. The problem of adherence in cerebrovascular disease (CVD), depending on the clinical picture of the disease and comorbid diseases, is currently poorly studied.

Objective: to assess the degree of adherence to treatment in patients with the main diagnosis of CVD and to determine the factors influencing it.

Material and methods. 161 patients with cerebrovascular pathology aged 58–70 years (mean age 64 years) were examined. The assessment of somatic and neurological status, neuropsychological examination, assessment of adherence to therapy using standardized national questionnaires: the Russian Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment (QAA-25) and the Domestic Therapy Adherence Questionnaire (DTAQ), laboratory studies were performed. The influence of cognitive impairments (CI), background and comorbidities, as well as drug therapy in the framework of the prevention of cardiovascular diseases were evaluated.

Results. In patients with CVD, according to the QAA-25 questionnaire, adherence to medical support was 33.4 [26.3; 57.5] %, drug therapy – 44.4 [29.7; 59.0] %, the lifestyle modifications – 31 [26; 55] %, overall adherence to treatment – 31 [26; 56] %. The proportion of patients with low adherence according to the DTAQ test reached 19.9%. In patients with a low adherence, the result on the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) was 21 points, in patients with very high adherence – 26 points. An increase in the total number of prescribed basic drugs was accompanied by a decrease in adherence according to the results of DTAQ ($p=0.041$) and QAA-25 ($p<0.05$) tests. The worst indicators of adherence were noted in CI and the presence of such factors as arterial hypertension (AH), an increase in waist circumference, the severity of carbohydrate metabolism disorders, especially the combination of AH and type 2 diabetes mellitus (DM).

Conclusion. The conducted study demonstrated insufficient adherence to treatment in patients with chronic CVD. Adherence deterioration factors are CI, an increase in the number of drugs administered, comorbid diseases, of which the combination of AH and type 2 DM is of the greatest importance.

Keywords: cerebrovascular diseases; adherence; cognitive impairment; arterial hypertension; diabetes.

Contact: Olga Viktorovna Lagoda; angionev@gmail.com

For reference: Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, Kornilova AA, Shchukina EP. Adherence to treatment in patients with cerebrovascular disease as a multifactorial problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):18–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-18-27

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой важнейшую медико-социальную проблему вследствие высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения. Рост числа больных с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в общей популяции выдвигает задачи предотвращения прогрессирования этих заболеваний, первичной и вторичной профилактики инсульта, а также улучшения качества жизни таких больных на приоритетные позиции в современном здравоохранении. Важнейшей составляющей эффективности медикаментозного лечения является приверженность пациентов выполнению рекомендаций лечащего врача, которая влияет на течение и прогноз заболевания.

Вопрос приверженности пациентов лечению является нерешенным на протяжении многих веков истории медицины. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, приверженность лечению (комплаентность) – это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни рекомендациям врача [1]. Низкая приверженность терапии по-прежнему остается глобальной общемедицинской проблемой, приводящей к снижению эффективности лечения, увеличению числа госпитализаций и повторных посещений врача, снижению удовлетворенности пациента оказываемой медицинской помощью, а также к необоснованному назначению дополнительных лекарственных препаратов и возрастанию стоимости лечения для системы здравоохранения в целом [1–3].

Наиболее объективным способом оценки приверженности лекарственной терапии является определение концентрации препарата (или его метаболита) в жидких средах организма, однако этот подход малодоступен, а также имеет серьезные материальные и этические ограничения. Весьма удобным и распространенным методом является использование опросников, личных отчетов и дневников пациента, позволяющих оценить, помимо фармакотерапии, еще и немедикаментозные методы лечения [4].

При оценке приверженности терапии в России целесообразно использовать опросники, адаптированные к рос-

сийской популяции. Одним из таких опросников является Шкала количественной оценки приверженности (КОП-25), которая демонстрирует высокую чувствительность, специфичность и надежность [5]. Шкала КОП-25 позволяет определить приверженность лекарственной терапии, изменению образа жизни, медицинскому сопровождению и лечению в целом. Данный опросник был одобрен к применению междисциплинарным консенсусом российского медицинского сообщества [6]. Другой отечественной шкалой, показавшей статистически значимую корреляцию данных с показателями приверженности, является Опросник приверженности терапии (ОПТ), направленный, главным образом, на диагностику общей приверженности приему лекарственных препаратов [7].

Проблема приверженности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) изучена преимущественно в кардиологии [8]. Так, уровень смертности после инфаркта миокарда на 40% выше у пациентов, которые не принимали часть назначенных препаратов [отношение шансов (ОШ) 1,44; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,79; $p=0,001$], и на 80% у полностью отказавшихся от назначенных лекарств, по сравнению с больными, выполнявшими рекомендации полностью (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,35–2,42; $p<0,0001$) [9].

Сообщений о взаимосвязи различных проявлений ЦВЗ и комплаентности практически нет. Так, отмечено, что важным фактором, влияющим на частоту развития инсульта, может быть низкая приверженность терапии [10]. У пациентов с хроническими ЦВЗ риск неприверженности может быть связан не только с особенностями лечения, но и с наличием когнитивных нарушений (КН), затрудняющих соблюдение рекомендаций врача. Более того, принятые ранее попытки метаанализа нескольких исследований, посвященных влиянию КН на приверженность у пациентов, перенесших инсульт, не дали существенного результата [11].

Учитывая возросшую за последние годы частоту коморбидности у пациентов с ЦВЗ, лечение ее основных проявлений зачастую сопровождается дополнительными лекарственными интервенциями. Назначение нескольких препаратов одновременно увеличивает вероятность нару-

шения терапевтических рекомендаций. По данным мета-анализа восьми исследований, в которых были набраны мультиморбидные пациенты ($n=8949$), совокупная распространенность неприверженности лечению составила 42,6% (95% ДИ 34,0–51,3%; $p<0,01$). Общий диапазон неприверженности составлял 7,0–83,5% [12]. Выявление факторов низкой приверженности должно быть направлено на разработку массовых и индивидуально адаптированных мероприятий, повышающих вероятность соблюдения врачебных рекомендаций и профилактики инсульта [13].

В связи с этим **целью** нашего исследования стала оценка степени приверженности лечению у пациентов с основным диагнозом ЦВЗ и определение влияющих на нее факторов.

Материал и методы. Всего обследован 161 пациент с ЦВЗ (средний возраст – 63 ± 8 лет, медианные значения – 64,0 [58,0; 70,0] года). Для подтверждения диагноза хронической ишемии мозга использовались следующие критерии:

- наличие объективной и субъективной неврологической симптоматики (вестибулярно-мозжечковой, двигательных, чувствительных и когнитивных нарушений, цефалгический синдром);
- выявляемые при проведении магнитно-резонансной томографии изменения, включающие очаги микроангиопатии и лакунарные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества, изменения ликворных пространств;
- признаки ЦВЗ, включающие факторы риска (ФР) и/или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов (например, данные дуплексного сканирования) и/или вещества головного мозга (данные компьютерной/магнитно-резонансной томографии);
- наличие причинно-следственной связи между сосудистым поражением мозга и клинической картиной заболевания;
- отсутствие данных, свидетельствующих о наличии нейродегенеративного и демиелинизирующего процесса головного мозга, первичные цефалгические синдромы или вторичный характер цефалгии, обусловленный ликвородинамическими нарушениями, головокружение, обусловленное поражением структур внутреннего уха.

Оценивались основные ФР ССЗ: нарушение липидного и углеводного обмена, кардиологическая патология и другие характеристики, в том числе курение и злоупотребление алкоголем, семейный анамнез.

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, данных анамнеза: оценивалось наличие перенесенных нарушений мозгового кровообращения (НМК), вредных привычек, сопутствующей патологии, базисных медикаментов, принимаемых для профилактики ССЗ. Учитывался прием гипотензивных, антиагрегантных/антикоагулянтных, гиполипидемических и сахароснижающих лекарственных средств. Число базисных препаратов не включало курсовую терапию, назначаемую по поводу других состояний. Выполнялись исследования соматического и неврологического статуса, нейропсихологическое обследование, оценка приверженности терапии, лабораторные исследования.

Степень артериальной гипертензии (АГ) определялась в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [14]. Сахарный диабет (СД) диагностирован в соответствии с диагностическими критериями СД и других нарушений гликемии [15]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Лабораторные исследования включали исследование рутинных показателей биохимического анализа крови, в том числе липидного спектра и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Для оценки когнитивных функций (КФ) проведено тестирование по Монреальской когнитивной шкале (The Montreal Cognitive Assessment test, MoCA).

Оценка приверженности проведена с использованием стандартизированных отечественных опросников: Количественная оценка приверженности (КОП-25) и Отечественный опросник приверженности терапии (ОПТ). Опросник КОП-25 включает в себя 25 вопросов с вариантами ответов. Для каждого вопроса респондент выбирал наиболее подходящий ответ из предложенного закрытого перечня, включающего шесть возможных вариантов [16]. ОПТ представляет собой тест, включающий четыре вопроса об особенностях поведенческой реакции пациента в отношении приема лекарств. На каждое утверждение предлагается четыре варианта ответа. Опросник полуколичественный, варианты ответов оцениваются от 0 до 3 баллов, что соответствует разным степеням приверженности лечению: очень высокой, высокой, средней и низкой [7].

Критерии включения: наличие хронических ЦВЗ – хронической ишемии головного мозга или перенесенного ишемического инсульта вне острого периода (не менее полугода и не более 5 лет после перенесенного НМК); возраст от 45 до 75 лет; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: артериальное давление (АД) свыше 220/120 мм рт. ст.; наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, психические заболевания в анамнезе или на момент обследования

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с по-

правкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Статистически значимыми считались результаты при различиях между сравниваемыми показателями с уровнем значимости не менее $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Научного центра неврологии № 1-1/19 от 23.01.2019.

Результаты. Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

У пациентов с хронической ишемией головного мозга клиническая картина заболевания была представлена вестибулярно-мозжечковыми нарушениями, умеренными КН (21–26 баллов по шкале MoCA), пирамидной симптоматикой, подкорковым синдромом, соответствующими I–II стадии хронической ишемии головного мозга. У 55 (34%) больных в анамнезе был перенесенный ишемический инсульт (в подавляющем большинстве случаев – лакунарного и атеротромботического подтипа) без грубого остаточного неврологического дефицита, что соответствовало 1–2-й степени по модифицированной шкале Рэнкина. В исследование не вошли пациенты, имеющие выраженный неврологический дефицит после перенесенного НМК (оценка по шкале Рэнкина ≥ 3 баллов), когнитив-

ный дефицит, соответствующий выраженным КН или деменции.

При клинической оценке с учетом анамнестических указаний на перенесенный инсульт были обнаружены статистически значимые различия среди пациентов по распространенности сопутствующих заболеваний. Так, у лиц с НМК в анамнезе чаще зарегистрирована коморбидная патология в виде СД 2-го типа (у 61,8% против 28,3% среди больных с хроническими ЦВЗ; $p < 0,001$), ишемической болезни сердца (40% против 20%), а также наличие (100% против 84%) и большая степень АГ ($p < 0,001$), что подчеркивает значение данных заболеваний в структуре цереброваскулярной патологии. Спектр и частота применения препаратов в рамках фармакологической коррекции ФР ССЗ представлены в табл. 2.

Количество постоянно принимаемых базисных медикаментозных препаратов составило в среднем четыре наименования. При этом 12 (7,5%) больных не принимали препараты для коррекции ФР ССЗ, а 17 (10,5%) – принимали по шесть-семь наименований базисных препаратов в день.

В соответствии с целью исследования нами была оценена приверженность у обследованных больных. Анализ результатов у обследованных пациентов с ЦВЗ показал достаточно низкую приверженность как в целом лечению, так и медицинскому сопровождению, лекарственной терапии и модификации образа жизни в частности (табл. 3, рис. 1, 2).

У обследованных пациентов с ЦВЗ медианное значение приверженности лекарственной терапии не превысило 45%. Доля больных с очень высоким уровнем приверженности по результатам теста ОПТ составила 12,4%, тогда как доля лиц с низкими результатами достигла 19,9%.

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов с ЦВЗ (n=161)*

Table 1. *General characteristics of patients with CVD (n=161)*

| Показатель | Значение |
|---|--|
| Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 64 [58; 70] |
| Пол, n (%): женщины мужчины | 108 (67,1) 53 (32,9) |
| Перенесенные НМК, n (%) | 55 (34,2) |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 32 (19,8) |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 24 (14,9) |
| ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили] | 28 [25; 31] |
| Окружность талии, см, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 90 [91; 99] |
| Наличие АГ, n (%): нет АГ 1-я степень 2-я степень 3-я степень | 17 (10,6) 50 (31,1) 36 (22,4) 58 (36,0) |
| Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%) | 114 (70,8) |
| СД 2-го типа, n (%) | 64 (39,8) |
| Курение, n (%) | 71 (44,1) |

Таблица 2. *Фармакологическая коррекция основных ФР ССЗ (базисная терапия)*
Table 2. *Pharmacological correction of the main risk factors for cardiovascular disease (basic therapy)*

| Группа препаратов | Количество пациентов/препаратов |
|--|--|
| Гиполипидемические, n (%) | 92 (57,1) |
| Антиагрегантные, n (%) | 69 (42,9) |
| Гипотензивные, n (%): без терапии 1 препарат 2 препарата ≥ 3 препаратов | 25 (15,5) 41 (25,5) 94 (58,4) 1 (0,6) |
| В том числе бета-блокаторы, n (%) | 80 (49,6) |
| Антикоагулянты, n (%) | 21 (13,0) |
| Сахароснижающие препараты, n (%) | 52 (32,3) |
| В том числе инсулинотерапия, n (%) | 10 (6,2) |
| Количество сахароснижающих препаратов, М±SD | 2±1 |
| Количество базисных препаратов, М±SD | 4±2 |

В ходе анализа приверженности нам не удалось выявить значимых различий ($p=0,323$) в зависимости от пола и возраста обследованных пациентов.

Выполнена оценка приверженности с учетом характера течения ЦВЗ. Пациенты, перенесшие инсульт, имели меньшую приверженность принимаемой терапии по результатам теста ОПТ ($p=0,0348$). Так, доля больных с низким уровнем приверженности составила 29,1% среди перенесших НМК против 15,1% среди больных с хронической ишемией головного мозга. Однако при использовании шка-

Таблица 3. *Результаты оценки приверженности у пациентов с ЦВЗ*

Table 3. *Results of adherence assessment in patients with CVD*

| Показатель | Значение |
|---|-------------------|
| Приверженность медицинскому сопровождению, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 33,4 [26,3; 57,5] |
| Приверженность лекарственной терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 44,4 [29,7; 59,0] |
| Приверженность модификации образа жизни, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 31 [26; 55] |
| Общая приверженность лечению, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 31 [26; 56] |
| Уровень общей приверженности терапии, n (%): | |
| очень высокий | 20 (12,4) |
| высокий | 55 (34,2) |
| средний | 54 (33,5) |
| низкий | 32 (19,9) |

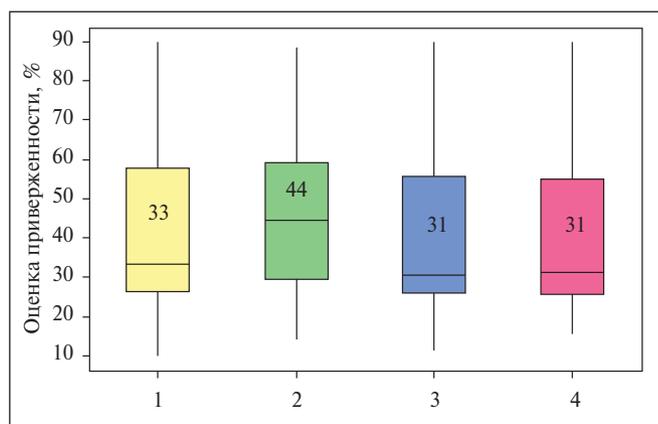


Рис. 1. Оценка приверженности пациентов с ЦВЗ по результатам анализа опросника КОП-25.

- 1 – приверженность медицинскому сопровождению;
- 2 – приверженность лекарственной терапии;
- 3 – приверженность модификации образа жизни;
- 4 – общая приверженность лечению

Fig. 1. Evaluation of the treatment adherence of CVD patients according to the QAA-25 questionnaire results analysis.

- 1 – adherence to medical support;
- 2 – adherence to drug therapy;
- 3 – adherence to lifestyle modification;
- 4 – overall adherence to treatment

лы КОП-25 различия в зависимости от формы ЦВЗ не достигли уровня статистической значимости.

Медианное значение результатов оценки по шкале МоСА в группе исследования составило 24 [21; 26] балла, что может указывать на наличие у ряда пациентов умеренной когнитивной дисфункции. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимой связи результатов МоСА-теста с полом и возрастом. Анализ оценки КФ в зависимости от наличия перенесенных НМК показал, что лучшие результаты были отмечены у больных без инсультов в анамнезе: 25,0 [23,0; 26,0] балла против 24,0 [20,0; 25,5] балла у пациентов с их наличием ($p=0,005$). При этом среди больных, перенесших НМК, частота результатов МоСА-теста <25 баллов составила 61,8%, в то время как у пациентов с ЦВЗ – 42,5% ($p=0,020$; рис. 3).

Согласно цели исследования проведена оценка влияния КФ на приверженность лечению. Тесты по определению комплаенса продемонстрировали сильную прямую зависимость показателей приверженности медицинскому сопровождению и модификации образа жизни от резуль-

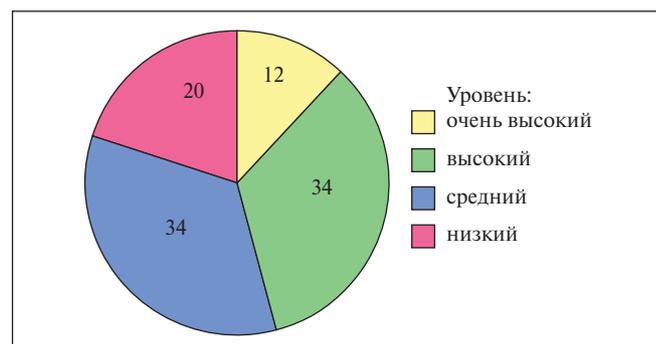


Рис. 2. Уровень общей приверженности терапии у пациентов с ЦВЗ, %

Fig. 2. The level of overall adherence to therapy in patients with CVD, %

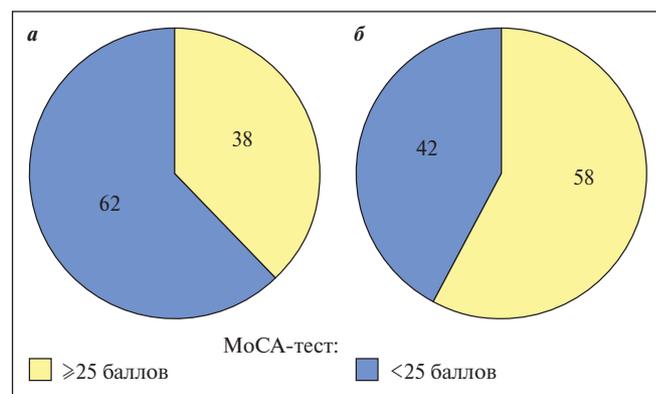


Рис. 3. Результаты оценки КФ в зависимости от формы ЦВЗ, %.

- а – НМК в анамнезе; б – ЦВЗ без НМК
- Fig. 3.** The results of the cognitive functions (CF) assessment depending on the form of the CVD, %.
- а – cerebral circulation disorders in the anamnesis;
 - б – CVD without cerebral circulation disorders

тата оценки по шкале MoCA ($r=0,798$; $p=0,013$ и $r=0,711$; $p=0,017$ соответственно), что было подтверждено при оценке общей приверженности терапии – $p=0,001$ (значимость различий между низким и очень высоким результатом теста ОПТ – $p=0,004$; между низким и высоким результатом – $p=0,003$; между низким и средним – $p=0,026$; рис. 4).

В свою очередь на результаты оценки КФ оказывали влияние наличие АГ, СД 2-го типа. Так, при оценке результатов MoCA-теста в зависимости от наличия и степени АГ были выявлены существенные различия ($p=0,002$; рис. 5).

Выявлены статистически значимые различия при оценке КФ в зависимости от наличия и выраженности метаболических нарушений. Результаты по шкале MoCA при наличии коморбидного СД 2-го типа составили 21 [19; 25] балл против 25 [24; 26] баллов у больных без СД

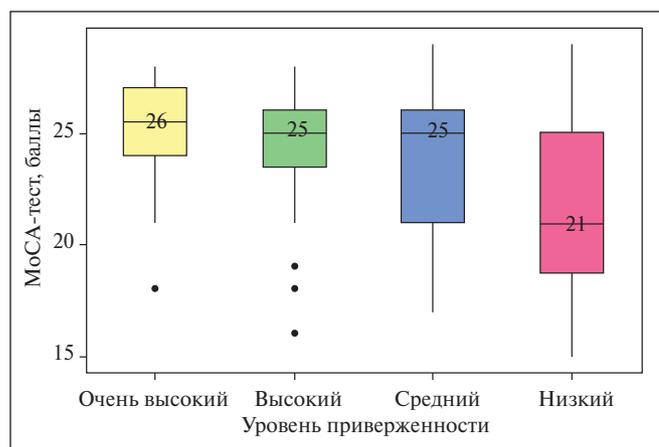


Рис. 4. Уровень общей приверженности терапии (по результатам теста ОПТ) в зависимости от результатов оценки КФ

Fig. 4. The level of overall adherence to therapy (according to the results of the DTAQ test) depending on the results of the CF assessment

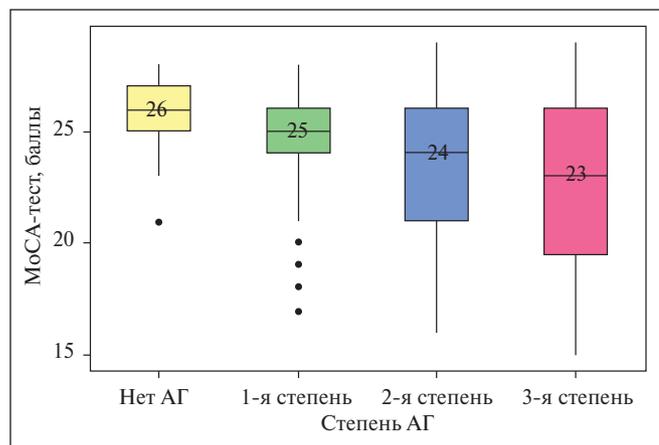


Рис. 5. Анализ оценки КФ больных ЦВЗ в зависимости от наличия и степени АГ

Fig. 5. Analysis of the CF assessment in patients with CVD depending on the presence and grade of AH

($p<0,001$). Результат когнитивного тестирования находился во взаимосвязи с окружностью талии, ИМТ, значениями глюкозы и HbA1c ($r=-0,263$, $p=0,001$; $r=-0,287$, $p<0,001$; $r=-0,278$, $p<0,001$; $r=-0,292$, $p<0,001$ соответственно). Связь со значениями параметров липидного спектра отмечена не была.

В рамках изучения влияния сосудистой патологии на комплаентность выявлена ассоциация результатов ОПТ со степенью АГ. У пациентов с низким уровнем приверженности выявлена более высокая степень АГ ($p=0,021$; рис. 6), что получило подтверждение при определении с помощью другого опросника – КОП-25 ($p=0,001$). Было также выявлено, что пациенты с ишемической болезнью сердца менее привержены медицинскому сопровождению и модификации образа жизни ($p=0,04$).

Анализ результатов оценки влияния коморбидной патологии на приверженность продемонстрировал значимость СД 2-го типа. При использовании ОПТ низкая приверженность терапии отмечена у 10,3% пациентов с ЦВЗ без СД, в то время как при наличии СД 2-го типа – у 34,4% ($p=0,001$). При использовании КОП-25 также выявлены различия обследованных групп пациентов по ряду параметров. При сопоставлении приверженности медицинскому сопровождению, лекарственной терапии и общей приверженности лечению худшие результаты продемонстрировали пациенты с ЦВЗ и СД 2-го типа ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно). При этом нами не было получено статистически значимых различий между больными с СД 2-го типа и без такового в отношении приверженности модификации образа жизни.

Особый интерес представляла оценка роли метаболических факторов, которая выявила, что окружность талии и ИМТ носили статистически значимую обратную связь с приверженностью модификации образа жизни и общей приверженностью лечению. Из параметров липидограммы только липопротеины высокой плотности имели слабую статистически значимую взаимосвязь с приверженностью

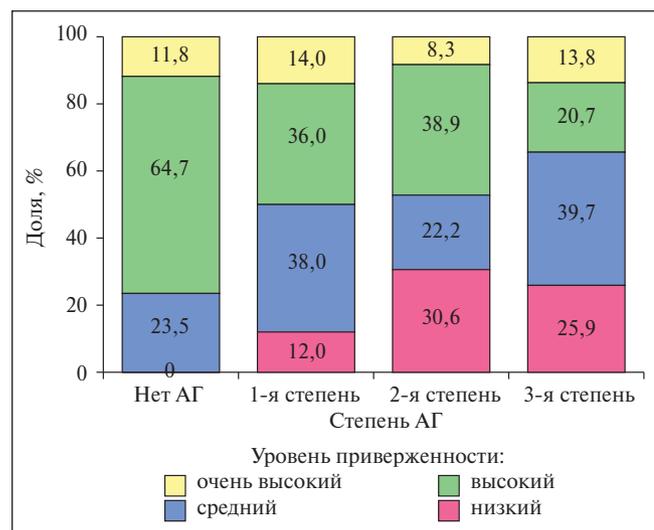


Рис. 6. Общая приверженность терапии у пациентов с АГ, %

Fig. 6. General adherence to therapy in patients with AH, %

лечению ($r=0,159$; $p=0,044$). Показатели углеводного обмена играли более значимую роль. При сравнении уровня общей приверженности терапии в зависимости от гликемии выявлены статистически значимые различия: так, низкий уровень приверженности сопровождался повышением глюкозы в крови до 6,5 [5,4; 7,8] ммоль/л ($p=0,034$; табл. 4). Оценка с применением опросника КОП-25 также обнаружила обратную связь гликемии с общей приверженностью лечению ($r=-0,230$; $p=0,003$).

Подобные изменения оцениваемых аспектов приверженности отмечены и в зависимости от значений HbA1c. Взаимосвязь с результатами ОПТ носила характер тенденции ($p=0,074$), тогда как при рассмотрении компонентов КОП-25 отмечена статистически значимая обратная корреляционная зависимость (приверженность медицинскому сопровождению – $r=-0,298$; $p<0,001$; приверженность лекарственной терапии – $r=-0,263$; $p=0,001$; общая приверженность лечению – $r=-0,284$; $p=0,019$). Таким образом, повышение гликемии и уровня HbA1c было ассоциировано с меньшей приверженностью лечению.

Учитывая тот факт, что пациенты с ЦВЗ постоянно принимают несколько препаратов, нами было проанализи-

Таблица 4. *Уровень общей приверженности терапии в зависимости от гликемии*
Table 4. *The level of overall adherence to therapy depending on glycemia*

| Уровень приверженности | Уровень глюкозы, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили] | Число пациентов | p |
|------------------------|--|-----------------|--------|
| Очень высокий | 5,5 [5,3; 6,0] | 20 | 0,034* |
| Высокий | 5,7 [5,1; 6,5] | 55 | |
| Средний | 5,7 [5,1; 6,5] | 54 | |
| Низкий | 6,5 [5,4; 7,8] | 32 | |

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

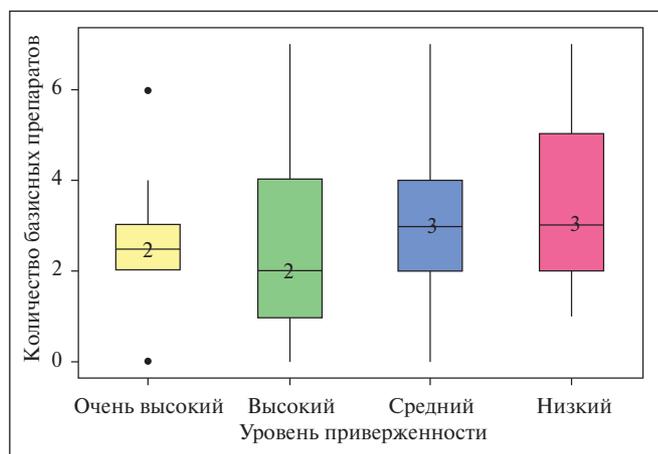


Рис. 7. *Общая приверженность терапии в зависимости от количества базисных препаратов*
Fig. 7. *General adherence to therapy depending on the number of basic drugs*

ровано влияние количества принимаемых препаратов на приверженность лечению. Показатели приверженности не были значимо связаны с фактом назначения отдельного вида терапии. Однако суммарное число принимаемых базисных препаратов влияло на результаты общей приверженности терапии ($p=0,041$; рис. 7) и оценки приверженности по КОП-25, за исключением модификации образа жизни (табл. 5).

Оценка зависимости приверженности медицинскому сопровождению от наличия наиболее значимых для пациентов с ЦВЗ заболеваний (СД 2-го типа и АГ) была выполнена с помощью метода линейной регрессии; построена модель прогнозирования низкого комплаенса ($p<0,001$; табл. 6).

Наблюдаемая зависимость приверженности медицинскому сопровождению от наличия СД и степени АГ описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{ПМС}} = 60,611 - 7,715X_{\text{ЦВЗ и СД2}} - 19,395X_{\text{АГ-1}} - 13,905X_{\text{АГ-2}} - 18,257X_{\text{АГ-3}},$$

где $Y_{\text{ПМС}}$ – величина показателя «Приверженность медицинскому сопровождению», $X_{\text{ЦВЗ и СД2}}$ – СД 2-го типа (0 – ЦВЗ без СД, 1 – ЦВЗ и СД 2-го типа), $X_{\text{АГ-1}}$ – 1-я степень АГ (0 – нет АГ, 1 – АГ 1-й степени), $X_{\text{АГ-2}}$ – 2-я степень АГ (0 – нет АГ, 1 – АГ 2-й степени), $X_{\text{АГ-3}}$ – 3-я степень АГ (0 – нет АГ, 1 – АГ 3-й степени).

Согласно полученной модели, при одновременном наличии СД 2-го типа и АГ следует ожидать снижения приверженности медицинскому сопровождению более чем на 20%.

Обсуждение. Проблема приверженности лечению была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, в том числе и при сосудистой патологии мозга. Вероятнее всего, приверженность обуславливается вкладом большого количества факторов, влияющих на совершенно разные стороны этого многогранного понятия.

Таблица 5. *Результаты корреляционного анализа взаимосвязи количества базисных препаратов и приверженности по КОП-25*

Table 5. *Results of the correlation analysis of the relationship between the number of basic drugs and adherence according to QAA-25*

| Показатели | Характеристика корреляционной связи | |
|--|-------------------------------------|--------|
| | r | p |
| Количество базисных препаратов – Приверженность медицинскому сопровождению | -0,530 | 0,001* |
| Количество базисных препаратов – Приверженность лекарственной терапии | -0,362 | 0,005* |
| Количество базисных препаратов – Приверженность модификации образа жизни | -0,118 | 0,151 |
| Количество базисных препаратов – Общая приверженность лечению | -0,423 | 0,005* |

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Проведенное нами исследование продемонстрировало неполную приверженность лечению у пациентов с хроническими ЦВЗ. Малоприверженным терапии был каждый пятый из обследованных нами больных. Анализ клинико-лабораторных параметров продемонстрировал мультифакториальную взаимосвязь аспектов приверженности с клиническим течением ЦВЗ, наличием маркеров сосудистого риска и метаболических девиаций.

Важным фактором недостаточной приверженности пациентов с ЦВЗ являются КН. Так, у пациентов с низким уровнем приверженности медицинский результат по шкале MoCA составил 21 балл, тогда как у больных с очень высокими показателями приверженности – 26 баллов. Таким образом, КН играют роль в низкой приверженности пациентов лечению, что в свою очередь может способствовать худшей коррекции фоновой и сопутствующей патологии и усугублять клиническое течение ЦВЗ. Наличие сосудистых ФР, таких как АГ, СД 2-го типа, увеличения окружности талии и ИМТ также оказывают влияние на результаты оценки КН.

Нами не была выявлена взаимосвязь приверженности с полом и возрастом, что соотносится с результатами других исследований [17]. На низкую приверженность лечению очевидно влияет уже сам факт наличия ЦВЗ вне зависимости от пола и возраста больного.

АГ, являющаяся ведущим фоновым заболеванием для цереброваскулярной патологии, играет большую роль и в формировании недостаточной приверженности терапии. По результатам проведенных эпидемиологических исследований (EVA GOTHEBURG, HONOLULU-ASIA AGING STUDY) выявлена взаимосвязь высокого АД и КН в пожилом возрасте. Так, повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития умеренных КН на 7%, а тяжелых – на 9% [18, 19]. Повышение АД ассоциируется с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и увеличением жесткости сосудистой стенки, способствует увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера, накоплению межклеточной жидкости, приводящим к дальнейшему прогрессированию морфологических изменений, увеличению гиперинтенсивности белого вещества и повышенному риску развития НМК [20]. По мере возрастания степени АГ снижается приверженность, что создает условия для формирования порочного круга и прогрессирования ЦВЗ. Нами было показано, что по мере возрастания тяжести АГ от 1-й до 3-й степени число пациентов с высокой приверженностью лечению снижается с 37 до 21% соответственно, а количество пациентов с низкой приверженностью возрастает в более чем в два раза (с 12 до 26% соответственно).

Роль коморбидности в снижении приверженности пациентов с ЦВЗ подтверждена результатами, полученными по разным аспектам комплаенса для больных с сочетанным СД 2-го типа. Следует отметить низкую приверженность модификации образа жизни у обследованных

Таблица 6. Анализ приверженности медицинскому сопровождению в зависимости от наличия СД 2-го типа, наличия и степени АГ

Table 6. Analysis of adherence to medical support depending on the presence of type 2 DM, the presence and grade of AH

| Параметры | B | Стандартная ошибка | t | p |
|----------------------------------|---------|--------------------|--------|---------|
| Свободный член | 60,611 | 4,619 | 13,122 | <0,001* |
| СД 2-го типа: ЦВЗ и СД 2-го типа | -7,715 | 3,662 | -2,107 | 0,037* |
| Степень АГ: 1-я степень | -19,395 | 5,403 | -3,590 | <0,001* |
| Степень АГ: 2-я степень | -13,905 | 5,755 | -2,416 | 0,017* |
| Степень АГ: 3-я степень | -18,257 | 5,650 | -3,231 | 0,002* |

Примечание. В – коэффициент; * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

больных как без СД (32 [25; 63] %), так и при наличии СД 2-го типа (30 [26; 46] %). Вклад коморбидной патологии в снижение приверженности у пациентов с ЦВЗ усиливается при одновременном наличии АГ и СД 2-го типа – более чем на 20%.

Проблема коморбидности порождает трудности полипрагмазии. Более 10% пациентов с ЦВЗ принимают по 6–7 наименований только базисных лекарственных препаратов, что нашло отражение в выявленной обратной зависимости приверженности от количества медикаментов.

Недостаточная приверженность, особенно к антитромботической терапии, формирует условия для развития и прогрессирования атеротромботических событий. Так, в ранее проведенных исследованиях на примере антиагрегантной терапии была продемонстрирована взаимосвязь между неприверженностью лечению и развитием аспиринорезистентности по результатам агрегатограммы. Показатели агрегации тромбоцитов были значительно выше у пациентов с низкой приверженностью терапии по данным КОП-25 [21].

Необходимо отметить, что продемонстрированная в нашей работе худшая приверженность по результатам теста ОПТ у больных, перенесших НМК, не была верифицирована при помощи шкалы КОП-25. Это соотносится с результатами проведенных ранее исследований и определяет необходимость дальнейшего изучения связи между постинсультными КН и несоблюдением режима лечения.

На наш взгляд, актуальной является выявленная связь недостаточной приверженности лечению пациентов с метаболическими нарушениями, которые включали не только СД, но и повышение гликемии и уровня HbA1c в предиабетическом диапазоне, а также избыточную массу тела и абдоминальное ожирение (увеличение ИМТ и окружности талии). В ранее проводимых исследованиях в основном оценивалась приверженность больных с ожирением модификации образа жизни [22]. Вопрос приверженности медицинскому сопровождению у категории пациентов с ЦВЗ и ожирением, обретающим пандемический характер, требует дальнейшего изучения.

К ограничениям нашего исследования можно отнести отсутствие группы контроля. Однако здоровые лица не нуждаются в назначении лекарственной терапии сосуди-

стных ФР. Сравнительное исследование с включением пациентов с другими ССЗ не соответствовало задачам работы, но, несомненно, этот вопрос важен и требует отдельного изучения.

Заключение. У пациентов с ЦВЗ отмечается недостаточный уровень приверженности медицинскому сопровождению, лекарственной терапии, модификации образа жизни и общей приверженности лечению. Наличие целого

спектра фоновой и коморбидной патологии, требующей назначения ряда препаратов в совокупности, способствует снижению приверженности лечению пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Факторами, способствующими снижению приверженности у пациентов с ЦВЗ, являются: наличие КН, АГ, абдоминальное ожирение, выраженность нарушений углеводного обмена, особенно сочетание АГ и СД 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization 2003. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
- Kleinsinger F. The Unmet Challenge of Medication Nonadherence. *Perm J*. 2018;22:18-033. doi: 10.7812/TPP/18-033
- Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019 Mar 1;41(1):e84-e94. doi: 10.1093/pubmed/fdy088
- Гогниева ДГ, Шечкохихин ДЮ, Гаврилова ЕВ и др. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(6):510-5. doi: 10.17116/kardio201912061510 [Gognieva DG, Shchekochikhin DYU, Gavrilova EV, et al. The problem of adherence to treatment in general medical practice. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2019;12(6):510-5. doi: 10.17116/kardio201912061510 (In Russ.)].
- Николаев НА, Скирденко ЮП, Балабанова АА и др. Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктивная и факторная валидность и мера согласия. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(6):845-52. doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-12 [Nikolaev NA, Skirdenko YuP, Balabanova AA, et al. The Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment "QAA-25": Updating of Formulations, Constructive and Factor Validity and a Measure of Consent. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):845-52. doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-12 (In Russ.)].
- Николаев НА, Мартынов АИ, Скирденко ЮП и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. *Consillium Medicum*. 2020;22(5):9-18. doi: 10.26442/20751753.2020.5.200078 [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document – Clinical recommendations RSMSIM, SSGR, NATH, SEBN, GS RAS, RSH, RSP. *Consillium Medicum*. 2020;22(5):9-18. doi: 10.26442/20751753.2020.5.200078 (In Russ.)].
- Фофанова ТВ, Агеев ФТ, Смирнова МД и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014;11(2):13-6. [Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. National Questionnaire of Treatment Compliance: Testing and Application in Outpatient Practice. *Systemnye gipertenzii*. 2014;11(2):13-6 (In Russ.)].
- Кретов ЕИ, Таркова АР, Анисимова ВД и др. Проблема приверженности к терапии в кардиологии. *Кардиология*. 2018;58(9):89-95. [Kretov EI, Tarkova AR, Anisimova VD, et al. The Problem of Adherence to Therapy in Cardiology. *Kardiologiya*. 2018;58(9):89-95 (In Russ.)].
- Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1028-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706820
- Liu PH, Hu FC, Wang JD. Differential risks of stroke in pharmacotherapy on uncomplicated hypertensive patients? *J Hypertens*. 2009 Jan;27(1):174-80.
- Rohde D, Merriman NA, Doyle F, et al. Does cognitive impairment impact adherence? A systematic review and meta-analysis of the association between cognitive impairment and medication non-adherence in stroke. *PLoS One*. 2017 Dec 8;12(12):e0189339. doi: 10.1371/journal.pone.0189339
- Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Sep 2;11(9):e044987. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044987
- Brainin M, Teuschl Y, Martins S. Polypill: Benefits Seen for Stroke and Other Outcomes. *Stroke*. 2022 Aug;53(8):2695-701. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.037313. Epub 2022 Jun 21.
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (In Russ.)].
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10, дополненный. Москва; 2021. doi: 10.14341/DM12802 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU, editors. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom* [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Issue 10, supplemented. Moscow; 2021. doi: 10.14341/DM12802 (In Russ.)].
- Николаев НА, Скирденко ЮП. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74-8. [Nikolayev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):74-8 (In Russ.)].
- Нелидова АВ, Усачева ЕВ, Замахина ОВ, Супрун ЕВ. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом в отдаленном периоде сосудистого события. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(4). Доступно по ссылке: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20994> [Nelikidova AV, Usacheva EV, Zamahina OV, Suprun EV. Factors affecting adherence to treatment in patients with coronary atherosclerosis in the late period of a vascular event. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(4). Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20994> (In Russ.)].
- Petrovitch H, White LR, Ross GW, et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study. *Neurology*. 2001 Jul 24;57(2):226-34. doi: 10.1212/wnl.57.2.226
- Jakobsson E, Gaston-Johansson F, Ohlén J, Bergh I. Clinical problems at the end of life in a Swedish population, including the role of advancing age and physical and cognitive function. *Scand J Public Health*. 2008 Mar;36(2):177-82. doi: 10.1177/1403494807085375

20. Salat DH, Williams VJ, Leritz EC, et al. Inter-individual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older adults. *Neuroimage*. 2012;59(1):181-92. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010. 11.018
21. Корнилова АА. Аспиринорезистентность при цереброваскулярных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2022. 143 с. [Kornilova AA. *Aspirinorezistentnost' pri cerebrovaskulyarnyh zabolevaniyah: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Aspirin resistance in cerebrovascular diseases: Abstract of the thesis. dis. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2022. 143 p. (In Russ.)].
22. Burgess E, Hassmen P, Pumpa KL. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. *Clin Obes*. 2017 Jun;7(3):123-35. doi: 10.1111/cob.12183. Epub 2017 Mar 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.08.2022/26.11.2022/28.11.2022

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.

Танашян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>
Антонова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>
Лагода О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>
Корнилова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7688-3669>
Щукина Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4076-6935>

«Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: КОГНИТИВНЫЕ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Головачева В.А.¹, Головачева А.А.¹, Фатеева Т.Г.¹, Володарская Е.А.²

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

²ФГБУН «Институт истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова» РАН, Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 14

У пациентов с хронической мигренью (ХМ) внутренняя картина болезни включает три основных аспекта: когнитивный (мысли, убеждения, установки о боли), эмоциональный (настроение) и поведенческий (стратегии преодоления боли). Внутренняя картина влияет на течение ХМ, прогноз и личность пациента, поэтому ее оценка, понимание и коррекция лежат в основе мультидисциплинарного подхода к лечению.

Цель исследования — оценить когнитивные, эмоциональные и поведенческие характеристики пациентов с ХМ.

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин; средний возраст — 33,1±7,1 года). Со всеми пациентами проводились беседа и тестирование, направленные на оценку их клинических, когнитивных, эмоциональных и поведенческих характеристик.

Результаты. Выявлены высокие уровни таких показателей, как катастрофизация симптомов (84%), автономные ощущения (89%), непереносимость телесных ощущений (71%), переоценка выраженности симптомов (91%), телесная слабость (68%). У всех пациентов отмечены неправильные представления о причинах головной боли, у большинства (80%; n=160) — ошибочные негативные представления о прогнозе. Почти у всех пациентов была высокая ситуативная (95%; n=190) и личностная (90%; n=180) тревожность, симптомы депрессии разной степени выраженности (95%; n=190). Преобладали неадаптивные стратегии совладания с болью: копинг-стиль, направленный на избегание (87%; n=174); эмоционально-ориентированный копинг (76%; n=152). На выборке из 20 пациентов выявлены значимые (p<0,05) связи катастрофизации симптомов, автономных ощущений, переоценки выраженности симптомов, тревоги и депрессии со стратегиями совладания.

Заключение. У большинства пациентов с ХМ внутренняя картина болезни включает негативные и ошибочные представления о головной боли, клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии, неадаптивные стратегии совладания. Между когнитивными, эмоциональными и поведенческими характеристиками выявлены значимые связи, что подчеркивает обоснованность и перспективность использования когнитивно-поведенческой модели боли при лечении ХМ.

Ключевые слова: хроническая мигрень; внутренняя картина болезни; убеждения; установки; катастрофизация; тревога; депрессия; стратегии совладания; копинг-стратегии; когнитивно-поведенческая модель.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoho.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35

Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects

Golovacheva V.A.¹, Golovacheva A.A.¹, Fateeva T.G.¹, Volodarskaya E.A.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;

²S.I. Vavilov Institute for the History of Science and Technology, Russian Academy of Science, Moscow

¹8, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²14, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

In patients with chronic migraine (CM), the illness perception includes three main aspects: cognitive (thoughts, beliefs, attitude towards pain), emotional (mood) and behavioral (pain coping strategies). The patient's perception affects the course of CM, the prognosis and personality of the patient, so its assessment, understanding and correction underlie a multidisciplinary approach to treatment.

Objective: *to evaluate the cognitive, emotional and behavioral characteristics of patients with CM.*

Material and methods. *The study included 200 patients with CM (63 men and 137 women), mean age 33.1±7.1 years. All patients were interviewed and tested to assess their clinical, cognitive, emotional and behavioral characteristics.*

Results. *High levels of indicators such as catastrophizing of symptoms (84%), autonomic sensations (89%), intolerance to bodily sensations (71%), overestimation of the severity of symptoms (91%), and bodily weakness (68%) were revealed. All patients had misconceptions about the*

causes of headache, the majority (80%, n=160) had misconceived negative ideas about the prognosis. Almost all patients had high situational (95%, n=190) and personal (90%, n=180) anxiety, depressive symptoms of varying severity (95%, n=190). Non-adaptive pain coping strategies prevailed: avoidance coping style (87%, n=174); emotion-oriented coping (76%, n=152). In a group of 20 patients significant ($p<0.05$) associations were found between catastrophizing of symptoms, autonomic sensations, overestimating the severity of symptoms, anxiety and depression, and coping strategies.

Conclusion. In most patients with CM, the illness perception includes negative and misconceived ideas about headache, clinically expressed symptoms of anxiety and depression, and maladaptive coping strategies. Significant relationships were found between cognitive, emotional, and behavioral characteristics, which emphasizes the validity and positive perspective of using the cognitive-behavioral model of pain in CM treatment.

Keywords: chronic migraine; illness perception; beliefs; installations; catastrophizing of symptoms; anxiety; depression; coping strategies; coping strategies; cognitive-behavioral model.

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

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35

Хроническая мигрень (ХМ) распространена в мире, в России и является самой частой причиной хронической ежедневной головной боли. В большинстве случаев назначение только стандартной лекарственной терапии не приносит пациентам с ХМ улучшения состояния [1, 2]. Психологические проблемы, психические расстройства признаются значимыми факторами для хронизации мигрени и поддержания ее хронического течения [3]. Поэтому особое внимание уделяется междисциплинарному подходу к лечению, включающему психологические методы [2]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – самый изученный и применяемый психологический метод в медицине хронической боли [4]. Для создания эффективных междисциплинарных программ при ХМ необходимо изучить не только «внешнюю картину болезни» (клинические характеристики мигрени), но и «внутреннюю картину болезни». В отечественную науку термин «внутренняя картина болезни» ввел профессор, врач-терапевт Роман Альбертович Лурья. Внутренняя картина болезни – это совокупность ощущений, представлений, эмоций, психологических переживаний и поведения пациента в связи с развитием заболевания [5]. В соответствии с современной терминологией и когнитивно-поведенческой моделью боли, внутренняя картина болезни включает когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты [4].

В связи с распространенностью ХМ среди населения и актуальностью изучения внутренней картины болезни было проведено настоящее исследование.

Цель исследования – оценить когнитивные, эмоциональные и поведенческие характеристики пациентов с ХМ.

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. В исследование включались пациенты, которые соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 65 лет включительно; 3) мужской или женский пол; 4) диагноз ХМ в сочетании с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) или без ЛИГБ; 5) пациент находится на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1) беременность или кормление грудью; 2) наличие соматического, неврологического или эндокринного заболевания, которое превосходит ХМ по своей выраженности; 3) наличие тяжелого инфекционного заболевания; 4) наличие тяжелого психического заболевания, требующего госпитализации или наблюдения в психоневрологическом диспансере.

Все пациенты были консультированы неврологом, клиническим психологом. Диагноз ХМ и ЛИГБ устанавливался на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) и исключения вторичной головной боли [2, 6]. Со всеми пациентами проводились беседа и тестирование.

В ходе беседы выяснялись социально-демографические и клиничко-психологические характеристики пациентов с ХМ. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [7]. Когнитивные характеристики оценивались с помощью методики «Опросник убеждений в отношении тела и здоровья» [8], в ходе беседы выяснялись представления пациентов о причинах и прогнозе головной боли. Эмоциональные характеристики определялись по Шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина [9] и Шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований [10]. Поведенческие характеристики оценивались по методикам «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» [11], «Шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность» [12], в ходе беседы с пациентом оценивались количество принимаемых обезболивающих препаратов и предпочитаемые способы преодоления головной боли.

В исследование было включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин; средний возраст – $33,1 \pm 7,1$ года). Социально-демографические характеристики пациентов с ХМ представлены в табл. 1. Преобладающее большинство пациентов (91,5%; n=183) не были одиноки и состояли в отношениях. У большинства пациентов (76,5%; n=153) материальное положение было не ниже среднего, и большинство пациентов (81%; n=162) имели высшее образование. Большинство пациентов (72%; n=144) продолжали работать или учиться с полной или неполной занятостью.

Средняя продолжительность мигрени (от дебюта до момента включения пациентов в исследование) составила

205,1±82,3 мес, средняя продолжительность ХМ (от дебюта по анамнезу до момента включения пациентов в исследование) – 18,9±7,3 мес, среднее количество дней с мигренью за месяц – 11,2±2,3. Среднее количество дней с головной болью за месяц было равно 28,4±2,1, средняя интенсивность головной боли по ЧРШ составила 9,1±0,6. Сочетанная ЛИГБ была диагностирована у 156 (78%) пациентов. Триптанами злоупотребляли 68 (34%) пациентов, безрецептурными комбинированными анальгетиками – 86 (43%), комбинацией из препаратов различных групп – 46 (23%).

С помощью регрессионного анализа на выборке из 20 пациентов с ХМ изучались связи между когнитивными характеристиками (убеждениями), эмоциональными характеристиками (ситуативной тревожностью, личностной тревожностью, депрессией) и поведенческими характеристиками (различными стратегиями). Выборка из 20 пациентов значимо не отличалась от вышеописанных 200 пациентов по социально-демографическим и клиничко-психологическим характеристикам.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию d Холмогорова–Смирнова и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению.

Для изучения связей между индивидуально-психологическими (когнитивными, эмоциональными) и поведенческими характеристиками проводился регрессионный анализ – множественная регрессия. Теснота связи между

переменными считалась статистически значимой при R (коэффициент множественной корреляции) $\geq 0,45$ и p (уровень значимости) $< 0,05$.

Результаты. По методике «Опросник убеждений в отношении тела и здоровья» было оценено несколько убеждений, касающихся восприятия своего тела и здоровья у пациентов с ХМ. Для каждого убеждения были рассчитаны средние показатели: катастрофизация (44,1±4,0), автономные ощущения (12,8±1,2), телесная слабость (17,7±2,1), непереносимость телесных ощущений (12,5±1,8), привычки по здоровью (5,9±1,7), переоценка выраженности симптомов (31,6±2,7). У пациентов с ХМ выше условной нормы были все перечисленные показатели, значимо выше – показатели катастрофизации и переоценки выраженности симптомов ($p < 0,05$). В настоящем исследовании условно было выделено три степени выраженности убеждений, при этом «средняя степень» соответствовала условной норме для пациентов с хроническими соматическими заболеваниями.

Полученные данные демонстрируют, что у большинства пациентов с ХМ убеждения в отношении тела и здоровья носят негативный характер (рис. 1). Так, 168 (84%) пациентов имеют высокий уровень катастрофизации при интерпретации телесных симптомов, 178 (89%) – высокий уровень автономных ощущений (чрезмерного внимания к ощущениям в теле), 136 (68%) пациентов – высокий уровень телесной слабости. Высокий уровень непереносимости телесных ощущений также выявлен у большинства (71%; $n=142$) пациентов. Практически все пациенты сообщили, что стараются вести здоровый образ жизни и выработать здоровые привычки. Так, 144 пациента (72%) имеют средний (в рамках условной нормы) уровень привычек, связанных со здоровьем, а 44 пациента (22%) – высокий уровень

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов с ХМ
Table 1. Socio-demographic characteristics of patients with CM

| Параметры | Число пациентов, n (%) |
|--|------------------------|
| Пол: | |
| мужской | 63 (31,5) |
| женский | 137 (68,5) |
| Семейное положение: | |
| холост и нет постоянного партнера | 8 (4) |
| холост и есть постоянный партнер в браке | 68 (34) |
| разведен и есть постоянный партнер | 43 (21,5) |
| разведен и нет постоянного партнера | 9 (4,5) |
| Материальное положение: | |
| низкий экономический статус | 47 (23,5) |
| экономический статус не ниже среднего | 153 (76,5) |
| Уровень образования: | |
| среднее общее (школа) | 7 (3,5) |
| среднее специальное | 31 (15,5) |
| высшее | 162 (81) |
| Социальный статус: | |
| работает или учится, полная занятость | 82 (41) |
| работает или учится, неполная занятость | 62 (31) |
| не работает и не учится | 56 (28) |

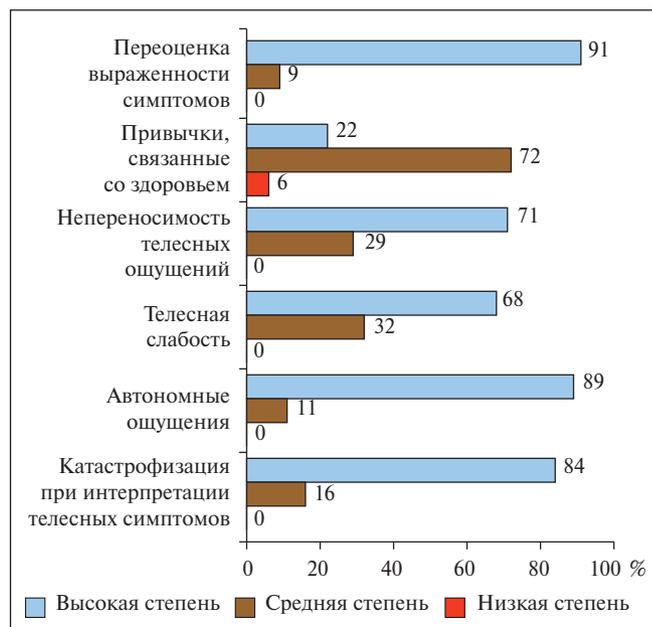


Рис. 1. Убеждения пациентов с ХМ в отношении их тела и здоровья по методике «Опросник убеждений в отношении тела и здоровья», %
Fig. 1. Beliefs of CM patients about their body and health using the “Body and Health Beliefs Questionnaire”, %

привычек, связанных со здоровьем. Однако в ходе беседы выяснилось, что реально все пациенты не ведут здоровый образ жизни по питанию, сну и активности, так как им трудно дисциплинировать себя и у них есть неправильные представления о здоровом образе жизни. Почти у всех пациентов (91%; n=182) выявлен высокий уровень переоценки выраженности симптомов.

У всех пациентов с ХМ были неправильные представления о причинах головной боли (рис. 2). Так, 70 (35%) пациенты ошибочно полагали, что причина их головной боли — «недостаточность кровоснабжения головного мозга», а 60 (30%) пациентов ошибочно расценивали «остеохондроз и межпозвоночные грыжи на шейном уровне позвоночника» как причину головной боли. К неправильным представлениям о причинах головной боли также относились повышенное внутричерепное давление — у 40 (20%) пациентов, а также последствия сотрясения головного мозга — у 30 (15%) пациентов.

У большинства (80%; n=160) пациентов с ХМ были негативные представления о прогнозе заболевания (рис. 3): «ежедневная головная боль на всю оставшуюся жизнь» (81%; n=162), «пожизненный прием лекарств против голов-

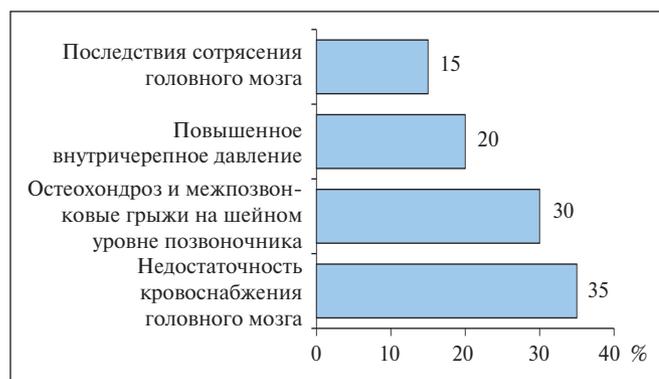


Рис. 2. Ошибочные представления о причинах головной боли у пациентов с ХМ, %
Fig. 2. Misconceptions about the causes of headache in patients with CM, %

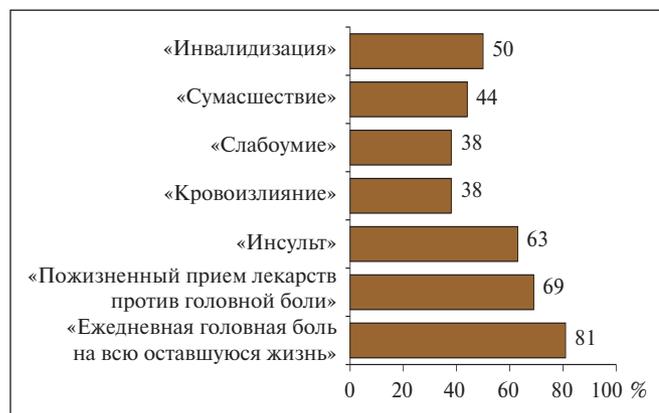


Рис. 3. Негативные представления о прогнозе головной боли у пациентов с ХМ, %
Fig. 3. Negative ideas about the prognosis of headache in patients with CM, %

ной боли» (69%; n=138), «инсульт» (63%; n=126), «кровоизлияние» (38%; n=76), «слабоумие» (38%; n=76), «сумасшествие» (44%; n=88), «инвалидизация» (50%; n=100).

Результаты исследования по Шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина, были следующие: почти у всех пациентов была высокая ситуативная тревожность (95%; n=190) и высокая личностная тревожность (90%; n=180), лишь у 5% (n=10) была умеренная ситуативная тревожность и лишь у 10% (n=20) — умеренная личностная тревожность, а низкой ситуативной или личностной тревожности ни у кого из пациентов не было выявлено. В соответствии с данными Шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований почти у половины — у 90 (45%) — определялась легкая депрессия, у 60 (30%) — умеренная депрессия, у 40 (20%) — тяжелая депрессия, и только у 10 (5%) депрессия отсутствовала (рис. 4).

С помощью методики «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» проводилась оценка стратегий, которые пациенты используют для совладания со стрессовой ситуацией (в частности, с неврологическим заболеванием — ХМ). У большинства пациентов определялся низкий уровень проблемно-ориентированного копинга (72%; n=144), высокий уровень эмоционально-ориентированного копинга (76%; n=152), высокий уровень копинга, ориентированного на избегание (87%; n=174), высокий уровень отвлечения (54%; n=108; табл. 2).

По данным Шкалы оценки влияния мигрени на повседневную активность, у всех пациентов наблюдалась IV (тяжелая) степень влияния мигрени на повседневную активность. При этом 96 (48%) пациентов испытывали сильное, а 104 (52%) — очень сильное снижение повседневной активности из-за мигрени.

Среди предпочитаемых способов для лечения головной боли преобладали пассивные методы, в которых актив-

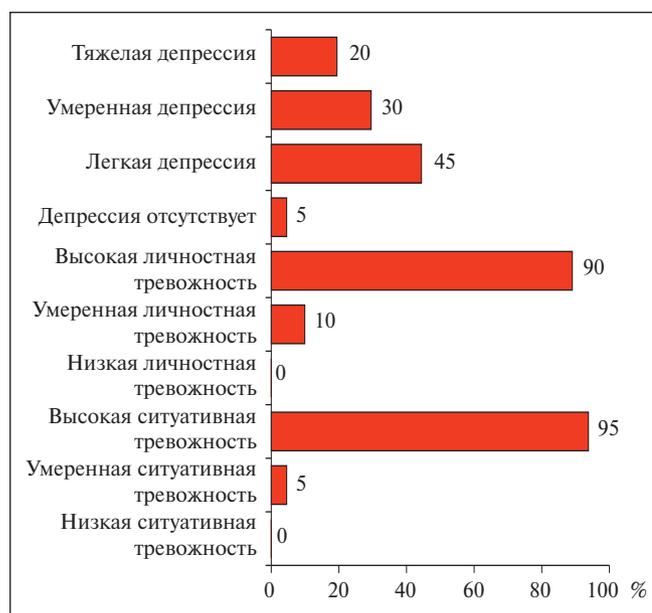


Рис. 4. Оценка эмоционального состояния у пациентов с ХМ, %
Fig. 4. Evaluation of the emotional state of patients with CM, %

ность и ответственность самих пациентов была минимальна: прием лекарственных препаратов (у всех пациентов), массаж и мануальная терапия (67%; n=134), иглорефлексо-терапия и физиотерапия (58%; n=116), избыточное время пребывания в постели (76%; n=152). Активные методы лечения головной боли предпочитало меньшинство пациентов: 38 (19%) пациентов ранее посещали сеансы психотерапии. Никто из пациентов не занимался кинезиотерапией, релаксацией или медитацией.

В табл. 3 представлены статистически значимые связи по данным регрессионного анализа 20 пациентов. Чем выше уровень ситуативной тревожности, личностной тревожности, депрессии, катастрофизации при интерпретации телесных симптомов, автономные ощущения (чрезмерное внимание к ощущениям в теле) или переоценка выраженности симптомов, тем в большей степени пациент использует эмоционально-ориентированный копинг (R=0,67, p=0,0006; R=0,64, p=0,0003; R=0,57, p=0,007; R=0,67, p=0,004; R=0,72, p=0,0004; R=0,65, p=0,002 соответственно). Чем выше уровень личностной тревожности, ситуативной тревожности или катастрофизации при интерпретации телесных симптомов, тем в большей степени пациент применяет копинг, ориентированный на избегание (R=0,88, p=0,0001; R=0,77, p=0,001; R=0,56, p=0,02 соответственно). Чем выше уровень депрессии, тем в меньшей степени пациент использует проблемно-ориентированный копинг (R=0,69, p=0,007).

Таблица 2. Стратегии, которые пациенты с ХМ используют для совладания со стрессовой ситуацией (в частности, с неврологическим заболеванием)

Table 2. Strategies that patients with CM use to cope with a stressful situation (in particular, with a neurological disease)

| Параметры и их уровень | Число пациентов, n (%) |
|---|------------------------|
| Проблемно-ориентированный копинг: | |
| низкий | 144 (72) |
| средний | 40 (20) |
| высокий | 16 (8) |
| Эмоционально-ориентированный копинг: | |
| низкий | 0 |
| средний | 48 (24) |
| высокий | 152 (76) |
| Копинг, ориентированный на избегание: | |
| низкий | 0 |
| средний | 26 (13) |
| высокий | 174 (87) |
| Отвлечение (как копинг-стиль): | |
| низкий | 29 (14,5) |
| средний | 63 (31,5) |
| высокий | 108 (54) |
| Социальное отвлечение (как копинг-стиль): | |
| низкий | 31 (15,5) |
| средний | 76 (38) |
| высокий | 93 (46,5) |

Обсуждение. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, являются типичными для ХМ: практически ежедневные головные боли умеренной или высокой интенсивности у пациентов молодого трудоспособного возраста, при этом большинство из них злоупотребляли обезболивающими препаратами и имели второй диагноз – ЛИГБ. Перечисленные параметры составляют внешнюю картину болезни и согласуются с характеристиками выборок пациентов с ХМ из других, ранее опубликованных российских и зарубежных исследований [13–15]. Данное положение позволяет сказать, что представленная в исследовании внутренняя картина болезни описана на типичных пациентах с ХМ.

В настоящем исследовании все пациенты имели неправильные представления о головной боли. Все пациенты ошибочно считали, что головная боль связана с органической патологией головного мозга, сосудов головы и шеи или с патологией шейного отдела позвоночника. Большинство пациентов полагали, что у головной боли неблагоприятный прогноз. В мышлении пациентов преобладали такие негативные установки, как катастрофизация при интерпретации телесных симптомов, переоценка выраженности симптомов, непереносимость телесных ощущений, автономные ощущения (чрезмерное внимание к ощущениям в теле). Негативные ошибочные мысли и иррациональные установки в отношении заболевания составляли когнитивные компоненты внутренней картины болезни у пациентов с ХМ.

Таблица 3. Связь между индивидуально-психологическими характеристиками и стратегиями совладания у пациентов с ХМ

Table 3. Relationship between individual psychological characteristics and coping strategies in patients with CM

| Стратегии совладания | Тип связи | R; p | ЭХ |
|--------------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| Конфронтативный копинг | + | 0,66; 0,002 | СТ |
| | + | 0,67; 0,01 | ЛТ |
| Проблемно-ориентированный копинг | – | 0,69; 0,007 | Депрессия |
| | | | |
| Эмоционально-ориентированный копинг | + | 0,67; 0,0006 | СТ |
| | + | 0,64; 0,0003 | ЛТ |
| | + | 0,57; 0,007 | Депрессия |
| | + | 0,67; 0,004 | КИТ |
| | + | 0,72; 0,0004 | АО |
| Копинг, ориентированный на избегание | + | 0,65; 0,002 | ПВС |
| | + | 0,77; 0,001 | СТ |
| | + | 0,88; 0,0001 | ЛТ |
| Социальное отвлечение | + | 0,56; 0,02 | КИТ |
| | – | 0,50; 0,03 | Депрессия |

Примечания. R – коэффициент множественной корреляции в регрессионном анализе данных (при R≥0,45 корреляция значимая); p – критерий значимости (при p<0,05 связь значима); ЭХ – эмоциональные характеристики; «+» – связь между переменными положительная; «–» – связь между переменными отрицательная; СТ – ситуативная тревожность; ЛТ – личностная тревожность; АО – автономные ощущения; КИТ – катастрофизация при интерпретации телесных симптомов; ПВС – переоценка выраженности симптомов.

Выявленные негативные мысли и иррациональные установки у пациентов с ХМ неслучайны и имеют свою историю развития. На формирование мыслей и установок пациентов в отношении боли влияют различные факторы: уровень образования пациента, предшествующий опыт преодоления заболеваний, ятрогенные причины, отношение к здоровью и к заболеваниям в семье пациента, социокультурные и религиозные аспекты, психологические особенности личности пациента, психические нарушения [5, 13, 16]. В отечественной практике распространены ятрогенные факторы — ошибочная диагностика и неправильное, неэффективное лечение, которое приводит к формированию у пациентов негативного опыта преодоления болезни и укрепляет представление о головной боли как о тяжелом заболевании с неблагоприятным прогнозом [13, 15, 17, 18].

Индивидуально-психологические особенности пациентов с мигренью влияют на восприятие информации о болезни, а следовательно, и на формирование мыслей и установок в отношении головной боли и жизни с ней. К психологическим особенностям личности пациентов с мигренью относят перфекционизм, завышенные требования к себе и к окружающим, нейротизм (эмоциональную неустойчивость), ипохондричность, высокую личностную тревожность, склонность к чрезмерным эмоциональным реакциям. Авторы предшествующих исследований обнаружили, что перечисленные психологические характеристики значительно чаще встречаются среди пациентов с мигренью, чем в общей популяции [19]. Также было показано, что люди с мигренью сильнее реагируют на стресс, тяжелее переживают негативные жизненные события, чем люди без мигрени [20]. Некоторые перечисленные индивидуально-психологические особенности пациентов с мигренью были отражены и в настоящем исследовании: практически у всех пациентов определялись высокие уровни личностной и ситуативной тревожности, симптомы депрессии различной степени выраженности.

И настоящее, и предшествующие исследования показывают, что у большинства пациентов с хронической болью, в частности с хронической первичной головной болью, преобладают негативные, нереалистичные, ошибочные представления о причинах, методах лечения и прогнозе боли. Так, в исследовании Ю.М. Мигуновой практически все 112 включенных пациентов с хронической первичной головной болью или хронической скелетно-мышечной болью в спине ошибочно считали, что имеют тяжелое органическое заболевание, боль будет прогрессировать и приведет к инвалидности, тяжелым физическим мучениям или смерти [21]. В ранее проведенном нами исследовании было отмечено, что из 90 пациентов с хронической ежедневной головной болью 90% имели ошибочные негативные представления о причинах и прогнозе головной боли [13]. Практически у всех пациентов была ярко выражена такая иррациональная установка, как катастрофизация. В настоящем исследовании получены сходные результаты.

Известно, что неправильные представления и катастрофизация боли — это факторы, которые способствуют хронизации боли и поддерживают ее хроническое течение [13, 14]. Именно поэтому информирование пациентов об их хронической боли — это первый и важный этап в лечении данной категории пациентов [22]. Информирование о головной боли проводится на понятном пациенту языке, в на-

учно-популярном стиле, в формате школ для пациентов, групповых или индивидуальных образовательных бесед. К сожалению, в большинстве случаев информирование о заболевании оказывается недостаточным для того, чтобы пациенты с хронической болью изменили свои представления и установки, касающиеся заболевания [13, 22]. В связи с этим в междисциплинарных центрах и клиниках боли пациентам с хронической болью рекомендуется пройти курс КПТ — психотерапии, направленной на изменение ошибочных негативных представлений о боли и дисфункционального поведения на альтернативные, научно обоснованные и более реалистичные представления о боли и функциональное поведение [22].

Эмоциональное состояние пациентов с ХМ составляет эмоциональный аспект «внутренней картины болезни». В настоящем исследовании у большинства пациентов с ХМ были обнаружены симптомы депрессии и высокие уровни личностной и ситуативной тревожности. Данные результаты согласуются с результатами предшествующих исследований. Так, авторы крупного метаанализа показали, что при мигрени повышенный уровень тревожности встречается в 3 раза чаще [3]. Распространенность депрессии среди пациентов с мигренью в 3,5 раза выше, чем в общей популяции [23]. Важно отметить, что в нашем исследовании у 50% пациентов симптомы депрессии были умеренные или тяжелые, что говорит о необходимости консультации психиатра для исключения или подтверждения диагноза депрессии. Взаимосвязь негативного эмоционального состояния и мигрени интересна и неоднозначна. Выяснено, что тревога и депрессия — это факторы, которые способствуют хронизации состояния и поддерживают хроническое течение мигрени. Депрессия или тревожные расстройства могут способствовать не только хронизации, но и дебюту мигрени [24]. Все вышеперечисленные взаимосвязи между мигренью, депрессией и тревогой подтверждают необходимость оценки эмоционального состояния у всех пациентов с ХМ.

Поведение пациентов, страдающих ХМ, — еще один важный компонент «внутренней картины болезни», который изучался в настоящем исследовании с помощью беседы и специальных опросников. ХМ оказывала тяжелое влияние на качество жизни, все пациенты значительно снижали повседневную активность из-за болезни. При этом среди пациентов, включенных в исследование, только 28% вообще не работали и не учились и лишь 8,5% не состояли в отношениях. Это подчеркивает профессиональную и социальную активность, которую пациенты стараются поддерживать. Активная жизненная позиция рассматривается как одна из психологических особенностей личностей с мигренью. Есть публикации, в которых обсуждается взаимосвязь мигрени, талантливости и известности, так как многие известные деятели в области политики, науки и культуры страдали мигренями [19].

В представленном исследовании изучались стратегии совладания у пациентов с ХМ. Копинг-стратегии, или стратегии совладания, — это формы поведения, действия, с помощью которых человек стремится справиться с трудной жизненной (стрессовой) ситуацией, в частности с болезнью [16]. Различают адаптивные и неадаптивные стратегии совладания со стрессовой ситуацией (с болезнью). Адаптивные стратегии совладания помогают сохранить психологическое благополучие и поддерживать нормальный уро-

вень функционирования в повседневной жизни. Неадаптивные стратегии совладания приносят лишь временное облегчение, вообще не приносят облегчения или ухудшают состояние. У большинства пациентов, включенных в исследование, преобладали неадаптивные стратегии – копинг, ориентированный на избегание, и эмоционально-ориентированный копинг. При этом у большинства пациентов был низкий уровень такой адаптивной стратегии, как проблемно-ориентированный копинг. Преобладание неадаптивных стратегий над адаптивными у пациентов с различными формами хронической боли было продемонстрировано и в ранее опубликованных исследованиях [13, 19, 21]. Многие терапевтические протоколы направлены на поведенческую активизацию и изменение образа жизни у пациентов с хронической болью, что перспективно и для пациентов с ХМ.

Также в представленном исследовании было выяснено, что большинство пациентов использовали пассивные методы лечения головной боли. Авторы предшествующих исследований показали, что при хронической дисфункциональной боли у пациентов, предпочитающих пассивные методы лечения, прогноз по выздоровлению хуже, чем у пациентов, предпочитающих активные методы [25]. В соответствии с когнитивно-поведенческой моделью, когниции (мысли и убеждения) и эмоции (тревога, депрессия) влияют на поведение пациентов с хронической болью. Данное положение продемонстрировано в настоящем исследовании: установлены значимые связи между катастрофизацией, автономными ощущениями, переоценкой выраженности симптомов, тревогой, депрессией и различными стратегия-

ми совладания. Представленные связи могут быть изучены в дальнейших исследованиях и учтены при составлении междисциплинарного плана лечения пациентов с ХМ.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует типичную для отечественной практики «внутреннюю картину болезни» у пациентов с ХМ. Для данной категории пациентов характерны негативные и ошибочные представления о причинах и прогнозе головной боли. У большинства пациентов ярко выражены такие когнитивные убеждения и установки, как катастрофизация при интерпретации телесных симптомов, переоценка выраженности симптомов, непереносимость телесных ощущений, автономные ощущения (чрезмерное внимание к ощущениям в теле), телесная слабость. Характерно наличие высокого уровня ситуативной и личностной тревожности, симптомов депрессии различной степени выраженности. Для преодоления стрессовых ситуаций, в частности мигрени, пациенты активно используют неадаптивные стратегии совладания – копинг, ориентированный на избегание, эмоционально-ориентированный копинг. Для пациентов с ХМ характерна недостаточность такой адаптивной стратегии, как проблемно-ориентированный копинг. Выявлены значимые связи катастрофизации в интерпретации телесных симптомов, чрезмерного внимания к ощущениям в теле (автономным ощущениям), переоценки выраженности симптомов, тревоги и депрессии со стратегиями совладающего поведения у пациентов с мигренью. Данные связи имеют терапевтическое значение, могут быть изучены в дальнейших более крупных исследованиях и могут учитываться при разработке междисциплинарного плана лечения ХМ, включающего КПТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
2. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
3. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020 Mar 2;21(1):23. doi: 10.1186/s10194-020-1084-y
4. Knoerl R, Lavoie Smith EM, Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res*. 2016 May;38(5):596-628. doi: 10.1177/0193945915615869. Epub 2015 Nov 24.
5. Лурия РА. Внутренняя картина болезни и иатрогенные заболевания. 4-е изд. Москва: Медицина; 1977. 96 с. [Luria RA. *Vnutrennyaya kartina bolezni i iatrogennyye zabolovaniya* [Internal picture of the disease and iatrogenic diseases]. 4th ed. Moscow: Medicine; 1977. 96 p. (In Russ.)].
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
7. Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al; CATWAD Consortium Group. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021 Oct 26;38(2):132-48. doi: 10.1097/AJP.0000000000000999
8. Рассказова ЕИ, Тхостов АШ, Гульдэн ВВ. Способы заботы о здоровье и соматические жалобы в норме: роль представлений и роль действий. *Психологические исследования*. 2016;9(50):4-8. doi: 10.54359/ps.v9i50.419 [Rasskazova EI, Tkhostov ASH, Gul'dan VV. Ways to care for the health and physical symptoms: the role of beliefs and actions. *Psikhologicheskkiye issledovaniya*. 2016;9(50):4-8. doi: 10.54359/ps.v9i50.419 (In Russ.)].
9. Bados A, Gomez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess*. 2010 Nov;92(6):560-7. doi: 10.1080/00223891.2010.513295
10. Henry SK, Grant MM, Cropsey KL. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018 Jul;234:270-5. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.071. Epub 2018 Mar 6.
11. Van Horn JE, Wilpert J. Full and Short Versions of the Coping Inventory for Stressful Situations and Social Problem-Solving Inventory-Revised: Examining Their Factor Structure in a Dutch Outpatient Sex Offender Sample. *Psychol Rep*. 2017 Aug;120(4):739-59. doi: 10.1177/0033294117702362. Epub 2017 Apr 10.
12. 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

13. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 (In Russ.)].
14. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):86-92. doi: 10.1007/s11916-011-0233-z
15. Амелин АВ, Богданова ЮН, Корешкина МИ и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(1):86-8. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> [Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkina MI, et al. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(4):86-88. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> (In Russ.)].
16. Lundqvist LO, Ahlström G. Psychometric evaluation of the Ways of Coping Questionnaire as applied to clinical and nonclinical groups. *J Psychosom Res*. 2006 May;60(5):485-93. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.08.019
17. Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 (In Russ.)].
18. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21. Доступно по ссылке: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012;6(2):16-21. Available from: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU (In Russ.)].
19. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 2022 Feb23;12:800605. doi: 10.3389/fneur.2021.800605
20. Hedborg K, Anderberg UM, Muhr C. Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Ups J Med Sci*. 2011 Aug;116(3):187-99. doi: 10.3109/03009734.2011.573883. Epub 2011 Jun 14.
21. Мигунова ЮМ. Внутренняя картина болезни при хронических головных болях разного генеза: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. Москва; 2019. 35 с. [Migunova YuM. *Vnutrennyaya kartina bolezni pri khronicheskikh golovnykh bolyakh raznogo geneza: Avtoref. dis. ... kand. psikhol. nauk* [Internal picture of the disease in chronic headaches of various origins: Abstract of the thesis. dis. ... cand. psychol. sci.]. Moscow; 2019. 35 p. (In Russ.)].
22. Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, et al. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache*. 2017 Oct;57(9):1482-91. doi: 10.1111/head.13118. Epub 2017 Jul 25.
23. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):308-13. doi: 10.1212/wnl.54.2.308
24. Peres MFP, Mercante JPP, Toba PR, et al. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):37. doi: 10.1186/s10194-017-0742-1. Epub 2017 Mar 21.
25. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.10.2022/17.12.2022/20.12.2022

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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Фатеева Т.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5502-9757>

Володарская Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-9879-0036>

Глионейрональный апоптоз и нейровоспаление при фармакорезистентной височной эпилепсии

Соколова Т.В.¹, Литовченко А.В.², Парамонова Н.М.², Касумов В.Р.³, Кравцова С.В.¹

Нездоровина В.Г.¹, Ситовская Д.А.¹, Скитева Е.Н.¹, Бажанова Е.Д.^{2,4}, Забродская Ю.М.^{1,4}

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург;

²ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

¹Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12; ²Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44;

³Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ⁴Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Изучение глионейронального апоптоза и нейровоспаления крайне важно для понимания причин развития эпилепсии. В настоящее время основное внимание уделяется нейрональному апоптозу и отдельным аспектам нейровоспаления, в то время как апоптоз глии остается малоизученным.

Цель исследования — оценить нейрональный и глиальный апоптоз в сопряжении с нейровоспалением в области эпилептического очага у пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ).

Материал и методы. Изучены биоптаты коры и белого вещества височной доли головного мозга от 30 пациентов с фокальной ФРЭ, обусловленной фокальной кортикальной дисплазией. Оценены патологические изменения и структурные признаки апоптоза, уровни апоптотических и провоспалительных факторов, таких как каспаза-3, каспаза-9, FAS, FAS-лиганд (FAS-L), фактор некроза опухоли α (ФНО α), p53, ядерный фактор κ B (NF- κ B). Использованы гистологические методы, трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и вестерн-блот (ВБ). Группу сравнения составил 21 человек без эпилепсии и поражения головного мозга.

Результаты. ИГХ выявила экспрессию активной каспазы-3 в единичных нейронах (20% случаев) и в глиоцитах коры головного мозга и белого вещества (100% случаев) у пациентов с ФРЭ. При ТЭМ ультраструктурные признаки апоптоза обнаружены во всех случаях в нейронах и олигодендроцитах. ВБ эпилептического очага показал повышенную экспрессию факторов апоптоза каспазы-9, FAS, p53 и провоспалительных факторов ФНО α , NF- κ B.

Заключение. Полученные результаты указывают на наличие сопряженных процессов апоптоза и нейровоспаления при ФРЭ. Показано активное участие апоптоза глии в эпилептогенезе. Основную часть апоптотической глии составляют олигодендроциты, что объясняет известный феномен повреждения миелина при эпилепсии. Наряду с апоптозом нейронов, олигодендроцитарный апоптоз совместно с нейровоспалением формирует самоподдерживающийся патологический очаг, что способствует прогрессированию заболевания и возникновению рецидивов.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия; апоптоз; нейроны; олигодендроциты; глиа; каспаза-3; ультраструктура; нейровоспаление.

Контакты: Татьяна Владиславовна Соколова; igh-lab@rambler.ru

Для ссылки: Соколова ТВ, Литовченко АВ, Парамонова НМ, Касумов ВР, Кравцова СВ, Нездоровина ВГ, Ситовская ДА, Скитева ЕН, Бажанова ЕД, Забродская ЮМ. Глионейрональный апоптоз и нейровоспаление при фармакорезистентной височной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):36–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-36-42

Glianeuronal apoptosis and neuroinflammation in drug resistant temporal lobe epilepsy

Sokolova T.V.¹, Litovchenko A.V.², Paramonova N.M.², Kasumov V.R.³, Kravtsova S.V.¹,

Nezdorovina V.G.¹, Sitovskaya D.A.¹, Skiteva E.N.¹, Bazhanova E.D.^{2,4}, Zabrodskaya Yu.M.^{1,4}

¹Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Centre, St. Petersburg; ²Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Science, St. Petersburg; ³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴Golikov Research Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg

¹12, Mayakovsky St., St. Petersburg 191014, Russia; ²44, Toreza Prosp., St. Petersburg 194223, Russia;

³2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia; ⁴1, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia

The study of glianeuronal apoptosis and neuroinflammation is extremely important for understanding the causes of epilepsy. Currently, the focus is on neuronal apoptosis and certain aspects of neuroinflammation, while glial apoptosis remains poorly understood.

Objective: to evaluate neuronal and glial apoptosis in conjunction with neuroinflammation in the area of the epileptic focus in patients with focal drug-resistant epilepsy (DRE).

Material and methods. Biopsy specimens of the cortex and white matter of the temporal lobe of the brain from 30 patients with focal DRE due to focal cortical dysplasia were studied. We evaluated pathological changes and structural signs of apoptosis, levels of apoptotic and pro-inflam-

matory factors such as caspase-3, caspase-9, FAS, FAS ligand (FAS-L), tumor necrosis factor α (TNF α), p53, nuclear factor κ B (NF- κ B). Histological methods, transmission electron microscopy (TEM), immunohistochemical study (IHC), and Western blot (WB) were used. The comparison group consisted of 21 people without epilepsy and brain involvement.

Results. In DRE patients IHC revealed the expression of active caspase-3 in single neurons (20% of cases) and in gliocytes of the cerebral cortex and white matter (100% of cases). TEM revealed ultrastructural signs of apoptosis in all cases in neurons and oligodendrocytes. The WB of the epileptic focus showed an increased expression of the apoptotic factors caspase-9, FAS, p53 and pro-inflammatory factors TNF α , NF- κ B.

Conclusion. The results obtained indicate the presence of associated apoptosis and neuroinflammation processes of in DRE. Glial apoptosis is actively involved in epileptogenesis. The main part of apoptotic glia is oligodendrocytes, which explains the well-known phenomenon of myelin damage in epilepsy. Along with neuronal apoptosis, oligodendrocyte apoptosis together with neuroinflammation forms a self-sustaining pathological focus, which contributes to the progression of the disease and the occurrence of relapses.

Keywords: drug resistant epilepsy; apoptosis; neurons; oligodendroglia; glia; caspase-3; ultrastructure; neuroinflammation.

Contact: Tatyana Vladislavovna Sokolova; igh-lab@rambler.ru

For reference: Sokolova TV, Litovchenko AV, Paramonova NM, Kasumov VR, Kravtsova SV, Nezdorovina VG, Sitovskaya DA, Skiteva EN, Bazhanova ED, Zabrodskaya YuM. Glioneuronal apoptosis and neuroinflammation in drug resistant temporal lobe epilepsy. *Nevrologiya, neiro-psikhiaetriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):36–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-36-42

Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) – прогрессирующее заболевание, характеризующееся спонтанно повторяющимися припадками, несмотря на проведение противоэпилептической терапии, нарастанием когнитивного дефицита и структурными перестройками лимбической системы. На сегодняшний день доступно более 30 лицензированных противоэпилептических препаратов для лечения эпилепсии [1], однако их длительный регулярный прием позволяет достичь ремиссии только у 40–60% пациентов. Высокой остается и частота побочных эффектов и осложнений противоэпилептической терапии: по данным разных авторов, она составляет 30–50% [2, 3]. Положительные результаты хирургического лечения ФРЭ отмечаются в 55–74% случаев [4]. Таким образом, крайне важны поиск новых патогенетических механизмов эпилептогенеза и внедрение в практику эффективных методов коррекции эпилепсии.

Значительную роль в прогрессировании ФРЭ играют апоптоз, оксидативный стресс, потеря тормозных или возбуждающих нейронов и воспаление [5, 6]. Многочисленные исследования подтверждают процесс гибели нейронов головного мозга при ФРЭ. Однако именно взаимодействие нейронов и глии лежит в основе многих неврологических заболеваний, что указывает на важность комплексного изучения этих клеток при ФРЭ [7]. В последние годы глиальный компонент рассматривается как перспективная новая мишень для альтернативных противосудорожных препаратов [8]. Отдельные исследователи отмечают важность изучения апоптоза глиальных клеток при ФРЭ [9, 10], однако на сегодняшний день основное внимание приковано к механизмам гибели нейронов [11, 12].

Цель работы – оценить проявления нейронального и глиального апоптоза в сочетании с нейровоспалением в зоне эпилептического очага у больных с ФРЭ.

Материал и методы. Изучены биоптаты 30 пациентов с фокальной ФРЭ (возраст – 24–55 лет), находившихся на лечении в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период 2013–2020 гг. Преобладали больные со сложными парциальными припадками со вторичной генерализацией. Биоптаты коры и белого вещества височной доли, полученные интраоперационно, послужили материалом для электронно-микроскопического, гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) исследований и вестерн-блота (ВБ). Материал группы сравнения для гистологического и ИГХ-исследования

(кора и белое вещество височной доли) был получен при вскрытии в первые 6 ч после смерти от шести больных без эпилепсии и повреждения головного мозга, умерших от соматических заболеваний без длительного терминального периода; для ВБ – от 15 больных, оперированных после черепно-мозговой травмы и не имевших эпилептического анамнеза.

Гистологическое исследование. Биоптаты височной доли фиксировали 10% параформальдегидом в 0,1 М натрий-фосфатном буфере, обезвоживали стандартным способом и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Шпильмейру и Нисслию. Срезы анализировали с помощью светового микроскопа (Zeiss Axiolab, Carl Zeiss Inc., Германия).

ИГХ. Проведены ИГХ-исследования 20 пациентам с ФРЭ для определения апоптоза по наличию или отсутствию в ткани активной каспазы-3 (caspase-3). Реакции ИГХ выполнялись на парафиновых срезах (5–7 мкм) биоптатов височной доли головного мозга по стандартному протоколу. Для выявления апоптотических клеток использовали кроличьи поликлональные антитела к активной каспазе-3 (1:100, Merckmillipore, Германия) и систему полимерной детекции EnVision (Dako, США). Оценка результатов проводилась путем подсчета в срезах окрашенных ядер (%) на 100 клеток ($\times 200$) в 10 полях зрения (световой микроскоп Zeiss Axiolab, Carl Zeiss Inc., Германия).

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ).

Биоптаты височной доли фиксировали в смеси 0,5% глутарового альдегида и 4% параформальдегида, приготовленной на 0,1 М какодилатном буфере (pH 7,2–7,4) и охлажденной до 4 °С. Ультратонкие срезы (50–60 нм) изготавливали на ультратоме (ЛКВ-III, Швеция). Изменения ультраструктуры наблюдали и регистрировали с помощью электронного просвечивающего микроскопа (FEITecna G2Spirit BioTWIN, Нидерланды), предоставленного Центром коллективного пользования Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (ЦКП ИЭФБ РАН).

ВБ. В исследование были включены парные биоптаты коры и белого вещества из эпилептического очага и перифокальной зоны височной доли от 30 пациентов с ФРЭ. Использовали антитела к ядерному фактору κ B (NF- κ B) p65, FAS-лиганду (FAS-L, или CD178; 1:500), FAS, фактору некроза опухоли α (ФНО α), NF- κ B p105 (1:1000), p53 (1:250),

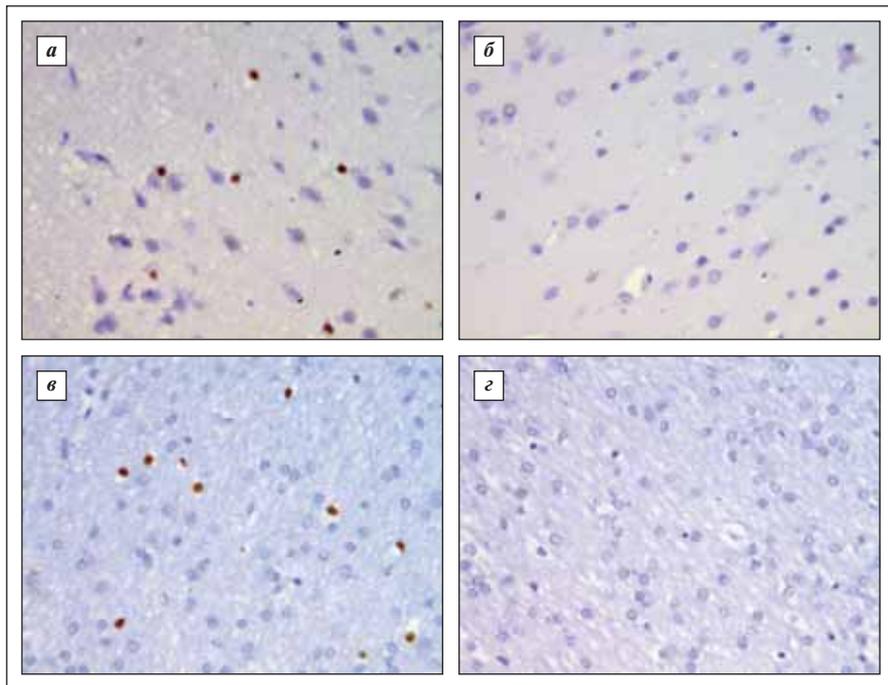


Рис. 1. ИГХ-исследование активной каспазы-3 в клетках головного мозга у пациентов с ФРЭ и в группе сравнения. Наличие активной каспазы-3 в глиальных клетках у пациентов с ФРЭ: а – в коре, в – в белом веществе (коричневое ядерное окрашивание); отсутствие активной каспазы-3 в клетках головного мозга в группе сравнения: б – в коре, г – в белом веществе. Ув. 400

Fig. 1. IHC study of active caspase 3 in brain cells in patients with DRE and in the comparison group. The presence of active caspase 3 in glial cells in patients with DRE: а – in the cortex, в – in the white matter (brown nuclear staining); absence of the active caspase-3 in brain cells in the comparison group: б – in the cortex, г – in the white matter, magnification $\times 400$

каспазе-9 (1:1000; Abcam, США), каспазе-3 (полноразмерная форма; 1:1000; Cell Signalling, США). Анализ полученных блотов проводился методом денситометрии с учетом нормализации относительно тубулина (1:1000; Cell Signalling, США) с помощью гель-документирующей системы (ChemiDoc, BioRad, США).

Таблица 1. Среднее количество каспаза-3-позитивных глиальных клеток ($M \pm m$, %) в коре и белом веществе в группе пациентов с ФРЭ и в группе сравнения (без эпилепсии)

Table 1. Mean number of caspase-3-positive glial cells ($M \pm m$, %) in the cortex and white matter in the group of patients with DRE and in the comparison group (without epilepsy)

| Группы | Кора | Белое вещество |
|------------------------------------|-------------------|-----------------|
| Группа больных с эпилепсией (n=20) | 25,05 \pm 0,70* | 5,94 \pm 0,47 |
| Группа сравнения (n=6) | 0,33 \pm 0,23* | 0 |

Примечание. n – количество случаев; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 0305-2016 от 16.05.2016) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Предоперационное обследование и хирургическое лечение пациентов осуществлялось в соответствии с Клиническими рекомендациями Ассоциации нейрохирургов России 2015 г.

Результаты. Гистологическое исследование. В ткани головного мозга в зоне эпилептического очага височной доли у всех пациентов с ФРЭ наряду с фокальным нарушением развития коры были обнаружены очаги гибели и реактивно-деструктивные изменения нейронов. При окрашивании по Нисслю наблюдалось чередование нейронов с гидропической дистрофией, хроматолизом и вакуолизацией цитоплазмы и очагов ишемизированных нейронов с гиперхроматозом и гомогенизацией вещества Ниссля. Эти изменения сопровождалась умеренным сателлитозом, нейронофагией и легким глиозом. В белом веществе потеря миелина (демиелинизация), а также повреждение миелиновых оболочек (окраска по Шпильмейру) сопровождалась клеточным глиозом.

ИГХ. У всех пациентов с ФРЭ мы увидели наличие активной формы каспазы-3 в ядрах глиальных клеток коры (рис. 1, а) и белого вещества головного мозга (рис. 1, в). В 20% случаев каспаза-3 была обнаружена в отдельных ядрах нейронов.

Кора. В коре наблюдалось диффузное распределение каспаза-3-позитивных ядер глиальных клеток, преимущественно равномерное во всех слоях, ядерное окрашивание было интенсивным. В группе сравнения в 66,7% случаев ИГХ-реакция с активной каспазой-3 была отрицательной (рис. 1, б), в 33,3% случаях выявлялись единичные окрашенные ядра глиоцитов (см. таблицу).

Белое вещество. В белом веществе каспаза-3-позитивные ядра глиальных клеток также были распределены диффузно, преимущественно равномерно, интенсивность ИГХ-реакции была несколько ниже, чем в коре. В группе сравнения наличие активной формы каспазы-3 в белом веществе не наблюдалось (рис. 1, г; см. таблицу).

ТЭМ. В коре пациентов с ФРЭ значительное количество нейронов имело морфологические признаки апоптоза на разных стадиях. Среди ранних признаков – случаи фрагментации ДНК, морфологически основанные на наличии глыбок гетерохроматина, распространенных по всей кариоплазме. На более поздних стадиях апоптоза мы наблюдали распад ядра на фоне необратимых дегенеративных изменений цитоплазмы: выраженных перинуклеарных карманов,

резко расширенных канальцев эндоплазматического ретикулаума и цистерн аппарата Гольджи, которые нередко объединялись в гигантские вакуоли. Цитоплазма многих нейронов была гипертрофирована, с уплотненным матриксом за счет обилия свободных рибосом и глиофиламентов, с резко вакуолизированными органеллами и гомогенным сгущением кариоплазмы, что характерно для некротической гибели клеток (рис. 2, б).

Большинство кортикальных олигодендроцитов и почти все олигодендроциты в белом веществе больных ФРЭ обнаруживали признаки апоптотической деструкции (рис. 2, б, в). Ядра были неправильной, угловатой формы вместо овальной, как у обычных олигодендроцитов, кариоплазма их ядер была заполнена множеством плотных гетерохроматинных глыбок разного размера. Также в эпилептическом очаге наблюдали единичные апоптотические астроциты (рис. 2, а).

Кроме того, с помощью ТЭМ было обнаружено большое разнообразие патологических признаков разрушений в структуре миелиновой оболочки аксонов (рис. 2, г).

ВВ. Эпилептический фокус. В корковых биоптатах эпилептического очага наблюдались повышенное содержание провоспалительного ФНО α , сверхэкспрессия FAS на фоне высоких уровней FAS-L. Содержание ФНО α в белом веществе височной доли также увеличилось по сравнению с показателями группы сравнения. Повышения FAS в белом веществе не обнаружено, тогда как содержание FAS-L было значимо выше, чем в группе сравнения (рис. 3).

В коре эпилептического очага и в подлежащем белом веществе содержание проапоптотического белка p53 и инициаторной каспазы-9 было выше, а полноразмерной каспазы-3 — ниже, чем в биоптатах группы сравнения (см. рис. 3).

Содержание фосфорилированной субъединицы p65 NF- κ B и фосфорилированной субъединицы p105 NF- κ B в эпилептическом очаге было повышено в коре и белом веществе относительно группы сравнения (см. рис. 3).

Перифокальная зона эпилептического очага. Содержание ФНО α в перифокальной зоне эпилептического очага как в коре, так и в белом веществе превышало показатели группы сравнения, содержание FAS повышалось только в коре. В белом веществе наблюдалась только восходящая тенденция, однако значимых различий с группой сравнения не выявлено.

В коре и в белом веществе перифокальной зоны уровни каспазы-9

и полноразмерной каспазы-3 имели ту же тенденцию, что и в эпилептическом очаге, но менее выраженную: содержание каспазы-9 увеличивалось, а полноразмерной каспазы-3 — снижалось относительно показателей группы сравнения. Уровень проапоптотического белка p53 в коре и белом веществе в перифокальной зоне также был повышен по сравнению с группой без эпилепсии.

Показатель фосфорилированной субъединицы p65 NF- κ B оставался неизменным, а фосфорилированной субъединицы p105 NF- κ B — увеличивался в коре и белом веществе относительно группы сравнения (см. рис. 3).

Обсуждение. Ранее в наших исследованиях мы продемонстрировали наличие процессов апоптоза и нейровоспаления в височной доле у пациентов со структурной ФРЭ в зоне эпилептического очага [5, 7, 13].

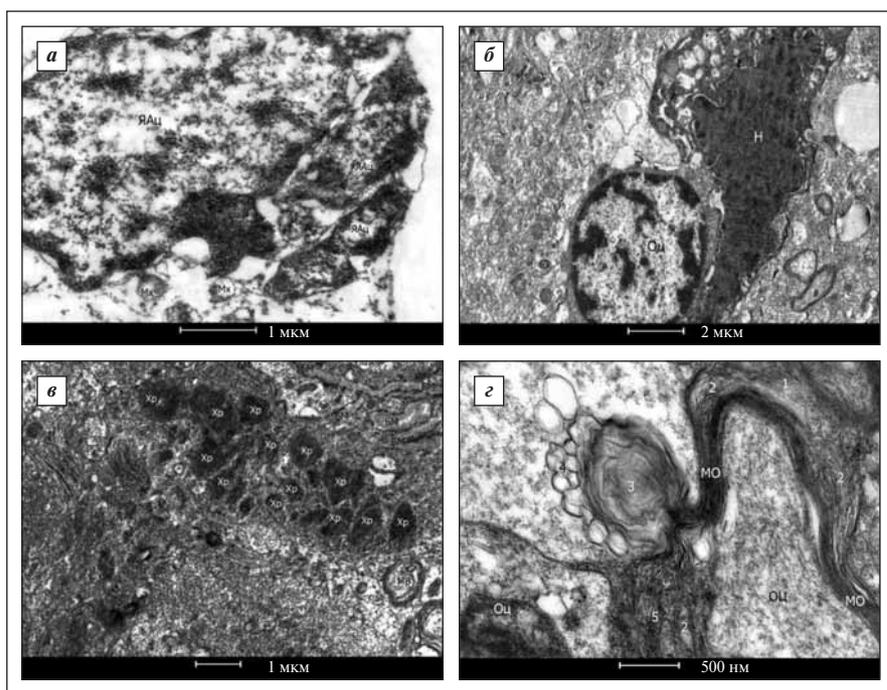


Рис. 2. Апоптоз глии и деструкция миелиновой оболочки при ФРЭ. Электронограмма (ТЭМ): а, б — апоптоз начинается с фрагментации хроматина, глыбки которого локализованы по всей кариоплазме астроцита (JAu) и олигодендроцита (Oy), контактирующего с некротизированным нейроном (H); в — глыбки хроматина (Xp) на месте разрушенного ядра (продвинутая стадия апоптоза олигодендроцита); г — деструкция миелиновой оболочки (MO) при ФРЭ: 1 — участок разрыва ламелл, 2 — расслоение MO, 3 — разволокнение, 4 — везикулярный распад миелина, 5 — фрагмент гипермиелинизации в сочетании с расслоением MO. Mx — митохондрии; OЦ — осевой цилиндр, аксон; Oy — олигодендроцит, формирующий MO; MB — миелиновое волокно; БМ — базальная мембрана. Ув.: а — 16 500; б — 6000; в — 9900; г — 26 500

Fig. 2. Glia apoptosis and myelin sheath destruction in DRE. Electronogramma (TEM): а, б — apoptosis begins with fragmentation of chromatin, clumps of which are localized throughout the karyoplasm of an astrocyte (JAu) and oligodendrocyte (Oy) which are in contact with a necrotic neuron (H); в — clumps of chromatin (Xp) at the site of the destroyed nucleus (an advanced stage of oligodendrocyte apoptosis); д — destruction of the myelin sheath (MS) in DPE: 1 — area of lamella rupture, 2 — dissection of the MS, 3 — defibrillation, 4 — vesicular breakdown of myelin, 5 — fragment of hypermyelination in combination with dissection of the MS. Mx — mitochondria; OЦ — axial cylinder, axon; Oy — oligodendrocyte that forms MS; MB — mielin fiber; БМ — basement membrane. Magnification: а — $\times 16,500$, б — $\times 6000$, в — $\times 9900$, г — $\times 26,500$

Апоптоз глии. При изучении апоптоза большое внимание уделяется астроцитам, которые, как считается, играют важную роль в эпилептогенезе [8, 9, 12]. Предполагают, что апоптоз астроцитов активируется во время и после судорожного приступа и может способствовать гибели нейронов и развитию эпилепсии [14]. В нашем же исследовании в височной доле у пациентов с ФРЭ наряду с апоптозом нейронов мы наблюдали апоптоз преимущественно олигодендроцитов как в коре, так и в белом веществе. И только единичные астроциты находились в состоянии апоптоза.

Есть данные, что НК-клетки могут индуцировать апоптоз как в нейронах, так и в зрелых олигодендроцитах посредством пути FAS–FAS-L [15]. Исследование на культуре олигодендроглиальных клеток крысы показало, что апоптоз олигодендроцитов в модели эпилепсии выше, чем в контроле [10]. Установлено, что при эпилепсии снижается количество зрелых олигодендроцитов и миелина [16]. Апоптоз может играть существенную роль в развитии клеточной потери и связанного с ней нарушения формирования миелиновых оболочек аксонов, в котором участвует олигодендролия. Массовая демиелинизация волокон в эпилептическом очаге вызывает поперечную нейротрансмиссию и генерализацию нервных импульсов с одновременным вовлечением в эпилептогенез различных отделов головного мозга [17, 18]. В гиппокампе крыс потеря олигодендроцитов и миелина начинается в острой фазе и прогрессирует в латентной и хронической фазах эпилептогенеза [19]. В экспе-

рименте на мышях повреждение миелина приводило к судорогам через 9–12 нед [17], инициация зеркального эпилептического очага совпадала со структурными изменениями миелиновых оболочек и развитием демиелинизации [20].

Устойчивость и восполнение олигодендроглии зависит от многих причин, включая состояние астроцитов, которые секретируют факторы роста, необходимые для выживания нейронов, глии и глиальной пролиферации [21]. Потеря олигодендроцитов приводит к дисбалансу возбуждения и торможения в головном мозге и провоцирует формирование эпилептического очага или усугубляет тяжесть эпилепсии [16].

Сигнальные пути апоптоза. При височной эпилепсии описаны внешний и внутренний пути апоптоза, отмечают преобладание внешнего пути, поскольку активация каспазы-8 предшествует митохондриальной дисфункции и активации каспазы-9 [22]. Ингибирование каспазы-8 снижает гибель нейронов *in vitro* [23] и *in vivo* [14]. Активацию внутреннего пути подтверждает формирование кластеров Вах в наружной митохондриальной мембране в течение 1–4 ч после начала приступа, что совпадает с выбросом цитохрома С [11].

В нашей работе увеличенное содержание p53, а также повышенная экспрессия каспазы-9 и сниженная – полноразмерной каспазы-3 в биоптатах коры и белого вещества эпилептического очага указывают на апоптоз, опосредованный внутренним митохондриальным путем. Повышенная

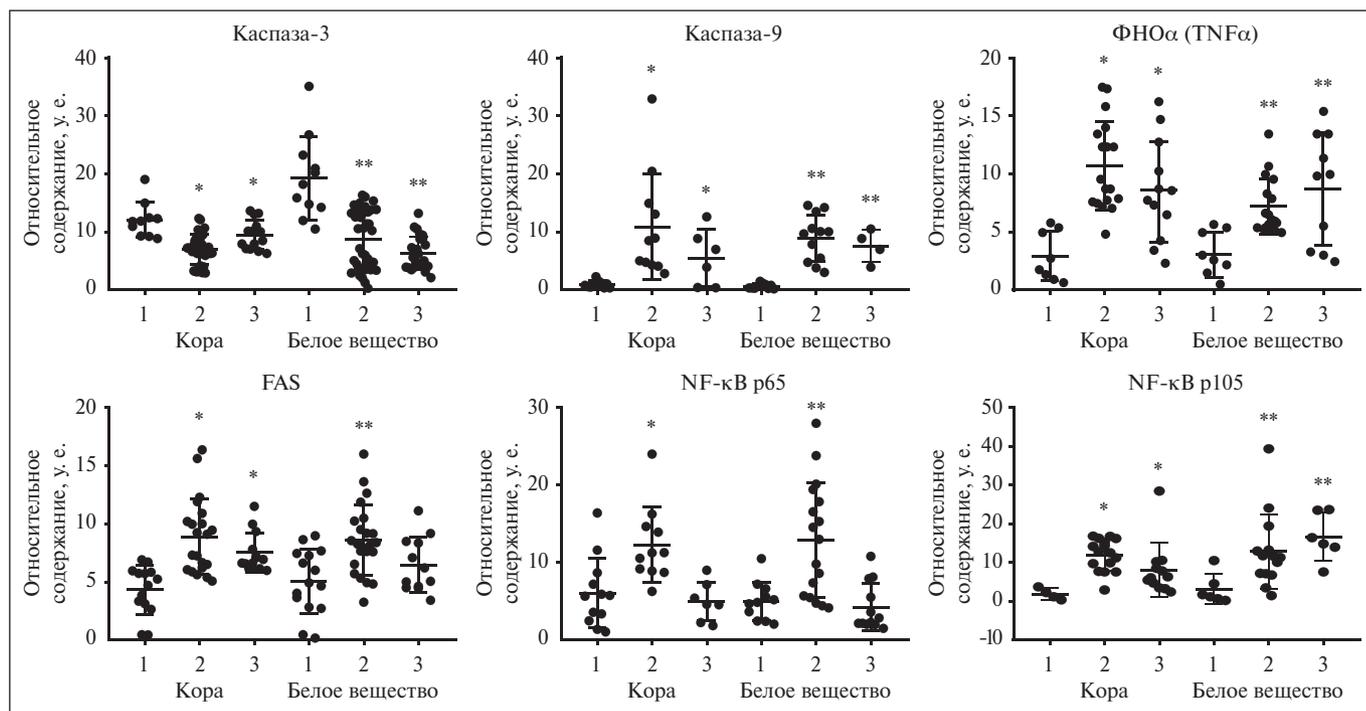


Рис. 3. Содержание каспазы-3, каспазы-9, ФНОα, FAS, NF-κB p65, NF-κB p105 в биоптатах коры и белого вещества пациентов с ФРЭ и пациентов группы сравнения (ВБ). 1 – группа сравнения, 2 – эпилептический очаг, 3 – перифокальная зона;

* – значимость различий в коре между группой сравнения и основной группой в очаге и в перифокальной зоне ($p < 0,05$);

** – значимость различий в белом веществе между группой сравнения и основной группой в очаге и в перифокальной зоне ($p < 0,05$)

Fig. 3. Content of caspase-3, caspase-9, TNF-α, FAS, NF-κB p65, NF-κB p105 in cortical and white matter biopsies of patients with DRE compared with patients in the comparison group (WB). 1 – comparison group, 2 – epileptic focus, 3 – perifocal zone; * – significance of differences in the cortex between the comparison group and the main group in the focus and in the perifocal zone ($p < 0.05$); ** – significance of differences in white matter between the comparison group and the main group in the focus and in the perifocal zone ($p < 0.05$)

экспрессия FAS-L свидетельствует также о наличии внешнего пути апоптоза. Кроме того, FAS-L-опосредованная активация иммунных клеток в белом веществе височной доли пациентов с ФРЭ может приводить к демиелинизации [15].

Известно, что FasL, как апоптоз-индуцирующий фактор, инициирует внешний путь апоптоза [24]; помимо этого, он способен активировать пути сигнальной трансдукции, индуцирующие воспалительный ответ [25]. Воспаление головного мозга может способствовать возникновению и сохранению эпилептических приступов. Известно, что во время приступов повышается количество провоспалительных цитокинов, что увеличивает возбудимость нейронов, и, как следствие, вновь развиваются судороги, гибель клеток и воспаление [26]. Таким образом, эпилептические приступы и сопутствующие им нейровоспаление и апоптоз оказывают друг на друга взаимное провоцирующее действие и способствуют поддержанию патологического процесса.

ФНО α также может оказывать влияние на апоптоз. ФНО α активирует TRADD (Tumor Necrosis Factor Receptor Type I Associated Death Domain), который может инициировать NF- κ B-пути выживания [27]. ФНО-рецептор-опосредованный внешний путь может быть инактивирован NF- κ B каскадом, приводящим к синтезу с-FLIP и в дальнейшем к супрессии апоптоза, в то время как FAS-опосредованный путь практически всегда приводит к гибели клетки.

Защитные пути NF- κ B. Фактор транскрипции NF- κ B играет важную роль при хронических воспалительных заболеваниях [23]. Гомодимеры NF- κ B p50 и p52 являются репрессорами генов; p65, c-Rel, p50, p52 в любых сочетаниях — активаторами [28].

В нашем исследовании в коре и белом веществе эпилептического очага повышено содержание фосфорилированных субъединиц p65 и p105 (предшественник p50) NF-

κ B. Можно предположить, что повышенное содержание фосфорилированной формы p65 в эпилептическом очаге связано с активацией транскрипции провоспалительных и антиапоптотических генов под влиянием ФНО α . Это часто приводит не к гибели клеток, а к их выживанию. В перифокальной зоне повышенное содержание фосфо-p105 на фоне неизменного уровня фосфо-p65 свидетельствует о подавлении путей выживания. Таким образом, в перифокальной зоне создаются условия для поддержания апоптоза, опосредованного внешним путем, в результате подавления механизмов выживания.

Заключение. Комплексное патоморфологическое исследование и ВБ ткани височной доли при структурной ФРЭ в зоне эпилептической активности показало активное участие апоптоза глии в эпилептогенезе. С помощью ТЭМ установлено, что основную часть апоптотической глии составляют олигодендроциты, что, в частности, объясняет известный феномен повреждения миелина при эпилепсии. Подтверждены внешние и внутренние каспазозависимые пути апоптоза клеток головного мозга в эпилептическом очаге. Интенсивная экспрессия проапоптотических и провоспалительных факторов в головном мозге свидетельствует о наличии сопряженных процессов апоптоза и нейровоспаления при ФРЭ. Апоптоз и факторы нейровоспаления высоки в эпилептическом очаге и снижаются к периферии, что демонстрирует очаговый структурно-функциональный характер процесса.

Таким образом, глионейрональный апоптоз в совокупности с нейровоспалением формирует самоподдерживающийся патологический очаг, способствуя прогрессированию заболевания и возникновению рецидивов. Дальнейшее изучение этого вопроса открывает перспективы для новой терапевтической стратегии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gidal BE, Ferry J, Reyderman L, et al. Use of extended-release and immediate-release anti-seizure medications with a long half-life to improve adherence in epilepsy: A guide for clinicians. *Epilepsy Behav.* 2021 Jul;120:107993. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107993
- Junhong W, Jiyuan L, Wei J, et al. Valproic acid-induced encephalopathy: A review of clinical features, risk factors, diagnosis, and treatment. *Epilepsy Behav.* 2021 May;120:107967. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.10796
- Одинцова ГВ, Курабаев АК, Нездоровина ВГ. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017;9(2):41-9. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.041-049 [Odintsova GV, Kuralbaev AK, Nezdorovina VG, et al. Surgical treatment of temporal epilepsy: problems and effectiveness (a clinical case). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2017;9(2):41-9. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.041-049 (In Russ)].
- Schmeiser B, Wagner K, Schulze-Bonhage A, et al. Treatment of Mesiotemporal Lobe Epilepsy: Which Approach is Favorable? *Neurosurgery.* 2017 Dec;81(6):992-1004. doi: 10.1093/neuros/nyx138
- Sazhina TA, Sitovskaya DA, Zabrodskaya YM, et al. Functional Imbalance of Glutamate- and GABAergic Neuronal Systems in the Pathogenesis of Focal Drug-Resistant Epilepsy in Humans. *Bull Exp Biol Med.* 2020 Feb;168(4):529-32. doi: 10.1007/s10517-020-04747-3
- Sloviter RS. Progress on the issue of excitotoxic injury modification vs. real neuroprotection; implications for post-traumatic epilepsy. *Neuropharmacology.* 2011 Oct-Nov;61(5-6):1048-50. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.038
- Соколова ТВ, Забродская ЮМ, Парамонова НМ и др. Апоптоз клеток головного мозга в эпилептических очагах при фармакорезистентной височной эпилепсии. *Трансляционная медицина.* 2017;4(6):22-33. doi: 10.18705/2311-4495-2017-4-6-22-33 [Sokolova TV, Zabrodskaya YuM, Paramonova NM, et al. Apoptosis of brain cells in epileptic focus at drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2017;4(6):22-33. doi: 10.18705/2311-4495-2017-4-6-22-33 (In Russ)].
- Bedner P, Dupper A, Huttmann K, et al. Astrocyte uncoupling as a cause of human temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2015 May;138(5):1208-22. doi: 10.1093/brain/aww067
- Narkilahti S, Pirttik TJ, Lukasiuk K, et al. Expression and activation of caspase 3 following status epilepticus in the rat. *Eur J Neurosci.* 2003 Sep;18(6):1486-96. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02874.x
- Luo X, Li Z, Zhao J, et al. Fyn gene silencing reduces oligodendrocytes apoptosis through inhibiting ERK1/2 phosphorylation in epilepsy. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2020 Dec;48(1):298-304. doi: 10.1080/21691401.2019.1671428
- Henshall DC, Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Front Cell Neurosci.* 2013 Jul;7:110. doi: 10.3389/fncel.2013.00110
- Henshall DC, Simon RP. Epilepsy and apoptosis pathways. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005 Dec;25(12):1557-72. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600149

13. Litovchenko AV, Zabrodskaya YuM, Sitovskaya DA, et al. Markers of neuroinflammation and apoptosis in the temporal lobe of patients with drug-resistant epilepsy. *J Evol Biochem Phys.* 2021 Sep;57(5):1040-49. doi: 10.1134/S0022093021050069
14. Engel T, Henshall DC. Apoptosis, Bcl-2 family proteins and caspases: the ABCs of seizure-damage and epileptogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2009 Mar;1(2):97-115.
15. Xu D, Robinson AP, Ishii T, et al. Peripherally derived T regulatory and $\gamma\delta$ T cells have opposing roles in the pathogenesis of intractable pediatric epilepsy. *J Exp Med.* 2018 Apr;215(4):1169-86. doi: 10.1084/jem.20171285
16. Hu X, Wang JY, Gu R, et al. The relationship between the occurrence of intractable epilepsy with glial cells and myelin sheath — an experimental study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Nov;20(21):4516-24.
17. Lapato AS, Szu JI, Hasselmann JPC, et al. Chronic demyelination-induced seizures. *Neuroscience.* 2017 Mar;27:409-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.01.035
18. Ситовская ДА, Забродская ЮМ, Соколова ТВ и др. Структурная гетерогенность эпилептических очагов при локальной фармакорезистентной эпилепсии. *Архив патологии.* 2020;82(6):5-15. doi: 10.17116/patol2020820615
- [Sitovskaya DA, Zabrodskaya YuM, Sokolova TV, et al. Structural heterogeneity of epileptic foci in local drug-resistant epilepsy. *Архив патологии.* 2020;82(6):5-15. doi: 10.17116/patol2020820615 (In Russ.)].
19. Luo Y, Hu O, Zhang Q, et al. Alterations in hippocampal myelin and oligodendrocyte precursor cells during epileptogenesis. *Brain Res.* 2015 Nov;1627:154-64. doi: 10.1016/j.brainres.2015.09.027
20. Гайкова ОН, Суворов АВ, Парамонова НМ. Значение повреждения белого вещества головного мозга в патогенезе локально обусловленной эпилепсии. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.* 2011;3(1):19-24. [Gaikova ON, Suvorov AV, Paramonova NM. Significance of cerebral white matter damage in pathogenesis of localisation-related epilepsy. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. prof. A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov.* 2011;3(1):19-24 (In Russ.)].
21. Kiray H, Lindsay SL, Hosseinzadeh S, et al. The multifaceted role of astrocytes in regulating myelination. *Exp Neurol.* 2016 Sep;283:541-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.03.009
22. Greene LA, Liu DX, Troy CM, et al. Cell cycle molecules define a pathway required for neuron death in development and disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007 Apr;1772(4):392-401. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.12.003
23. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, et al. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol.* 2019 Feb;10:85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085
24. Perez-Figuerola E, Alvarez-Carrasco P, Ortega E, et al. Neutrophils: many ways to die. *Front Immunol.* 2021 Mar;12:631821. doi: 10.3389/fimmu.2021.631821
25. Сергеева СП, Савин АА, Литвицкий ПФ. Роль системы Fas в патогенезе ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(3):3-8. doi: 10.17116/jnevro2016116323-8 [Sergeeva SP, Savin AA, Litvitskiy PF. A role of the Fas system in the pathogenesis of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(3):3-8. doi: 10.17116/jnevro2016116323-8 (In Russ.)].
26. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflamm.* 2018 May;15(1):144. doi: 10.1186/s12974-018-1192-7
27. Lavrik IN, Krammer PH. Regulation of CD95/Fas signaling at the DISC. *Cell Death Differ.* 2012 Jan;19(1):36-41. doi: 10.1038/cdd.2011.155
28. Prescott JA, Mitchell JP, Cook SJ. Inhibitory feedback control of NF- κ B signalling in health and disease. *Biochem J.* 2021 Jul;478(13):2619-64. doi: 10.1042/BCJ20210139

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.09.2022/12.11.2022/14.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена по государственному заданию Минздрава России НМИЦ им. В.А. Алмазова №122041500057-1 и при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №20-015-00127), государственного задания ИЭФБ РАН, на оборудовании ЦКП ИЭФБ РАН. 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 work was carried out according to the government program of the Ministry of Health of Russia by Almazov National Medical Centre No. 122041500057-1 and with the support of the Russian Foundation for Basic Research (project No. 20-015-00127), the government program IEPH RAS, using the equipment of the Center for Collective Use of the IEPH RAS. 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.

Соколова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-3573-0874>

Литовченко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7810-0832>

Парамонова Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-5451-3555>

Касумов В.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1586-216X>

Кравцова С.В. <https://orcid.org/0000-0003-1469-5926>

Ситовская Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Скитева Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7008-6389>

Бажанова Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-9763-504X>

Забродская Ю.М. <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Ассоциация нарушения сна с различными полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G у лиц 25–44 лет

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2},
Максимов В.Н.¹, Губина М.А.¹, 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 между полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и нарушениями сна в открытой популяции трудоспособного населения 25–44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. Была обследована репрезентативная выборка населения 25–44 лет г. Новосибирска в 2013–2016 гг. (403 мужчины, средний возраст – $34 \pm 0,4$ года, респонс – 71%; 531 женщина, средний возраст – $35 \pm 0,4$ года, респонс – 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ MONICA-psycho-social (MOPSY). Нарушение сна оценивали с помощью шкалы Дженкинса. Методом случайных чисел из общей выборки было отобрано 349 человек, которым было проведено генотипирование.

Результаты. В изучаемой популяции 25–44 лет 42,8% респондентов дали негативную оценку своему сну, 39,7% мужчин и 45,3% женщин имели нарушение сна ($\chi^2=11,397$; $df=4$; $p<0,05$). У 19,6% мужчин и 21,5% женщин продолжительность сна составила 6 ч в сутки, 5,7% мужчин и 4,5% женщин сообщили о 5 ч сна в сутки ($\chi^2=2,269$; $df=5$; $p>0,05$).

Наиболее распространенным генотипом гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G оказался SL_A (43,3%), на втором месте – $L_A L_A$ (26,4%), на третьем – SS (17,8%), менее представленными генотипами в нашей популяции оказались генотипы $L_A L_G$ (6,9%), SL_G (4,4%), $L_G L_G$ (1,4%).

Среди лиц с генотипом SL_A чаще встречался 5–6-часовой сон (55,3%) ($\chi^2=4,121$; $df=1$; $p<0,05$) и 8–10-часовой сон (63,5%) (ОШ=4,863; 95% ДИ 1,625–14,555; $\chi^2=7,625$; $df=1$; $p<0,01$), среди носителей $L_A L_A$ – 8–10-часовой сон (58,5%) ($\chi^2=4,862$; $df=1$; $p<0,05$), в сравнении с носителями генотипа $L_A L_G$, среди которых чаще встречался 7-часовой сон (73,7%).

Заключение. Действие гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G на нейротрансмиссию серотонина вносит значительный вклад в этиологию нарушений сна.

Ключевые слова: нарушение сна; продолжительность сна; популяция; ген 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Панов ДО, Максимов ВН, Губина МА, Гафарова АВ. Ассоциация нарушения сна с различными полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SLC6A4 SNP rs25531 A>G у лиц 25–44 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):43–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49

Association of sleep disorders with various polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in people aged 25–44

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Gagulin I.V.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Maksimov V.N.¹, Gubina M.A.¹, 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 associations between polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene and sleep disorders in the open population of the able-bodied population aged 25–44 years in Novosibirsk.

Material and methods. A representative sample of the population aged 25–44 years in Novosibirsk was surveyed in 2013–2016 (403 men, mean age – 34 ± 0.4 years, response – 71%; 531 women, mean age – 35 ± 0.4 years, response – 72%). The general examination, included in the WHO MONICA-psycho-social (MOPSY) program was carried out according to standard methods. Sleep disturbance was assessed using the Jenkins scale. Three hundred forty nine (349) people who underwent genotyping were selected from the total sample using the method of random numbers generation.

Results. In the studied population aged 25–44 years, 42.8% of respondents gave a negative assessment of their sleep, 39.7% of men and 45.3% of women had sleep disorders ($\chi^2=11.397$; $df=4$; $p<0.05$). In 19.6% of men and 21.5% of women, sleep duration was 6 hours per day, 5.7% of men and 4.5% of women reported 5 hours of sleep per day ($\chi^2=2.269$; $df=5$; $p>0.05$).

The most common genotype of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene was SL_A (43.3%), $L_A L_A$ (26.4%) was on the second place, SS (17.8%) was on the third place, less represented genotypes in our population were $L_A L_G$ (6.9%), SL_G (4.4%), $L_G L_G$ (1.4%) genotypes.

Among individuals with the SL_A genotype more common was 5–6 hour sleep (55.3%) ($\chi^2=4.121$; $df=1$; $p<0.05$) and 8–10 hour sleep (63.5%) ($OR=4.863$; 95% CI 1.625–14.555; $\chi^2=7.625$; $df=1$; $p<0.01$), among $L_A L_A$ carriers – 8–10 hour sleep (58.5%) ($\chi^2=4.862$; $df=1$; $p<0.05$), compared with carriers of the $L_A L_G$ genotype, among whom 7-hour sleep was more common (73.7%).

Conclusion. The effect of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene on serotonin neurotransmission contributes significantly to the etiology of sleep disorders.

Keywords: sleep disturbance; sleep duration; population; 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Panov DO, Maksimov VN, Gubina MA, Gafarova AV. Association of sleep disorders with various polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in people aged 25–44. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):43–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49

Сон является основным модулятором нейроэндокринной функции, регуляции уровня глюкозы и сердечно-сосудистой деятельности. Нарушение сна может иметь негативное влияние на социальное, физическое и психическое здоровье, а также на качество жизни людей [1, 2]. Время, отведенное на сон, за последнее десятилетие также постепенно сократилось [3].

Об участии серотонина в регуляции сна известно давно, тем не менее основные механизмы до конца еще не раскрыты [4, 5]. Например, установлено, что повышенная активность серотониновых нейронов связана с бодрствованием [6, 7]. Также было показано, что повышенная стимуляция рецепторов 5HT₂ уменьшает медленноволновую фазу сна [6]. Транспортёр серотонина (5HTT) является важным регулятором функции нейромедиатора, а ингибирование функции 5HTT селективными ингибиторами обратного захвата серотонина обычно связано с ухудшением качества сна и, в частности, с менее быстрыми движениями глаз во сне [7]. Ухудшение качества сна может быть связано с генетической изменчивостью в гене *SLC6A4* [8, 9], кодирующем переносчик серотонина (5-HTT). Одним из таких генетических вариантов является полиморфная область повторной длины промотора 5-HTT [10]. Описаны два распространенных аллельных варианта гена 5-HTT, локализованного в хромосомном регионе 17q11.2-12: короткий (S) аллель состоит из 14 повторов, длинный (L) аллель – из 16 повторов [11]. Аллель S приводит к снижению экспрессии 5-HTT. Кроме того, в промоторной области *SLC6A4* имеется однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs25531 A>G, который также влияет на скорость транскрипции [12]. Эта замена A на G может присутствовать только в аллеле L [13], где аллель G связан с более низкой экспрессией гена 5-HTT [10, 13]. Таким образом, существуют только один тип аллеля S, обозначаемый как S, и два типа аллелей L, обозначаемых как L_A и L_G . Стрессовые факторы окружающей среды могут оказывать более выраженное влияние на лиц с генотипом 5-HTT SS и SL_G , чем на других лиц [14]. Например, люди с генотипом SS, испытывающие стресс на работе, имеют повышенный риск бессонницы, в то время как лица с низким уровнем стрес-

са, связанным с работой, и генотипом SS сообщают о снижении проблем со сном [15]. Более того, аллель S, по-видимому, модулирует факторы, связанные со сном, такие как тревога, негативные эмоции [16, 17], а также с повышенным риском депрессии и алкогольной зависимости [18]. Что касается нарушений сна, было обнаружено, что аллель S значительно чаще встречается у пациентов, страдающих бессонницей, чем в группе контроля [19], тогда как аллель L связан с повышенным риском апноэ/гипопноэ у пожилых людей по сравнению с контрольной группой [20]. Было показано, что среди мужчин генотип LL более распространен у лиц с обструктивным апноэ во сне, чем в контрольной группе [21]. Особый интерес представляет связь с нарушениями сна пяти вариантов транспортера серотонина 5-HTT, таких как: SS, SL_G , $L_A L_G$, SL_A и $L_A L_A$ ($L_G L_G$ обычно не встречается у европеоидов) [22], тем более что предыдущие данные показывают, что SS связан со снижением экспрессии 5-HTT [10, 23], тогда как $L_A L_A$, по-видимому, оказывает противоположное действие и увеличивает экспрессию 5-HTT [10, 13].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение ассоциации между полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и нарушениями сна в открытой популяции трудоспособного населения 25–44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. В рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5 была изучена репрезентативная выборка населения 25–44 лет г. Новосибирска в 2013–2016 гг. Всего было обследовано 403 мужчины,

Таблица 1.

Распространенность нарушений сна среди открытой популяции населения 25–44 лет (V скрининг) г. Новосибирска

Table 1.

The prevalence of sleep disorders among the open population aged 25–44 years (V screening) in Novosibirsk

| Респонденты | Ответы на вопрос: «Как Вы спите?», n (%) | | | | |
|-------------------------------------|--|------------|-------------------|-----------|-------------|
| | очень хорошо | хорошо | удовлетворительно | плохо | очень плохо |
| Мужчины (n=403) | 49 (12,2) | 194 (48,1) | 139 (34,5) | 18 (4,5) | 3 (0,7) |
| Женщины (n=531) | 59 (11,1) | 232 (43,7) | 181 (34,1) | 55 (10,4) | 4 (0,8) |
| Всего (n=934) | 108 (11,6) | 426 (45,6) | 320 (34,3) | 73 (7,8) | 7 (0,7) |
| $\chi^2=11,397$; $df=4$; $p<0,05$ | | | | | |

(средний возраст – 34±0,4 года, респонс – 71%) и 531 женщина (средний возраст – 35±0,4 года, респонс – 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ MONICA-psycho-social (MOPSY) [24]. Нарушение сна оценивали с помощью шкалы Дженкинса [24].

Методом случайных чисел из общей выборки было отобрано 349 человек, которым было проведено генотипирование. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск (руководитель лаборатории – д.м.н. В.Н. Максимов).

Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик. Проводился анализ простых связей между переменными (таблицы сопряженности). Методом построения таблиц сопряженности проверялась гипотеза о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию χ^2 [25]. Достоверность была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. В изучаемой популяции 25–44 лет 42,8% респондентов дали негативную оценку своему сну, 39,7% мужчин и 45,3% женщин имели нарушение сна ($\chi^2=11,397$; $df=4$; $p < 0,05$; табл. 1).

Продолжительность сна среди населения 25–44 лет представлена в табл. 2. В нашей популяции 25–44 лет наблюдалась тенденция преобладания 7- и 8-часового сна как среди мужчин (33,3 и 31%), так и среди женщин (31,3 и 30,9% соответственно). У 19,6% мужчин и 21,5% женщин продолжительность сна составила 6 ч в сутки; 5,7% мужчин и 4,5% женщин сообщали о 5 ч сна в сутки ($\chi^2=2,269$; $df=5$; $p > 0,05$).

В открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска наиболее распространенным генотипом гена 5-HTTLPR SLC6A4 SNP rs25531 A>G оказался SL_A (43,3%), на втором месте – $L_A L_A$ (26,4%), на третьем – SS (17,8%); менее представленными генотипами в нашей популяции оказались генотипы $L_A L_G$ (6,9%), SL_G (4,4%), $L_G L_G$ (1,4%; табл. 3).

Мы не получили значимых различий в сравнении генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и самооценки сна в популяции (табл. 4).

Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в зависимости от количества часов сна в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска представлено в табл. 5.

Таблица 2.

Продолжительность сна среди открытой популяции населения 25–44 лет (V скрининг) г. Новосибирска

Table 2.

Duration of sleep in the open population aged 25–44 years (V screening) in Novosibirsk

| Респонденты | Ответы на вопрос: «Сколько часов в сутки Вы спите?», n (%) | | | | | |
|--------------------------------------|--|------------|------------|------------|----------|----------|
| | 5 ч | 6 ч | 7 ч | 8 ч | 9 ч | 10 ч |
| Мужчины (n=403) | 23 (5,7) | 79 (19,6) | 134 (33,3) | 125 (31,0) | 30 (7,4) | 12 (3,0) |
| Женщины (n=531) | 24 (4,5) | 114 (21,5) | 166 (31,3) | 164 (30,9) | 49 (9,2) | 14 (2,6) |
| Всего (n=934) | 47 (5,0) | 193 (20,7) | 300 (32,1) | 289 (30,9) | 79 (8,5) | 26 (2,8) |
| $\chi^2=2,269$; $df=5$; $p > 0,05$ | | | | | | |

Таблица 3.

Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска

Table 3.

Distribution of genotypes of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in the open population aged 25–44 years in Novosibirsk

| Генотипы 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G | Число респондентов, n (%) |
|-----------------------------------|---------------------------|
| SS | 62 (17,8) |
| $L_A L_A$ | 92 (26,4) |
| $L_A L_G$ | 24 (6,9) |
| SL_G | 15 (4,3) |
| SL_A | 151 (43,3) |
| $L_G L_G$ | 5 (1,4) |
| Всего | 349 (100,0) |

Таблица 4.

Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и самооценка сна в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска

Table 4.

Distribution of genotypes of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G and self-assessment of sleep in an open population aged 25–44 years in Novosibirsk

| Генотип | Ответы на вопрос: «Как Вы спите?», n (%) | | | | |
|--|--|------------|-------------------|-----------|-------------|
| | очень хорошо | хорошо | удовлетворительно | плохо | очень плохо |
| SS (n=62) | 6 (9,7) | 28 (45,2) | 21 (33,9) | 7 (11,3) | 0 |
| $L_A L_A$ (n=92) | 6 (6,5) | 39 (42,4) | 34 (37,0) | 13 (14,1) | 0 |
| $L_A L_G$ (n=24) | 5 (20,8) | 4 (16,7) | 10 (41,7) | 4 (16,7) | 1 (4,2) |
| SL_G (n=15) | 2 (13,3) | 8 (53,3) | 5 (33,3) | 0 | 0 |
| SL_A (n=151) | 10 (6,6) | 58 (38,4) | 61 (40,4) | 21 (13,9) | 1 (0,7) |
| Всего (n=344) | 29 (8,4) | 137 (39,8) | 131 (38,1) | 45 (13,1) | 2 (0,6) |
| $\chi^2=19,411$; $df=16$; $p > 0,05$ | | | | | |

Был проведен сравнительный анализ среди носителей различных генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в зависимости от количества часов сна в сутки. Оказалось, что у лиц с генотипом SLA чаще встречается 5–6-часовой сон (55,3%; $\chi^2=4,121$; $df=1$; $p<0,05$) и 8–10-часовой сон (63,5%) [отношение шансов (ОШ) 4,863; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,625–14,555] ($\chi^2=7,625$; $df=1$; $p<0,01$), а среди носителей L_AL_A – 8–10-часовой сон (58,5%; $\chi^2=4,862$; $df=1$; $p<0,05$), в сравнении с носителями генотипа L_AL_G, среди которых чаще встречался 7-часовой сон (73,7%; табл. 6).

Обсуждение. Нарушение сна оказывает мощное влияние на риск инфекционных заболеваний, возникновение и прогрессирование ряда основных медицинских заболеваний, включая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также частоту возникновения депрессии [26, 27]. В России около 45% взрослых людей недовольны качеством своего сна, а почти 20% – нуждаются в серьезном лечении нарушений сна [28]. Согласно результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, клинически значимые трудности засыпания отмечали 17,2% участников, трудности поддержания сна – 13,6%, сонливость – 6,3%, прием снотворных – 2,9% [29]. Исследование, проведенное в Германии, показало, что в соответствии с пороговым значением (согласно оценке Питтсбургского индекса качества сна, PSQI >5) распространенность плохого качества сна среди людей в возрасте 18–80 лет составляет 36% [2]. В нашей популяции молодых трудоспособных людей почти треть мужчин и женщин имели нарушения сна.

В настоящее время все больше людей сокращает время, отведенное на сон, в ответ на растущие потребности и изменения образа жизни, такие как увеличение продолжительности рабочего дня, усиление окружающего освеще-

Таблица 5. *Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и количество часов сна в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска*

Table 5. *Distribution of genotypes of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G and the amount of sleep (in hours) in the open population aged 25–44 years in Novosibirsk*

| Генотип | Ответы на вопрос: «Сколько часов в сутки Вы тратите на сон?», n (%) | | |
|--------------------------------------|---|------------|------------|
| | 5–6 ч | 7 ч | 8–10 ч |
| SS (n=62) | 16 (25,8) | 25 (40,3) | 21 (33,9) |
| L _A L _A (n=92) | 27 (29,3) | 27 (29,3) | 38 (41,3) |
| L _A L _G (n=24) | 5 (20,8) | 14 (58,3) | 5 (20,8) |
| SL _G (n=15) | 4 (26,7) | 5 (33,3) | 6 (40,0) |
| SL _A (n=151) | 47 (31,1) | 38 (25,2) | 66 (43,7) |
| Всего (n=344) | 99 (28,8) | 109 (31,7) | 136 (39,5) |
| $\chi^2=12,908$; $df=8$; $p>0,05$ | | | |

ния и внедрение новых коммуникационных технологий, позволяющих жить «круглосуточно». Тем не менее изменения в привычках сна не остаются без последствий. Отклонения от оптимальной продолжительности сна могут представлять существенную угрозу для здоровья, при этом пагубное влияние ненормального сна на физическое и психологическое благополучие только начинает раскрываться [3]. В нашей популяции у четверти мужчин и женщин 25–44 лет продолжительность сна составила всего 5–6 ч в сутки, что в полной мере отражает современную негативную тенденцию.

Генетические факторы вносят значительный вклад в этиологию нарушений сна, что подтверждается наследственностью [30] и полногеномными ассоциативными исследованиями [31]. В качестве конкретного гена-кандидата был предложен ген 5-HTTLPR, полиморфные варианты которого могут быть связаны с нарушением сна.

Этот полиморфизм регулирует эффективность транскрипции транспортера 5-НТ через аллельную вари-

Таблица 6. *Сравнительный анализ количества часов сна в сутки среди носителей генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G*

Table 6. *Comparative analysis of the amount of sleep per day among carriers of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene genotypes*

| Генотип | Количество часов сна | |
|-------------------------------|------------------------------------|-----------|
| | 5–6 ч | 7 ч |
| L _A L _G | 5 (26,3) | 14 (73,7) |
| SL _A | 47 (55,3) | 38 (44,7) |
| χ^2 | $\chi^2=4,121$; $df=1$; $p<0,05$ | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,040 | |
| ОШ | 0,289 (95% ДИ 0,095–0,874) | |
| | 7 ч | 8 ч |
| L _A L _A | 27 (41,5) | 38 (58,5) |
| L _A L _G | 14 (73,7) | 5 (26,3) |
| χ^2 | $\chi^2=4,862$; $df=1$; $p<0,05$ | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,019 | |
| ОШ | 0,254 (95% ДИ 0,082–0,789) | |
| | 7 ч | 8–10 ч |
| L _A L _G | 14 (73,7) | 5 (26,3) |
| SL _A | 38 (36,5) | 66 (63,5) |
| χ^2 | $\chi^2=7,625$; $df=1$; $p<0,01$ | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,004 | |
| ОШ | 4,863 (95% ДИ 1,625–14,555) | |

Примечание. В таблице указано число респондентов, n (%).

цию: короткий аллель S связан со сниженной экспрессией и функционированием транспортера 5-НТ по сравнению с длинным аллелем L [32], хотя сложные механизмы могут опосредовать более разнообразное влияние на нейротрансмиссию 5-НТ [33]. Влияние серотонина на сон сложное: центры в варолиевом мосту уменьшают медленноволновой сон за счет воздействия на рецепторы 5HT₂ и уменьшают парадоксальный сон за счет воздействия на рецепторы 5HT_{1a}, в то время как в преоптической области действие серотонина может иметь противоположные эффекты [34].

В нашей популяции наиболее часто встречаемым генотипом гена 5-HTTLPR оказался SL_A (43,3%), на втором месте – L_AL_A (26,4%), на третьем – SS (17,8%), доля оставшихся генотипов не превышала 7% в популяции. Генотип L_GL_G гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в нашей популяции встречался только у 1,4% лиц, он также редко встречается и в европеоидных популяциях [22] и в дальнейшем в сравнительном анализе в расчет не принимался.

В изучаемой популяции было выявлено, что среди носителей генотипа SL_A гена 5-HTTLPR чаще встречался 5–6-часовой сон (55,3%), чем среди носителей генотипа L_AL_G, среди которых, напротив, преобладал 7-часовой сон (73,7%), что является довольно неожиданным и интересным результатом. С одной стороны, носители генотипа SL_A гена 5-HTTLPR имеют короткий аллель S, что приводит к снижению экспрессии серотонина. Согласно данным литературы, аллель S модулирует тревогу и негативный аффект и способствует нарушению сна [15–19]. С другой стороны, аллель L_A связывают с более высокой экспрессией 5-НТТ. Согласно одной из гипотез, среди носителей аллеля L_A, передача сигналов 5-НТ отличается меньшей гибкостью в отношении времени работы и сна [34]. В изучаемой популяции среди носителей генотипа SL_A (63,5%) и генотипа L_AL_A (58,5%) преобладал 8–10-часовой сон, в сравнении с носителями генотипа L_AL_G, среди которых превалировал 7-часовой сон (73,7%). Наши результаты

согласуются с более ранними исследованиями, проведенными *in vitro*, согласно которым скорость транскрипции гена 5-HTTLPR у европеоидов может увеличиваться в следующем порядке: SS, SL_G, L_AL_G, SL_A и L_AL_A [35]. Еще более ранние исследования *in vivo* с использованием позитронно-эмиссионной томографии предоставили доказательства того, что у субъектов с аллелем S может наблюдаться сниженная экспрессия 5-НТТ в среднем мозге [36]. В результате снижается обратный захват 5-НТ и повышается концентрация внеклеточного серотонина. Это может иметь два возможных последствия: либо усиление отрицательной обратной связи в результате более доступного 5-НТ вблизи пресинаптических ауторецепторов, либо усиление передачи сигналов из-за более высокой концентрации 5-НТ вблизи постсинаптических рецепторов клеточной мембраны [13].

Генетическая изменчивость, влияющая на обратный захват 5-НТ, также может быть важна для регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, поскольку есть предположение, что наличие аллеля S приводит к нарушению сна либо в ответ на стрессор, либо если есть предрасположенность к развитию автономной хронической бессонницы [37].

Таким образом, ввиду участия 5-НТ в регуляции сна [38] влияние гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G на нейротрансмиссию серотонина вносит значительный вклад в этиологию нарушений сна.

Заключение В изучаемой популяции 25–44 лет 42,8% респондентов негативно оценивали сон: среди мужчин 39,7%, а среди женщин – 45,3%. Наиболее распространенным генотипом гена 5-HTTLPR в открытой популяции населения 25–45 лет был SL_A (43,3%), на втором месте – L_AL_A (26,4%), на третьем – SS (17,8%). Среди носителей генотипа SL_A чаще встречался 5–6-часовой (55,3%) и 8–10-часовой сон (63,5%), а среди носителей L_AL_A – 8–10-часовой сон (58,5%), чем среди носителей генотипа L_AL_G, среди которых чаще встречается 7-часовой сон.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li Y, Bai W, Zhu B, et al. Prevalence and correlates of poor sleep quality among college students: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jul 1;18(1):210. doi: 10.1186/s12955-020-01465-2
- Hinz A, Glaesmer H, Braehler E, et al. Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh sleep quality index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep Med*. 2017 Feb;30:57–63. doi: 10.1016/j.sleep.2016.03.008. Epub 2016 May 4.
- Covassin N, Singh P. Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence. *Sleep Med Clin*. 2016 Mar;11(1):81–9. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.007. Epub 2016 Jan 9.
- Landolt HP, Meier V, Burgess HJ, et al. Serotonin-2 receptors and human sleep: effect of a selective antagonist on EEG power spectra. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Sep;21(3):455–66. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00052-4
- McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol*. 1992 Oct;39(4):337–88. doi: 10.1016/0301-0082(92)90012-4
- Gottesmann C. Brain inhibitory mechanisms involved in basic and higher integrated sleep processes. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004 Jul;45(3):230–49. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.003
- Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2 Suppl):24S–27S. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00009-3
- Palleen S, Jacobsen DP, Nielsen MB, Gjerstad J. The 5-HTTLPR rs25531 LALA-genotype increases the risk of insomnia symptoms among shift workers. *Sleep Med*. 2019 Aug;60:224–9. doi: 10.1016/j.sleep.2019.04.009. Epub 2019 Apr 25.
- Sookoian S, Gianotti TF, Burgueno A, Pirola CJ. Gene-gene interaction between serotonin transporter (SLC6A4) and CLOCK modulates the risk of metabolic syndrome in rotating shiftworkers. *Chronobiol Int*. 2010 Jul;27(6):1202–18. doi: 10.3109/07420528.2010.496913
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006 May;78(5):815–26. doi: 10.1086/503850. Epub 2006 Mar 28.

11. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*. 2000;5(1):32-8. doi: 10.1038/sj.mp.4000698
12. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31. doi: 10.1038/sj.mp.4000698
13. Meyer B, Nguyen CB, Moen A, et al. Maintenance of chronic fatigue syndrome (CFS) in young CFS patients is associated with the 5-HTTLPR and SNP rs25531 A > G genotype. *PLoS One*. 2015 Oct 16;10(10):e0140883. doi: 10.1371/journal.pone.0140883. eCollection 2015.
14. Xie P, Kranzler HR, Poling J, et al. Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1201-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.153
15. Huang C, Li J, Lu LG, et al. Interaction between serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and job-related stress in insomnia: a cross-sectional study in Sichuan, China. *Sleep Med*. 2014;15(10):1269-75. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.023
16. Lonsdorf TB, Ruck C, Bergstrom J, et al. The symptomatic profile of panic disorder is shaped by the 5-HTTLPR polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1479-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.004
17. Lonsdorf TB, Weike AI, Nikamo P, et al. Genetic gating of human fear learning and extinction: possible implications for gene-environment interaction in anxiety disorder. *Psychol Sci*. 2009;20(2):198-206 doi: 10.1111/j.1467-9280.2009.02280.x
18. Oo KZ, Aung YK, Jenkins MA, Win AK. Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(9):842-57. doi: 10.1177/0004867416637920
19. Deuschle M, Schredl M, Schilling C, et al. Association between a serotonin transporter length polymorphism and primary insomnia. *Sleep*. 2010;33(3):343-7. doi: 10.1093/sleep/33.3.343
20. Schroder CM, Primeau MM, Hallmayer JF, et al. Serotonin transporter polymorphism is associated with increased apnea-hypopnea index in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(3):227-35. doi: 10.1002/gps.3994
21. Yilmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2005;115(5):832-6. doi: 10.1097/01.MLG.0000157334.88700.E6
22. Jacobsen DP, Nielsen MB, Einarsen S, Gjerstad J. Negative social acts and pain: Evidence of a workplace bullying and 5-HTT genotype interaction. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(3):283-90. doi: 10.5271/sjweh.3704
23. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, et al. Serotonin and serotonin transporter gene variant in rotating shift workers. *Sleep*. 2007;30(8):1049-53. doi: 10.1093/sleep/30.8.1049
24. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
25. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 2005. 608 p.
26. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019 Jul 1;99(3):1325-80. doi: 10.1152/physrev.00010.2018
27. Robbins R, Affouf M, Seixas A, et al. Four-Year Trends in Sleep Duration and Quality: A Longitudinal Study Using Data from a Commercially Available Sleep Tracker. *J Med Internet Res*. 2020 Feb 20;22(2):e14735. doi: 10.2196/14735
28. Вейн АМ, редактор. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Москва: Медицинское информационное агентство; 2000. 725 с. [Veyn AM, editor. *Vegetativnyye rasstroystva: klinika, lecheniye, diagnostika* [Vegetative disorders: clinic, treatment, diagnosis]. Moscow: Medical Information Agency; 2000. 725 p. (In Russ.)].
29. Бочкарев МВ, Коростовцева ЛС, Фильченко ИА и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в Российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(4-2):26-34. doi: 10.17116/jnevro20181184226 [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):26-34. doi: 10.17116/jnevro20181184226 (In Russ.)].
30. Lind MJ, Aggen SH, Kirkpatrick RM, et al. A Longitudinal Twin Study of Insomnia Symptoms in Adults. *Sleep*. 2015 Sep 1;38(9):1423-30. doi: 10.5665/sleep.4982
31. Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat Genet*. 2019;51:394-403. doi: 10.1038/s41588-018-0333-3
32. Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996 Jun;66(6):2621-4. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
33. Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: Insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:85-96. doi: 10.1038/nrn2284
34. Kohen R, Jarrett ME, Cain KC, et al. The serotonin transporter polymorphism rs25531 is associated with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2009 Dec;54(12):2663-70. doi: 10.1007/s10620-008-0666-3
35. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006;78:815-26. doi: 10.1086/503850
36. Reimold M, Smolka MN, Schumann G, et al. Midbrain serotonin transporter binding potential measured with [¹¹C]DASB is affected by serotonin transporter genotype. *J Neural Transm*. 2007;114:635-9. doi: 10.1007/s00702-006-0609-0
37. Van Dongen HPA, Viterllaro KM, Dinges DF. Individual differences in adult human sleep and wakefulness: leitmotif for a research agenda. *Sleep*. 2005;28:479-96. doi: 10.1093/sleep/28.4.479
38. Ursin R. Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev*. 2002 Feb;6(1):55-69. doi: 10.1053/smr.2001.0174

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
28.11.2022/01.02.2023/08.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы рег. № 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 government funded scientific 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>
Гагулин И.В. <https://orcid.org/000-0001-5255-5647>
Панов Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-8101-6121>
Максимов В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>
Губина М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6285-4162>
Гафарова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Effectiveness of dialectic-behavioral skills training based on Soler model alone and along with family education in reduction of borderline personality disorder symptoms with three months follow up

Safarzadeh A.¹, Bakhtiari M.¹, Shaeiri M.R.², Kheradmand A.³, Saberihaji M.⁴

¹Department of Clinical Psychology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ²Department of Psychology, Shahed University, Tehran, Iran; ³Department of Psychiatry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ⁴Department of Social Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
¹Yas Educational Complex, Fourth Floor, Taleghani General Hospital, Velenjak St., Shahid Chamran Highway, 1985717443 Tehran, Iran; ²Shahed University, opposite Holy shrine of Imam Khomeini, Khalij Fars Expressway, 3319118651 Tehran, Iran; ³School of Medicine, Daneshjoo Blvd, Evin Ave, 1983535511 Tehran, Iran; ⁴Sheikh Bahaie South St., Mulla Sadra St., Vanak Square, 1435916471 Tehran, Iran

High prevalence of borderline personality disorder, high comorbidity with other psychiatric disorders, impulsive reactions necessitate psychological interventions on this group of patients.

Objective: this study aimed to indicate the effect of dialectical behavior therapy individually and along with family therapy on borderline personality symptoms.

Materials and methods. Eight patients were selected based on diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), borderline personality disorder severity Index (BPDSI) and semi-structural interview (SCID-II). They divided into two groups: individual intervention and individual intervention with family education. All received Soler-based dialectical behavioral skills training (3-months) in 13 sessions of 120 minutes. In four stages, beginning of sessions, the median of treatment, end of the treatment, and three months after treatment, BPDSI questionnaire were filled and family of the second group completed McMaster questionnaire.

Results. The findings of Friedman test show the effectiveness of dialectic-behavioral skills training based on Soler model as a short-term model alone and along with family education in reducing the symptoms of borderline personality disorder. Wilcoxon test indicate the effectiveness of this method in reducing the symptoms in post-test. Three months follow-up indicates the stability of the results with a 95% confidence level. U Mann-Whitney indicates no significant difference between two groups.

Conclusion. Dialectical-behavior skills training based on the Soler model is effective in reducing the symptoms of borderline personality disorder and improving family function. It is recommended as a short term method to control the symptoms of borderline personality disorder and improvement the performance and communication among family members.

Keywords: borderline personality disorder (BPD); complementary treatment; dialectical-behavior skills training based on Soler model (DBT-ST); family therapy; short term intervention.

Contact: Atiyeh Safarzadeh; atiye.safarzadeh@gmail.com

For reference: Safarzadeh A, Bakhtiari M, Shaeiri MR, Kheradmand A, Saberihaji M. Effectiveness of dialectic-behavioral skills training based on Soler model alone and along with family education in reduction of borderline personality disorder symptoms with three months follow up. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):50–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-50-56

The prevalence of borderline personality disorder in the population is 1.6% to 5.9%. The prevalence of borderline personality disorder in primary care settings is about 6%, in people who go to outpatient mental health clinics, about 10%, and in-patients is about 20% [1]. Its criteria are summarized in five categories: self-dysfunctional behaviors, behavioral dysregulation, emotional dysregulation, interpersonal dysregulation, cognitive dysregulation. Each part requires special interventions [2]. Forty-six to 92% of borderline patients have committed suicide, 3–10% have successful suicide, and between 69% to 80% have self-harming behaviors [2, 3]. Seventy percent of borderline personality disorder have a history of self-harm such as self-burned [4, 5]. Reducing suicide and self-mutilation, effective coping styles, improvement patients' quality of life, significant prevalence

necessitates the treatment. Therefore, suitable therapeutic model which cover the symptoms of borderline personality disorder, and preventing the loss of clients, and reducing the cost of treatment is an important issue.

The dialectical behavioral therapy approach focuses on treatment and improvement of dysregulation in borderline patients, using a set of individual, group techniques and skills. Initially, this approach was designed to help borderline personality disorder with suicide attempts by Linehan [6]. It is a cognitive-behavioral therapy specifically designed to treat borderline personality disorder. There is a lot of evidences about the effectiveness of this method on borderline personality disorders. All indicate the effectiveness of dialectical-behavior therapy on para suicidal behaviors, suicidal idea, suicide attempts and self-harm [7, 8].

One limitation of the long-term dialectical-behavior approach is the likelihood of patients missing out [9, 10]. Short form of dialectical-behavior therapy has been developed to increase the effectiveness and reduce the missing clients in treatment period [11]. It decreases anxiety, depression and anger [11, 12].

These techniques change and improve emotional maladaptation. The dialectical-behavior skills training (DBT-ST) consists of reducing the vulnerability to emotions, managing the situation that triggered excitations, controlling attention to emotions and distracting attention from emotional stimuli [13]. The DBT-ST developed by Soler (2009) includes mindfulness techniques (2 sessions), interpersonal skills (4 sessions), emotional regulation (4 sessions), distress tolerance (3 sessions), skills enhancement, and relapse prevention (1 session), which is 3-months (13 sessions), each session is 120 minutes [11].

It is necessary to consider a model of treatment that influence on seven dimensions of borderline personality disorder in order to prevent the recurrence of symptoms. They are mood symptoms, emotional distress, non-adaptive traits such as anxiety, emotional instability and insecure attachment, conflictual interpersonal patterns, identity diffusion, metacognitive processes' impairment, and inappropriate environmental conditions [14]. There are several theories suggest some borderline patients benefit from combination of approaches and techniques [15–17].

Integrated therapeutic methods are in two ways: a manual is appropriate treatment based on information about etiology, stability, and personality structure. Secondly, an eclectic therapeutic model that is based on existing therapeutic principles and techniques [15–17]. Another therapeutic model for borderline patients that is used in this study is family therapy. Intervention for family of psychiatric disorders is also important. The disruptive environment is an important factor in formation and continuation of borderline disorder [18]. Family therapies for patients with personality disorder and specifically borderline personality disorder are the Ganderson and McLane method which are based on psychoeducation for patients and family, Hoffman dialectic-behavioral therapy, Fruzzetti couples and family therapy, family interrelationship which includes a set of mindfulness, problem-solving techniques and psychoeducation [19].

Family therapy implies the importance of eclectic treatments and the importance of the environment in which patient lives [20]. This study is done because of limited researches in Iran based on the effectiveness of integrated therapy for borderline personality disorder and lack of family therapy study on this group.

Dialectical-behavior therapy for family of borderline personality disorders is used as an additional and complementary treatment in addition to individual treatment. The first aim of the present study was to investigate the effectiveness of DBT-ST on borderline personality patients.

The second aim of research is to investigate whether training of dialectic-behavioral therapy techniques, along with the modification of family and their interactions is effective or not. The hypothesis in this study is that effectiveness of teaching dialectical-behavior skills training based on the Soler model alone and in combination with family education reduce the symptoms of borderline personality disorder.

Materials and methods. The present study is a case study. According to case studies [21, 22], eight clients with borderline personality disorder were selected. They were referred from health care centers and clinic of Shahid Ayatollah Taleghani hospital in Tehran.

Psychiatrist referred people with symptoms of borderline personality disorder, including suicidal thoughts, suicide attempts, self-mutilation, feeling emptiness and impulsive behavior to the researcher. These patients were evaluated for symptoms of borderline personality disorder based on Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) and semi-structured interview with SCID-II. Exclusion criteria were psychosis, bipolar disorder, substance abuse and lack of cooperation for medication (if necessary). Eight patients were selected and randomly included in two groups of individually treatment and individual with family treatment. All completed the informed consent form before meeting. Dialectical-behavior skills training manuals (therapist and workbook) were prepared and translated by researcher [23, 24]. This method is implemented in 13 sessions of 120 minutes each week. Intervention conducted individually and weekly for members who are unwilling to attend group meetings. The members of both groups and family of the second group received 13 sessions, 120-minutes of teaching dialectical-behavior skills training. They were evaluated in four stages before intervention, three weeks after beginning, end of the treatment and three months after treatment by borderline personality disorder severity index.

Family of second group completed the four steps of McMaster's family function device. In order to avoid bias in the results, members of the sample were not given any information on the interventions and effectiveness of it. Only the method and duration of intervention were explained. After completing the work, the results were analyzed with SPSS [21].

Methods. 1. Structural Clinical Interview for DSM (SCID): It is a structural clinical interview for assessment of psychological disorders. This diagnostic interview was first developed for diagnosis based on DSM-III-R and its current version based on DSM-IV has been updated. Sharifnia et al evaluated the reliability and validity of it for Iranian population. The findings showed that the diagnostic agreement for most of the diagnoses was moderate to good (Kappa higher than 0.6). Reliability in Iranian population for SCID-I is 0.95 and for II is 0.87 [25, 26].

2. Borderline Personality Disorder Severity Index (BPDSI): It is a semi-structured interview based on DSM-IV. It is used to assess the frequency and severity of specific symptoms of borderline personality disorder over the past 3 months. This measurement is used to measure the outcome of treatment. This scale is a semi-structured interview and consists of 70 items, arranged in nine subscales representing the nine DSM-IV BPD-criteria. For each item the frequency of the last three months is rated on an 11-point scale, running from 0 (never) to 10 (daily). Identity disturbance-items form an exception and are rated on 5-point Likert scales, running from 0 (absent) to 4 (dominant, clear and well-defined not knowing who he/she is), multiplied with 2.5 scores for the nine DSM-IV criteria are derived by average scores of subscales. The total score is the sum of the nine criteria scores (range 0–90). These 9 dimensions include unstable relationships, self-damaging impulsivity, affective instability, lack of anger control, recurrent

suicidal behavior, identity disturbance, chronic feelings of emptiness, avoids any abonnement, dissociation and paranoid ideation. This scale was first developed by Weaver and Clus (1993). Giesen-Bloo et al. (2005) reported an internal coefficient of 0.96 and a Cronbach alpha of 0.85. The simultaneous validity and construct validity were acceptable. Salavati reported a reliability coefficient of 0.85 in Iran [25].

3. *McMaster Family Assessment Device (FAD)*: One of the models that have been proposed for family functioning is McMaster family function model. It was presented by Epstein, Bishop and Levin at McMaster university in 1960s [27]. This model is based on a systematic approach that is structural,

organizational and changing pattern of the marital unit. This model evaluates six aspects of family, which are: problem solving, communication, roles, affective responsiveness, affective involvement and behavior control. In fact, the McMaster model assesses marriages and families. This questionnaire has 60 questions which identifies six aspects of family function. Cronbach's alpha coefficient questionnaire was 0.94 for the total questionnaire [28].

Reliability for total scale is 0.79, problem solving is 0.77, the communication is 0.72, the roles is 0.80, affective responsiveness is 0.55, behavior control is 0.75, and affective involvement is reported 0.72. The scoring of the McMaster family assessment

device (FAD) is scored from 1 to 4 [29]: I strongly agree (1) – I strongly disagree (4) and some questions are reverse scaling. A higher score indicates that the family function is weaker.

4. *The method of teaching dialectical-behavior skills training based on the Soler model*. Manual used in this research is dialectical-behavior skills training (therapist's manual, work book). The Soler model consists of 13, 120-minute sessions, which teach 4 skills [23, 24].

Four main techniques of dialectical behavioral therapy as well as psychosocial education were taught to family members of second group about the etiology and character of the borderline personality disorder. It consists of three parts: providing a bio-social model for patients and family members, supporting family and teaching dialectic-behavioral therapy skills, strengthening mental skills, empathy and validation in family [19]. People learn to recognize and express their emotions and make it possible to get a valid reaction from others and increase a healthy interaction [30].

Ethical Statement. This study was approved by ethical committee of Shahid Beheshti university of Medical Science, in 2018. Ethic code is IR.SBMU.MSP.REC.1395.449. Authors confirmed commitment to American Psychological Association (APA) ethical standards in this treatment and it is necessary to be mentioned that all members are voluntary participated in this study and were informed about the intention of this intervention and filled the letter of satisfaction.

Results. Descriptive findings indicate that the sample age is between 20 and 31 years old (25 ± 3.85). In this study, 37.5% of the subjects ($n=3$) were single and 62.5% were married ($n=5$). Two persons had diploma, 3 persons had high diploma, 1 person had bachelor degree and 2 persons had master degree. The results of the Mann-Whitney test in pre-

Table 1. *Friedman test results of the first and second groups in (PBDSI) and (McMaster)*

| Questionnaire | Sub-scale | Friedman test | Intervention group | Significant level |
|--|-----------------------------|---------------|--------------------|-------------------|
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Overall score | 12 | 1 | 0.007* |
| | | 12 | 2 | 0.007* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Interpersonal relationships | 10.89 | 1 | 0.012* |
| | | 11.15 | 2 | 0.001* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Rejection | 10.73 | 1 | 0.013* |
| | | 11.1 | 2 | 0.011* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Identity | 1.05 | 1 | 0.011* |
| | | 9.25 | 2 | 0.026* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Impulsivity | 11 | 1 | 0.012* |
| | | 10.73 | 2 | 0.013* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Suicide | 12 | 1 | 0.007* |
| | | 11.76 | 2 | 0.008* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Emotional instability | 10.89 | 1 | 0.012* |
| | | 10.89 | 2 | 0.012* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Emptiness | 10.89 | 1 | 0.012* |
| | | 11.75 | 2 | 0.008* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Explosive anger | 8.79 | 1 | 0.032* |
| | | 11.1 | 2 | 0.011* |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Paranoia | 9.5 | 1 | 0.019* |
| | | 8.61 | 2 | 0.035* |
| McMaster Family Performance | Problem Solving | 10.23 | 2 | 0.017* |
| McMaster Family Performance | Connections | 8.16 | 2 | 0.043* |
| McMaster Family Performance | Roles | 9.85 | 2 | 0.02* |
| McMaster Family Performance | Responsiveness | 5.91 | 2 | 0.116 |
| McMaster Family Performance | Emotional involvement | 10.65 | 2 | 0.014* |
| McMaster Family Performance | Behavioral control | 11.36 | 2 | 0.01* |
| McMaster Family Performance | General family function | 11.75 | 2 | 0.008* |

* – $P < 0.05$.

test stage indicated that the members had no significant difference before the intervention. The difference in the results in post-test is the result of treatment. Patients who had non-threatening suicidal thoughts only received a psychotherapy program but others referred to psychiatrist for medication for suicidal thoughts or suicide attempt.

The Friedman test is a non-parametric statistical test and used to detect differences in treatments across multiple test attempts. The results of table 1 show the effectiveness of dialectic-behavior skills training in reduction of symptoms of borderline personality in both groups.

Wilcoxon is a non-parametric statistical test is used to repeated measurements in order to find which measurements are significantly different from pre-test.

The cases marked with * in table 2, 3 show that the difference between the pre-test and the post test are significant at the level of $P < 0.05$, and therefore first hypothesis (effectiveness of the method of teaching dialectic-behavioral therapy skills in reduction of symptoms of borderline personality disorder) and second hypothesis (effectiveness of the method of teaching dialectic-behavioral therapy skills in combination with family education in reduction of the symptoms of borderline personality disorder and improvement of family functions) were confirmed. The results of the Wilcoxon test showed no significant difference between the post-test and follow-up stages at level of $P < 0.05$ and indicates the stability of the results in three months follow up.

There is no significant difference between two groups and therefore the third hypothesis of the research (difference between two groups is significant) is rejected (table 4).

Discussion. The findings of Friedman test in the first and second groups show the effectiveness of dialectic-behavioral skills training based on Soler model as a short-term model alone and along with family education in reducing the symptoms of borderline personality disorder (with a 95% confidence level). Wilcoxon test results indicated that there was a significant difference between the results of the pre-test and post-test and reducing the symptoms in post-test and first hypothesis (effectiveness of the method of teaching dialectic-behavioral dialectical behavior therapy skills in reduction of symptoms of borderline personality disorder) was confirmed. The results of the present study are in line with the results of the studies that indicate the effectiveness of DBT-ST [31–36].

The results indicate the effectiveness of this method in improving family function, which is measured by McMaster's family function device and reducing the symptoms of borderline personality disorder in the second group so second hypothesis effectiveness of teaching dialectic-behavioral therapy skills in combination with family education in reduction symptoms of borderline personality disorder and improvement of family functions was confirmed.

Miller points out that the purpose of individual and family therapy is reducing the interactions that lead to self-mutilation and suicide. Interpersonal skills are taught to improve interactions and reduce violence or conflicts [37]. The results of this research indicate teaching of dialectical-behavior skills training for spouses improve family function and emotional involvement, behavioral control, roles and problem solving. Similar research indicates the effectiveness of this method for family on decreasing invalidating interactions, reducing self-mutilation, suicide and emotional dysregulation in patients and controlling depression of family members [19, 37].

The invalidating environment rejects personal experiences, suppressing emotional expression and reinforcing dysfunctional problem solving. Members disconfirm themselves and they do not learn naming their emotions, regulate them, cope with distress and rely on their emotional responses, and find the wrong ways to regulate emotions [19].

The results of U Mann-Whitney test did not show any significant difference between the first and second groups and so third hypothesis of research (there is significant differences between two groups) was not confirmed.

Regarding to nonsignificant difference between two, it is necessary to explain this issue.

This group of patients are influenced by their environment and interactions with caregivers and should not be limited to family psychoeducation. The American psychiatric association (APA) stated that there is little information about the effectiveness of family therapy in managing borderline personality patients, but family therapy alone cannot be proposed for treatment of this

Table 2. *Wilcoxon test for results of the pre-test & post-test and post-test & three months follow up stages of BPDSI questionnaire in the first group*

| Subscale | Compared stage | Wilcoxon Test | Significant Level |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------|-------------------|
| Rejection | Pre-test and post-test stage | -3.97 | 0.014* |
| | Post-test and follow-up phases | -0.365 | 0.715 |
| Interpersonal relationships | Pre-test and post-test stage | -2.35 | 0.036* |
| | Post-test and follow-up phases | -0.577 | 0.564 |
| Identity | Pre-test and post-test stage | -3.3 | 0.02* |
| | Post-test and follow-up phases | -0.577 | 0.564 |
| Impulsivity | Pre-test and post-test stage | -2.3 | 0.037* |
| | Post-test and follow-up phases | -0.447 | 0.655 |
| Suicide | Pre-test and post-test stage | -2.55 | 0.031* |
| | Post-test and follow-up phases | -1.826 | 0.068 |
| Emotional instability | Pre-test and post-test stage | -2.91 | 0.025* |
| | Post-test and follow-up phases | -1.069 | 0.285 |
| Emptiness | Pre-test and post-test stage | -3.69 | 0.017* |
| | Post-test and follow-up phases | -1.069 | 0.285 |
| Explosive anger | Pre-test and post-test stage | -3.8 | 0.016* |
| | Post-test and follow-up phases | -1.342 | 0.18 |
| Paranoia | Pre-test and post-test stage | -2.07 | 0.044* |
| | Post-test and follow-up phases | -1.342 | 0.18 |
| Overall score | Pre-test and post-test stage | -3.43 | 0.019* |
| | Post-test and follow-up phases | -1.826 | 0.068 |

* – $P < 0.05$.

group. Psychoeducation should be distinguished from family therapy [38]. More specific interventions, including couple therapy, for spouses of borderline personality disorders are suggested.

Family therapy is an additional treatment, along with individual therapy for borderline personality disorder, because teaching skills to family members will reduce impulsivity and interruptive behaviors which interfere with the treatment process. This treatment is more appropriate for those who are still living with their families and parents of children who are suffering from interruptive problems.

Table 3. *Wilcoxon test for pre-test & post-test and post-test & three months follow up results in the BPDSI questionnaire and McMaster's family performance questionnaire in the second group*

| Questionnaire | Subscale | Stage | Wilcoxon test | Significant level |
|--|-----------------------------|--------------------------------|---------------|-------------------|
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Rejection | Pre-test and post-test stage | -3.08 | 0.023* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.604 | 0.109 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Interpersonal relationships | Pre-test and post-test stage | -3.28 | 0.019* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.069 | 0.285 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Identity | Pre-test and post-test stage | -2.78 | 0.027* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.633 | 0.102 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Impulsivity | Pre-test and post-test stage | -2.54 | 0.032* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.289 | 0.197 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Suicide | Pre-test and post-test stage | -3.85 | 0.015* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.604 | 0.109 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Emotional instability | Pre-test and post-test stage | -3.85 | 0.015* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.069 | 0.285 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Emptiness | Pre-test and post-test stage | -3.93 | 0.015* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.826 | 0.068 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Explosive anger | Pre-test and post-test stage | -2.01 | 0.046* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.289 | 0.197 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Paranoia | Pre-test and post-test stage | -2.78 | 0.027* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.604 | 0.109 |
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Overall score | Pre-test and post-test stage | -3.04 | 0.023* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.826 | 0.068 |
| FAD Family Measurement Tool | Problem Solving | Pre-test and post-test stage | -2.527 | 0.012* |
| | | Post-test and follow-up phases | -0.447 | 0.655 |
| FAD Family Measurement Tool | Connections | Pre-test and post-test stage | -2.375 | 0.018* |
| | | Post-test and follow-up phases | -0.985 | 0.917 |
| FAD Family Measurement Tool | Roles | Pre-test and post-test stage | -2.524 | 0.012* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.081 | 0.279 |
| FAD Family Measurement Tool | Responding | Pre-test and post-test stage | -1.787 | 0.074* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.414 | 0.157 |
| FAD Family Measurement Tool | Emotional involvement | Pre-test and post-test stage | -2.536 | 0.011* |
| | | Post-test and follow-up phases | -0.707 | 0.48 |
| FAD Family Measurement Tool | Behavioral control | Pre-test and post-test stage | -2.53 | 0.011* |
| | | Post-test and follow-up phases | -0.136 | 0.892 |
| FAD Family Measurement Tool | General family function | Pre-test and post-test stage | -2.521 | 0.012* |
| | | Post-test and follow-up phases | -1.414 | 0.157 |

* – P<0.05.

Personality disorder has a negative correlation with marital satisfaction and increases verbal and physical violence. They cannot or are unwilling to face the challenges of life, and this issue intensifies interpersonal problems. People with borderline personality disorder and dependent personality disorder have the most rates of marital dissatisfaction, verbal violence, emotional instability and identity problems associated with that predisposes a person with inefficient communication patterns, impulsivity, violence and instability. One of the main goals of treatment is that each of couples will have an insight into their behaviors [39].

DBT-ST is a short-term educational intervention that may not be able to cover all the symptoms and issues, it is necessary to use family therapy and other therapeutic approaches. Couples and family members' improvement in interactions eliminate the main issues of the person with borderline personality disorder, including dysfunctional defense mechanisms, paranoia, emotional distress, suicide and self-harm. Family therapy and couple therapy are considered as complementary therapies along with individual treatments [39].

According to the results of this study, the priority and importance of individual therapies is presented and it seems that if eclectic therapies such as schema therapy and dialectical-behavior therapy or analytic approaches included, it will be more functional [22, 40].

It should be noted that most of family therapy studies have been conducted on individuals who have had bipolar disorder or attempted suicide and few studies about effectiveness of family therapy interventions and specifically the effectiveness of dialectical-behavior therapy in reducing the symptoms of borderline personality disorder were published. More studies are recommended to investigate the effectiveness of DBT-ST method and compare the effectiveness of eclectic methods, such as family therapy and couple therapy, along with individual therapies in reducing the symptoms of borderline personality disorder and the stability of results of treatment.

Limitation. Finally, considering the low number of samples and the fact that family therapy is limited to teaching dialectical-behavioral skills, concluding and generalizing of results should be done with cautious. It is suggested to adopt other complementary approaches with individual treatment which basically focused on improving interpersonal patterns. Different eclectic methods

Table 4. *U Mann-Whitney test for difference between two groups after intervention*

| Questionnaire | Subscale | Whitney test | Significant level |
|--|---------------|--------------|-------------------|
| Borderline Personality Disorder Severity Index | Overall score | 8 | 1 |

should be considered and their effectiveness compared to individual interventions, in order to obtain a fairly reliable result about the necessity and priority of treatment for borderline personality disorder.

It should be noted that most family therapy studies have been conducted on bipolar disorder. Therefore, more studies are recommended to investigate the effectiveness of the DBT-ST method and examine the effectiveness of eclectic methods, such as family therapy and couple therapies, in reducing the symptoms

of borderline personality disorder and improvement of communication of family members.

Conclusion. The results of this study illustrate the effectiveness of dialectical-behavior skills training based on the Soler model as a short-term method for reducing the symptoms of borderline personality disorder. In addition, in second group, the symptoms of borderline personality disorder and family members performance were improved. Although it shows the effectiveness and importance of eclectic and family therapy interventions, The difference between two groups is not significant. Individual treatment is first option and family therapy is recommended as an additional and complementary treatment, along with individual therapy.

Acknowledgment

This manuscript derived from Ms. Safarzadeh thesis for PhD degree in Shahid Behshti University of Medical Sciences in 2018 with registration code of M459 and it is available in this university. We thank all of patients in clinic of Shahid Ayatollah Taleghani Hospital in Tehran for their assistance with taking part in this research as sample groups.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kulacaoglu F, Kose S. Borderline Personality Disorder (BPD): In the Midst of Vulnerability, Chaos, and Awe. *Brain Sci.* 2018 Nov 18;8(11):201. doi: 10.3390/brain-sci8110201
- Schmahl C, Herpertz SC, Bertsch K, et al. Mechanisms of disturbed emotion processing and social interaction in borderline personality disorder: state of knowledge and research agenda of the German Clinical Research Unit. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul.* 2014 Sep 9;1:12. doi: 10.1186/2051-6673-1-12
- Brickman LJ, Ammerman BA, Look AE, et al. The relationship between non-suicidal self-injury and borderline personality disorder symptoms in a college sample. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul.* 2014 Sep 25;1:14. doi: 10.1186/2051-6673-1-14. eCollection 2014.
- Linehan MM, Heard HL, Armstrong HE. Naturalistic follow-up of a behavioral treatment for chronically parasuicidal borderline patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Dec;50(12):971-4. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820240055007
- Linehan M. Skills training manual for treating borderline personality disorder: New York: Guilford Press; 1993.
- Linehan MM, Armstrong HE, Suarez A, et al. Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1991 Dec;48(12):1060-4. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810360024003
- May JM, Richardi TM, Barth KS. Dialectical behavior therapy as treatment for borderline personality disorder. *Ment Health Clin.* 2016 Mar 8;6(2):62-67. doi: 10.9740/mhc.2016.03.62. eCollection 2016 Mar.
- Westad YAS, Hagen K, Jonsbu E, Solem S. Cessation of Deliberate Self-Harm Behavior in Patients With Borderline Personality Traits Treated With Outpatient Dialectical Behavior Therapy. *Front Psychol.* 2021 Feb 26;12:578230. doi: 10.3389/fpsyg.2021.578230. eCollection 2021.
- Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res.* 2012 Oct 1;36(5):427-40. doi: 10.1007/s10608-012-9476-1. Epub 2012 Jul 31.
- McMain SF, Chapman AL, Kuo JR, et al. The effectiveness of 6 versus 12-months of dialectical behaviour therapy for borderline personality disorder: the feasibility of a shorter treatment and evaluating responses (FASTER) trial protocol. *BMC Psychiatry.* 2018 Jul 17;18(1):230. doi: 10.1186/s12888-018-1802-z
- Soler J, Pascual JC, Tiana T, et al. Dialectical behaviour therapy skills training compared to standard group therapy in borderline personality disorder: a 3-month randomised controlled clinical trial. *Behav Res Ther.* 2009 May;47(5):353-8. doi: 10.1016/j.brat.2009.01.013. Epub 2009 Jan 29.
- Storebo OJ, Stoffers-Winterling JM, Völlm BA, et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 4;5(5):CD012955. doi: 10.1002/14651858.CD012955.pub2
- Davarani ZZ, Heydarinasab L. The effectiveness of dialectical behavior therapy skills to reduction in difficulty in emotion regulation among students. *Revista Argentina de Clinica Psicologica.* 2019;28(5):842.
- Livesley WJ, Dimaggio G, Clarkin JF. Why integrated treatment?: General principles of therapeutic change. Integrated treatment for personality disorder: A modular approach. New York, NY, US: The Guilford Press; 2016. P. 3-18.
- Choi-Kain LW, Finch EF, Masland SR, et al. What Works in the Treatment of Borderline Personality Disorder. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2017;4(1):21-30. doi: 10.1007/s40473-017-0103-z. Epub 2017 Feb 3.
- Livesley WJ. Moving beyond specialized therapies for borderline personality disorder: the importance of integrated domain-focused treatment. *Psychodyn Psychiatry.* 2012 Mar;40(1):47-74. doi: 10.1521/pdps.2012.40.1.47
- Livesley WJ. Integrated treatment: A conceptual framework for an evidence-based approach to the treatment of personality disorder. *J Pers Disord.* 2012 Feb;26(1):17-42. doi: 10.1521/pedi.2012.26.1.17
- Guile JM, Boissel L, Alaux-Cantin S, de La Riviere SG. Borderline personality disorder in adolescents: prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther.* 2018 Nov 23;9:199-210. doi: 10.2147/AHMT.S156565. eCollection 2018.
- Hoffman PD, Fruzzetti AE. Advances in interventions for families with a relative with a personality disorder diagnosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2007 Feb;9(1):68-73. doi: 10.1007/s11920-007-0012-z
- Gunderson JG. Handbook of good psychiatric management for borderline personality disorder. American Psychiatric Pub; 2014.
- Taghizadeh M, Ghorbani T, Saffarinia M. Effectiveness of Emotion Regulation Techniques of Dialectical Behavior Therapy on Emotion Regulation Strategies in Women with Borderline Personality Disorder and Substance Abuse Disorder: Multiple Baseline Design. *Res Psychol Health.* 2015;9(3):66-73.

22. Loveless JP, Whited MC, Rhodes AC, Cellucci T. The Blending of Evidenced-Based Protocols in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Case Study. *Clin Case Stud.* 2016;15(5):392-408.
23. Linehan MM. DBT Skills Training Manual. 2nd ed. The Guilford Press; 2015.
24. Linehan MM. DBT Skills Training Handouts and Worksheets. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2015.
25. Salavati M. Maladaptive Schemas and efficacy of schema therapy in patients with borderline Borderline personality Disorders. Tehran: Iran University of Medical Sciences; 2007.
26. Mohammadkhani P, Jokar M, Jahani-Tabesh O, Tamannaie-Far S. Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (Persian Version). Tehran: Danjeh; 2011.
27. Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster family assessment device. *J Marital Family Ther.* 1983;9(2):171-80.
28. Beyrami M, Farnam A, Gholizadeh H, Imani M. Depressed patient's family functioning, a study based on McMaster model. *Med J Tabriz Univ Med Sci.* 2010;23(2).
29. Zadehmohammadi A, Malek Khosravi G. The Preliminary Study of Psychometric and Reliability of Family Assessment Device. *J Family Res.* 2006;2(5).
30. Fruzzetti AE, Santisteban DA, Hoffman PD. Dialectical behavior therapy with families. 2007.
31. Soler J, Pascual JC, Tiana T, et al. Dialectical behaviour therapy skills training compared to standard group therapy in borderline personality disorder: a 3-month randomised controlled clinical trial. *Behav Res Ther.* 2009 May;47(5):353-8. doi: 10.1016/j.brat.2009.01.013. Epub 2009 Jan 29.
32. Neacsiu AD, Rizvi SL, Linehan MM. Dialectical behavior therapy skills use as a mediator and outcome of treatment for borderline personality disorder. *Behav Res Ther.* 2010 Sep;48(9):832-9. doi: 10.1016/j.brat.2010.05.017. Epub 2010 May 23.
33. Stepp SD, Epler AJ, Jahng S, Trull TJ. The effect of dialectical behavior therapy skills use on borderline personality disorder features. *J Pers Disord.* 2008 Dec;22(6):549-63. doi: 10.1521/pedi.2008.22.6.549
34. Kliem S, Kröger C, Kosfelder J. Dialectical Behavior Therapy for Borderline Personality Disorder: A Meta-Analysis Using Mixed-Effects Modeling. *J Consult Clin Psychol.* 2010 Dec;78(6):936-51. doi: 10.1037/a0021015
35. Neacsiu AD, Lungu A, Harned MS, Rizvi SL, Linehan MM. Impact of dialectical behavior therapy versus community treatment by experts on emotional experience, expression, and acceptance in borderline personality disorder. *Behav Res Ther.* 2014 Feb;53:47-54. doi: 10.1016/j.brat.2013.12.004. Epub 2013 Dec 19.
36. Van Goethem A, Mulders D, Muris M, et al. Reduction of self-injury and improvement of coping behavior during dialectical behaviour therapy (DBT) of patients with borderline personality disorder. *Int J Psychology Psychol Ther.* 2012;12(1):21-34.
37. Vogelzang E. DBT-A and Parental Inclusion in Skills Training Groups. 2017.
38. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). 5th ed. American Psychiatric Association Publishing; 2013. 991 p.
39. Landucci J, Foley GN. Couples Therapy: Treating Selected Personality-disordered Couples Within a Dynamic Therapy Framework. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11(3-4):29-36.
40. Leppänen V, Kärki A, Saariaho T, et al. Changes in schemas of patients with severe borderline personality disorder: the Oulu BPD study. *Scand J Psychol.* 2015 Feb;56(1):78-85. doi: 10.1111/sjop.12172. Epub 2014 Oct 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 16.10.2022/29.12.2022/11.01.2023

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.

Safarzadeh A. <https://orcid.org/0000-0002-1771-1883>
 Bakhtiari M. <https://orcid.org/0000-0002-5106-9775>
 Shaeiri M.R. <https://orcid.org/0000-0002-2037-3475>
 Kheradmand A. <https://orcid.org/0000-0002-3704-9233>
 Saberihaji M. <https://orcid.org/0000-0002-3455-7013>

Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями

Новикова М.С., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

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

Цель исследования — изучение эффективности комбинации нелекарственных методов в терапии недементных когнитивных нарушений сосудистой этиологии.

Материал и методы. В исследовании участвовало 60 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ($n=30$, средний возраст — $63,7\pm 8,8$ года) получала комбинацию немедикаментозных методов в виде когнитивного тренинга, физической активности и планирования питания в течение 1 мес; пациентов 2-й группы ($n=30$, средний возраст — $64,2\pm 10,7$ года) однократно информировали о целесообразности здорового питания и поддержания умственной и физической активности. Нейropsychологическое тестирование было проведено на этапе включения, сразу после месячного курса лечения, через 6 мес и через год после начала исследования. Исходно значимых различий между группами по показателям когнитивных функций не было.

Результаты. После месячного лечения результаты нейropsychологического тестирования значимо ($p<0,05$) улучшились по сравнению с первым визитом в 1-й группе: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) — с $22,5\pm 2,4$ до $23,7\pm 2,8$, тест прокладывания маршрута (TMT) часть А — с $56,9\pm 20,1$ до $49,3\pm 21,7$; TMT часть В — с $116,8\pm 47,8$ до $93,5\pm 36,3$; показатели символично-цифрового теста (Digit Symbol Substitution Test, DSST) возросли с $26,6\pm 9,0$ до $28,8\pm 9,0$. Показатели теста категориальных и литеральных ассоциаций увеличились с $14,9\pm 4,1$ до $16,5\pm 4,6$ и с $10,0\pm 1,7$ до $11,6\pm 1,9$ соответственно. Во 2-й группе через месяц после начала исследования значимых отличий от исходного уровня по нейropsychологическим тестам получено не было. Различия между группами на момент второго визита были статистически значимы ($p<0,05$) по MoCA-тесту, тестам прокладывания маршрута (части А, В), DSST и тестам ассоциаций. Значимые различия между группами сохранялись в течение первых 6 мес, но нивелировались по истечении 12 мес наблюдения.

Заключение. Многомодальная нелекарственная терапия у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии способствует улучшению основных когнитивных показателей.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения; сосудистые когнитивные нарушения; недементные когнитивные нарушения; когнитивный тренинг; физические упражнения; планирование питания; немедикаментозное лечение когнитивных нарушений.

Контакты: Мария Сергеевна Новикова, nov5656@yandex.ru

Для ссылки: Новикова МС, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):57–64.

DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64

Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment

Novikova M.S., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

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

Objective: to study the effectiveness of a combination of non-drug methods in the treatment of non-dementia cognitive impairment of vascular etiology.

Material and methods. The study involved 60 patients with moderate cognitive impairment of vascular etiology. The patients were divided into two groups: group 1 ($n=30$, mean age 63.7 ± 8.8 years) received a combination of non-drug methods in the form of cognitive training, physical activity and meal planning for 1 month; patients of the 2nd group ($n=30$, mean age 64.2 ± 10.7 years) were once informed about the advisability of a healthy diet and maintenance of mental and physical activity. Neuropsychological testing was done at the inclusion stage of the study, immediately after 1 month course of treatment, 6 months and a year after the start of the study. There were no significant differences between the groups in terms of cognitive functions at baseline.

Results. After a month of treatment, in the 1st group the results of neuropsychological testing significantly ($p<0.05$) improved compared to the first visit: Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA-test) — from 22.5 ± 2.4 to 23.7 ± 2.8 , Trail making test part A — from 56.9 ± 20.1 , up to 49.3 ± 21.7 ; Trail making test part B — from 116.8 ± 47.8 to 93.5 ± 36.3 ; the Digit Symbol Substitution test (DSST) scores increased from 26.6 ± 9.0 to 28.8 ± 9.0 . Categorical and literal fluency increased from 14.9 ± 4.1 to 16.5 ± 4.6 and from 10.0 ± 1.7 to 11.6 ± 1.9 .

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):57–64

respectively. In the 2nd group, 1 month after the start of the study, there were no significant differences from the baseline in neuropsychological tests. Differences between the groups at the second visit were statistically significant ($p < 0.05$) according to the MoCA test, Trail making tests (parts A, B), DSST, and association tests. Significant differences between groups persisted during the first 6 months, but disappeared after 12 months of follow-up.

Conclusion. Multimodal non-drug therapy in patients with moderate cognitive impairment of vascular etiology improves the main cognitive parameters.

Keywords: moderate cognitive impairment; vascular cognitive impairment; non-dementia cognitive impairment; cognitive training; physical exercise; nutrition planning; non-drug treatment of cognitive impairment.

Contact: Maria Sergeevna Novikova; nov5656@yandex.ru

For reference: Novikova MS, Zakharov VV, Vakhnina NV. Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64

Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания являются самыми частыми причинами когнитивных нарушений (КН) [1]. КН при указанных заболеваниях в подавляющем большинстве случаев развиваются относительно медленно и последовательно проходят через стадии субъективных, умеренных и выраженных нарушений [2].

На стадии выраженных КН наиболее часто применяются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [3, 4]. Но при умеренных КН (УКН) использование данных препаратов не имеет убедительной доказательной базы [5–7].

В последние годы особый интерес у врачей и исследователей вызывают нефармакологические методы коррекции КН, такие как планирование питания, физическая активность и когнитивный тренинг. Показана эффективность данных методов у пациентов с синдромом УКН [8, 9]. Однако эффективность немедикаментозного лечения может быть различной у пациентов с сосудистой и нейродегенеративной этиологией КН. До настоящего времени не проводилось отдельного исследования эффективности комбинированного немедикаментозного лечения у пациентов с сосудистыми КН, не достигающими степени выраженности деменции.

Цель исследования – изучение влияния комбинации нелекарственных методов лечения на когнитивные функции (КФ) при недементных сосудистых КН.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности комбинации немедикаментозных методов в отношении сосудистых КН, не достигающих степени деменции. В исследование было включено 60 пациентов с диагнозом сосудистые УКН. **Критерии включения:** подписанное информированное согласие; возраст старше 40 лет; наличие КН по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест; результат <26 баллов); наличие синдрома УКН; специфический для цереброваскулярного заболевания «подкорковый» характер КН с преобладанием нарушений внимания и управляющей функции; нейрорадиологические признаки сосудистого поражения головного мозга – по крайней мере один из следующих: клинически значимая гиперинтенсивность белого вещества (Fazecas 2 или 3), множественные (более двух) лакунарные инфаркты вне ствола или церебральные микрокровоизлияния аналогичного числа и локализации.

Критерии невключения в исследование: тяжелая депрессия (>20 баллов по Шкале депрессии Бека); наличие

клинических или нейрорадиологических признаков коморбидного нейродегенеративного заболевания; наличие иного неврологического или психиатрического заболевания (за исключением цереброваскулярного); деменция; тяжелая или нестабильная сопутствующая соматическая патология.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; декомпенсация соматической патологии; изменение проводимой медикаментозной терапии.

Пациенты методом простой рандомизации (метод генерации случайных чисел) были разделены на две группы, сопоставимые по демографическим характеристикам, тяжести сосудистого поражения мозга по данным клинического и нейрорадиологического обследования, сопутствующим заболеваниям, неврологическому статусу и результатам нейропсихологического тестирования. Группа исследования (1-я группа; $n=30$) получала комбинацию немедикаментозных методов в течение 1 мес и лечение базисного сосудистого заболевания; группа сравнения (2-я группа; $n=30$) получала лечение базисного сосудистого заболевания и общие рекомендации по образу жизни, диете, целесообразности умственной и физической активности.

Комбинация нелекарственных методов включала выполнение комплекса физических упражнений, программу когнитивного тренинга (разработана совместно с проф. И.С. Преображенской), а также план питания в соответствии с диетой MIND (Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay). Данная диета представляет собой сочетание средиземноморской (Mediterranean) и антигипертензивной (DASH) диет с активным включением в рацион растительных цельнозерновых продуктов, ограничением молочных продуктов, полуфабрикатов, соли, сахара, животных жиров [10]. Комплекс физических упражнений включал 30 мин аэробных нагрузок в день. Вид физической активности подбирался индивидуально, в зависимости от физической подготовленности и предпочтений пациента. Когнитивный тренинг проводился пациентами дома самостоятельно, после вводного ознакомительного занятия, и включал упражнения, направленные на различные когнитивные домены: запоминание, ассоциативное и абстрактное мышление, счет, творческую активность и пр. Пример упражнений приведен в приложении.

Всем пациентам четыре раза проводилось нейропсихологическое тестирование: на момент включения в исследование, спустя 1 мес после курса лечения, через 6 мес и че-

рез 1 год после начала исследования. Использовались МоСА-тест [11], тест прокладывания маршрута (Trail Making Test, TMT), части А и В [12], символично-цифровой тест (Digit Symbol Substitution Test, DSST) [13], ассоциации [14], тест «12 слов»; сокращенный вариант Бостонского теста называния [15].

Распределение признака в группе определялось на основании критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения различий между группами использовался критерий Манна–Уитни, для определения различий между визитами внутри группы – критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России (протокол №06-22 от 16.03.2022).

Результаты. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

На момент включения в исследование не было статистически значимых различий между группами по исходным показателям нейропсихологического тестирования (табл. 2).

На момент второго визита в группе лечения было отмечено значимое ($p < 0,05$) улучшение по МоСА-тесту (см. рисунок), ТМТ (части А, В), символично-цифровому тесту, тестам ассоциаций. Во время третьего визита сохранялось значимое улучшение по тестам ассоциаций. Заключительное тестирование показало небольшое, но статистически значимое ($p < 0,05$) ухудшение всех нейропсихологических показателей по сравнению с исходным визитом (см. табл. 2).

Во 2-й группе на момент 2-го визита не было статистически значимых различий по сравнению с 1-м визитом (см. табл. 2); значимое ухудшение ($p < 0,05$) в тесте литеральных ассоциаций, ТМТ (части А, В) было зафиксировано уже через полгода и сохранялось или усиливалось к концу года наблюдения (см. табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

| Показатель | 1-я группа (n=30) | 2-я группа (n=30) |
|--|-------------------|-------------------|
| Пол, м/ж | 12/18 | 14/16 |
| Уровень образования, число лет обучения, М±σ | 11,5±3,0 | 11,2±3,6 |
| Возраст, годы, М±σ | 63,7±8,8 | 64,2±10,7 |
| Сопутствующие заболевания, n (%): | | |
| артериальная гипертензия | 30 (100) | 30 (100) |
| сахарный диабет | 5 (17) | 4 (13) |
| фибрилляция предсердий | 7 (23) | 7 (23) |
| дислипидемия | 11 (33) | 12 (36) |

При сравнении групп между собой отмечено значимое ($p < 0,05$) превосходство группы лечения по МоСА-тесту, ТМТ (части А, В), символично-цифровому тесту, тесту ассоциаций на момент 2-го визита. Через полгода сохранялось значимое ($p < 0,05$) преимущество по тесту МоСА, тесту ассоциаций. Заключительное тестирование различий между группами не выявило.

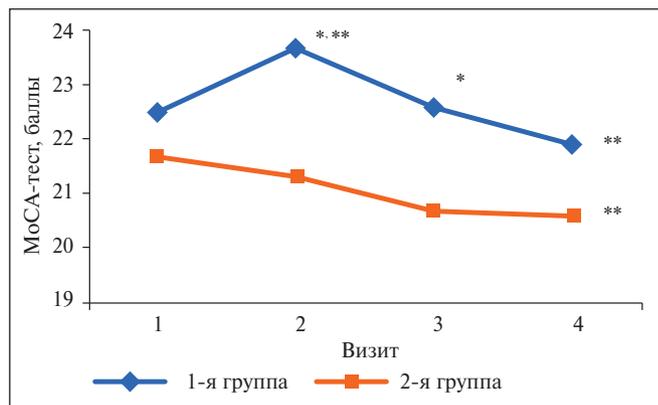
Проведена сравнительная оценка медиан абсолютной динамики результатов нейропсихологического тестирования в группах. Результаты представлены в табл. 3. Были получены значимые различия ($p < 0,05$) между группами во время 2-го и 3-го визитов по МоСА, ТМТ (части А, В), тесту ассоциаций.

Обсуждение. Таким образом, у пациентов с легкими и умеренными КН сосудистой этиологии на фоне применения комбинации нелекарственных методов наблюдалось значимое улучшение КФ. Сразу после проведения комп-

Таблица 2. Динамика изменения КФ
Table 2. Dynamics of cognitive functions

| Показатель | 1-й визит (день 0) | | 2-й визит (день 30) | | 3-й визит (день 182) | | 4-й визит (день 365) | |
|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|
| | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа |
| МоСА-тест | 22,5±2,4 | 21,7±2,4 | 23,7±2,8*.* | 21,3±2,4 | 22,6±2,9* | 20,7±2,8 | 21,9±2,7** | 20,6±2,5** |
| TMT А | 56,9±20,1 | 68,3±27,6 | 49,3±21,7*.* | 69,5±26,9 | 59,3±29,2* | 69,5±26,9** | 62,0±30,0** | 74,5±30,0** |
| TMT В | 116,8±47,8 | 119,3±57,3 | 93,5±36,3*.* | 118,9±56 | 115,5±50,2 | 132,5±66,3** | 129,4±56,7** | 136,0±63,9** |
| DSST | 26,6±9,0 | 23,3±8,4 | 28,8±9,0*.* | 23,3±8,5 | 25,7±8,4 | 29,9±9,0 | 24,8±8,0** | 22,6±9,1** |
| Категориальные ассоциации | 14,9±4,1 | 13,3±3,7 | 16,5±4,6*.* | 13,7±3,7 | 16,0±4,7*.* | 13,6±3,8 | 14,4±4,2** | 12,6±3,4** |
| Литеральные ассоциации | 10,0±1,7 | 10,8±2,1 | 11,6±1,9*.* | 10,6±1,4 | 11,0±1,8 | 10,0±1,6** | 9,8±2,0** | 10,2±1,4** |
| FAB | 16,6±1,2 | 16,5±1,4 | 16,9±1,1 | 16,7±1,3 | 16,3±1,3 | 16,8±1,1 | 16,4±1,4 | 16,6±1,6 |
| Тест рисования часов | 7,9±1,4 | 7,7±1,8 | 8,0±1,4 | 7,8±1,6 | 7,9±1,6 | 7,7±1,4 | 7,7±1,4 | 7,5±1,3 |
| Тест «12 слов» | 21,9±1,9 | 21,6±1,6 | 22,2±1,8 | 21,5±1,5 | 22,1±1,9 | 21,5±1,8 | 21,8±2,2 | 21,4±1,7 |
| Бостонский тест называния | 36,3±3,6 | 34,3±4,1 | 37,1±3,0 | 34,4±4,0 | 36,6±3,3 | 34,2±4,1 | 36,6±3,4 | 34,3±4,1 |

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – значимые различия между группами во время одного визита ($p < 0,05$); ** – значимые различия между 1-м и последующими визитами внутри группы ($p < 0,05$). FAB (Frontal Assessment Battery) – Батарея тестов для оценки лобной дисфункции.



Динамика показателей MoCA-теста.

* – значимые различия между группами во время одного и того же визита ($p < 0,05$); ** – значимые различия между 1-й и последующими визитами внутри группы ($p < 0,05$)

Dynamics of MoCA-test indicators.

* – significant differences between groups during the same visit ($p < 0,05$); ** – significant differences between the first and subsequent visits within the group ($p < 0,05$)

лексного лечения отмечалось улучшение в нескольких когнитивных доменах, таких как управляющие функции, внимание и темп обработки информации.

Положительные изменения были зафиксированы сразу после лечения, они сохранялись и в течение последующих 6 мес. Но по истечении года контрольное тестирование не показало различий между группами. В группе сравнения было отмечено снижение КФ, которое началось уже через полгода после начала наблюдения.

Результаты нашего исследования согласуются с данными зарубежных авторов, в работах которых применялись немедикаментозные методы терапии КН [16, 17]. Так, эффективность комбинации немедикаментозных методов

в сочетании с контролем факторов сосудистого риска была продемонстрирована в масштабном исследовании FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) [18], включавшем 1260 пациентов в возрасте 60–77 лет с высоким риском развития деменции, который оценивался по специальной шкале (Cardiovascular risk factors, Aging and Incidence of DEmentia, CAIDE – кардиоваскулярные факторы риска развития деменции). Пациенты были разделены на две группы. Участники, вошедшие в первую группу, получали когнитивно-моторный тренинг 2–4 раза в неделю. Им также проводилась коррекция рациона и контроль факторов сосудистого риска. Пациентам второй группы предлагались лишь общие рекомендации по ведению здорового образа жизни. После двух лет наблюдения первая группа показала значительно лучшие результаты в тестах на управляющие функции и темп познавательной деятельности по сравнению с контрольной группой. В то же время не было получено значимых различий между группами по параметрам памяти. Однако в исследовании FINGER не уточнялась этиология КН у пациентов, в то время как в наше исследование включались только пациенты с сосудистыми КН. Другой особенностью нашего исследования было наблюдение пациентов в течение года после прекращения немедикаментозного лечения, а также включение пациентов с умеренными сосудистыми КН.

В другом исследовании, проведенном А.А. Науменко и И.С. Преображенской [19], оценивалась влияние когнитивно-моторного тренинга на КФ пациентов с сосудистыми КН и болезнью Альцгеймера. Пациенты ($n=41$; средний возраст – $73,59 \pm 6,3$ года) были разделены на три группы: группа индивидуального когнитивного тренинга, группа группового когнитивного тренинга и группа смешанных занятий (индивидуальный и групповой когнитивный тренинг). Оценка КФ проводилась через 1,5; 3 и 6 мес после начала терапии с помощью MoCA-теста. Улучшение показателей отмечалось на всем протя-

Таблица 3. Динамика показателей нейропсихологического тестирования, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. Dynamics of indicators of neuropsychological testing, Me [25th; 75th percentile]

| Показатель | 2-й визит | | 3-й визит | | 4-й визит | |
|---------------------------|-----------------------|------------------|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа |
| MoCA-тест | 1,0 [0; 2,0]* | 0 [-1,0; 0] | 0 [-1,0; 1,0]* | -1,0 [-2,0; 0] | -1,0 [-1,0; 0] | -1,0 [-1,0; 0] |
| TMT A | -8,00 [-15,8; -1,0]* | 0,50 [-1,0; 2,0] | 0 [-3,3; 5,0]* | 2,5 [0; 6,3] | 1,0 [0; 6,00] | 3,5 [0; 7,3] |
| TMT B | -22,0 [-30,0; -12,5]* | 0,5 [-2,0; 5,0] | 1,5 [-11,0; 10,3]* | 7,0 [0,8; 19,3] | 10,0 [0,8; 21,8] | 8,5 [3,8; 23,0] |
| DSST | 2,0 [0; 5,0]* | 0 [0; 0] | -1,0 [-2,0; -1,3] | 0 [-1,00; 0] | -1,5 [-3,0; 0] | -1,0 [-1,3; 0] |
| Категориальные ассоциации | 1,0 [0; 3,0]* | 0 [0; 0] | 1,0 [0; 2,0]* | 0 [-1,0; 1,0] | 0 [-1,0; 0] | -0,5 [-2,0; 0] |
| Литеральные ассоциации | 2,0 [1,0; 3,0]* | 0 [-0,3; 0] | 1,0 [0; 2,0]* | -1,0 [-1,0; 0] | 0 [-1,0; 1,0] | 0 [-1,0; 0] |
| FAB | 0 [0; 1,0] | 0 [0; 0] | 0 [-1,0; 0] | 0 [0; 1,0] | 0 [-1,0; 0] | 0 [-0,3; 1,0] |
| Тест рисования часов | 0 [-0,3; 0] | 0 [-0,3; 0] | 0 [-0,3; 0] | 0 [-0,3; 0] | 0 [-0,3; 0] | 0 [-0,3; 0] |
| Тест «12 слов» | 0 [0; 0] | 0 [-1,0; 0,3] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [-0,3; 0] |
| Бостонский тест называния | 0 [0; 1,0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0,3] | 0 [-1,0; 0,5] | 0 [0; 0,3] | 0 [-0,3; 0,3] |

жении исследования во всех группах когнитивно-моторного тренинга.

Изучение долгосрочного эффекта от комплекса упражнений представлено в исследовании SMART M.A. Fiatarone Singh и соавт. [20]. Сто пациентов с УКН были разделены на четыре группы: 1) когнитивный тренинг и анаэробные физические упражнения; 2) имитация когнитивного тренинга и анаэробные физические упражнения; 3) когнитивный тренинг и имитация анаэробных физических упражнений (гимнастика, выполняемая сидя); 4) имитация когнитивно-моторного тренинга и имитация анаэробных физических упражнений. Нейропсихологическое тестирование и функциональная магнитно-резонансная томография проводились перед выполнением комплекса упражнений, а также через 6 и 18 мес после начала исследования. Упражнения выполнялись в течение 6 мес. Улучшение управляющих функций отмечалось в первой группе и сохранялось в течение года после окончания упражнений.

В исследовании Z. Peng и соавт. [21] применялся когнитивный тренинг в течение 6 мес у 70 пациентов с УКН. Было показано, что у пациентов с УКН без лечения за 6 мес наблюдения происходит дальнейшее снижение КФ, в то время как на фоне когнитивного тренинга результаты повторного нейропсихологического тестирования демонстрировали достоверную положительную динамику. Таким образом, когнитивный тренинг предотвращает дальнейшее когнитивное снижение у пациентов с УКН.

Применение комбинации нелекарственных методов у пациентов с сосудистыми КН после инсульта изучалось в работе T.T. Yeh и соавт. [22]. Часть пациентов (n=15) проходили специально разработанную программу когнитивного тренинга в сочетании с аэробными физическими упражнениями, в то время как другие пациенты (n=15) выполняли анаэробные физические упражнения и занимались неструктурированными видами интеллектуальной деятельности. В результате в первой группе наблюдались более высокие результаты по шкале MoCA и тесту Векслера. Приведенное исследование подтверждает важность структурированной когнитивной нагрузки и преимущество аэробных физических упражнений, особенно в лечении КН сосудистой этиологии.

Сочетание диеты и физических упражнений использовалось в работе P. Komulainen и соавт. [23]. В рандомизированном клиническом исследовании приняли участие пациенты (n=1401) в возрасте 57–78 лет, которые были разделены на группы: группа силовых упражнений; группа, выполняющая аэробные упражнения; группа, соблюдающая диету; группа комбинированных силовых упражнений с диетой и группа комбинированных аэробных упражнений и диеты (контрольная группа). Группы, соблюдающие диету, придерживались следующих рекомендаций: ≥400 г овощей, фруктов и ягод в день; ≥2 порций рыбы в неделю; ≥14 г клетчатки. В результате четырехлетнего наблюдения лучшие результаты были в группе аэробных упражнений в сочетании с диетой.

Влияние сочетанного применения различных немедикаментозных методов на высшие мозговые функции изучалось в корейском исследовании S.Y. Moon и соавт. [24]. Пациенты без деменции (n=152; возраст – 60–79 лет) были рандомизированы на три группы. Первая группа (n=51) получала когнитивный тренинг, физические упраж-

нения три раза в неделю в медицинском учреждении и рекомендации по питанию. Вторая группа (n=51) получала аналогичное лечение, но на дому, и третья группа являлась контрольной. Исследование продолжалось 24 нед. За это время в двух группах активного лечения наблюдалось увеличение баллов по Батарее многократных тестов для определения нейропсихологического статуса (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS), причем в первой группе результаты были выше, чем во второй.

A. Al-Thaqib и соавт. [25] исследовали влияние игровой компьютерной тренировки на различные когнитивные домены у здоровых пациентов. Пациенты из группы наблюдения (n=51) выполняли упражнения ежедневно в течение 3 нед. Контрольная группа (n=21) упражнений не выполняла. Через 3 нед в группе исследования отмечали улучшение показателей внимания, скорости реакции; лучшие результаты коррелировали с наличием аполинпротеина E.

В то же время имеется ряд работ, где применение нелекарственных методов не способствовало улучшению когнитивных навыков. В работе H. Amieva и соавт. [5] изучалось влияние индивидуального и группового когнитивного тренинга на пациентов с болезнью Альцгеймера. Было набрано 653 пациента, которых рандомизировали в четыре группы. Первая группа получала индивидуальный когнитивный тренинг, вторая – групповой когнитивный тренинг, третья группа – терапию воспоминаниями, и четвертая группа была контрольной. Период наблюдения составлял 2 года. Оценивалось время наступления выраженных КН и инвалидизации пациентов. Различий между группами относительно темпов прогрессирования деменции отмечено не было, КФ также не различались в группах терапии воспоминаниями, группового когнитивного тренинга и контрольной группе, но были выше в группе индивидуального тренинга.

Таким образом, большинство работ свидетельствуют об эффективности нелекарственных методов при УКН. Однако стойкость полученного эффекта после окончания курса терапии нуждается в уточнении. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что положительный эффект нелекарственной терапии может сохраняться в течение периода от 2 нед до 2 лет [19]. В нашей работе эффект комбинации немедикаментозных методов сохранялся в течение 6 мес, в то время как через год различия между группами не выявлено. Следует отметить, что большая часть пациентов из группы активного лечения продолжали соблюдать рекомендации по питанию, умственной и физической активности, но без строгого контроля со стороны врачей. Это может свидетельствовать о необходимости повторных кратковременных обучающих курсов или непрерывного контроля медицинского персонала за использованием пациентом немедикаментозных методов.

Ограничением нашего исследования были небольшой размер выборки (n=60) и кратковременность курса немедикаментозной терапии (1 мес).

Заключение. В соответствии с результатами нашего исследования, включение многомодальной нелекарственной терапии в план лечения пациентов с УКН сосудистой этиологии способствует значимому улучшению основных когнитивных показателей.

- Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017 Oct;32(8):523-32. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.016. Epub 2016 Apr 26.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Боголепова АН, Васенина ЕЕ, Гомзякова НА и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137. doi: 10.17116/jnevro20211211036 [Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6-137. doi: 10.17116/jnevro20211211036 (In Russ.)].
- Chen YX, Liang N, Li XL, et al. Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *Front Neurol*. 2021 Oct 12;12:719849. doi: 10.3389/fneur.2021.719849
- Amieva H, Robert PH, Grandoulier AS, et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *Int Psychogeriatr*. 2016 May;28(5):707-17. doi: 10.1017/S1041610215001830. Epub 2015 Nov 17.
- Левин ОС, Васенина ЕЕ, Ганькина ОА. Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;(4):4-9. [Levin OS, Vasenina EE, Gan'kina OA. Diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2014;(4):4-9 (In Russ.)].
- Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. Efficacy of memantine in patients with non-degraded cognitive disorders. The results of a multicenter clinical observation. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;15(2):52-8 (In Russ.)].
- Biazus-Sehn LF, Schuch FB, Firth J, Stigger FS. Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Jul-Aug;89:104048. doi: 10.1016/j.archger.2020.104048. Epub 2020 May 12.
- Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic longitudinal investigation of ageing and diet. *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8):e0182048. doi: 10.1371/journal.pone.0182048. eCollection 2017.
- Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015 Sep;11(9):1015-22. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.011. Epub 2015 Jun 15.
- Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*. 2016 Oct 31;50(5):1039-52. doi: 10.12740/PP/45368
- Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Mar;19(2):203-14. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018 Dec;33(8):500-7. doi: 10.1177/1533317518791401. Epub 2018 Aug 1.
- Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):71-6. [Starchina YuA. Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-71-76 (In Russ.)].
- Zec RF, Burkett NR, Markwell SJ, Larsen DL. Normative data stratified for age, education, and gender on the Boston Naming Test. *Clin Neuropsychol*. 2007 Jul;21(4):617-37. doi: 10.1080/13854040701339356
- Cheng C, Liu X, Fan W, et al. Comprehensive Rehabilitation Training Decreases Cognitive Impairment, Anxiety, and Depression in Poststroke Patients: A Randomized, Controlled Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Oct;27(10):2613-22. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.038. Epub 2018 Jul 30.
- Song D, Yu DSF. Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2019 May;93:97-105. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.02.019. Epub 2019 Mar 5.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
- Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87 [Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87 (In Russ.)].
- Fiatarone Singh MA, Gates N, Saigal N, et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study – resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Dec;15(12):873-80. doi: 10.1016/j.jamda.2014.09.010. Epub 2014 Oct 23. Erratum in: *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Feb;22(2):479-81.
- Peng Z, Jiang H, Wang X, et al. The Efficacy of Cognitive Training for Elderly Chinese Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 30;2019:4347281. doi: 10.1155/2019/4347281
- Yeh TT, Chang KC, Wu CY. The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors with Cognitive Decline. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(5):821-7. doi: 10.1016/j.apmr.2018.12.020
- Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr*. 2021 Jun 1;113(6):1428-39. doi: 10.1093/ajcn/nqab018
- Moon SY, Hong CH, Jeong JH, et al. Facility-based and home-based multidomain interventions including cognitive training, exercise, diet, vascular risk management, and motivation for older adults: a randomized controlled feasibility trial. *Ageing (Albany NY)*. 2021 Jun 18;13(12):15898-916. doi: 10.18632/ageing.203213. Epub 2021 Jun 18.
- Al-Thaqib A, Al-Sultan F, Al-Zahrani A, et al. Brain Training Games Enhance Cognitive Function in Healthy Subjects. *Med Sci Monit Basic Res*. 2018 Apr 20;24:63-9. doi: 10.12659/msmbr.909022

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 11.12.2022/27.01.2023/30.01.2023

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.

Новикова М.С. <https://orcid.org/0000-0001-8382-6366>
 Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>
 Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Приложение

Примеры упражнений для когнитивного тренинга

1. Найдите цифру 1, постарайтесь как можно быстрее поочередно зачеркивать числа в порядке возрастания.

| | | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 20 | 25 | 1 | 12 | 23 |
| 14 | 9 | 18 | 5 | 15 |
| 4 | 10 | 22 | 24 | 3 |
| 19 | 8 | 2 | 11 | 16 |
| 21 | 13 | 7 | 6 | 17 |

2. Напишите понятие, которое объединяет слова в каждой группе:

- лук, винтовка, шпага, граната, копье, пулемет, пушка;
- Стокгольм, Москва, Париж, Рим, Лондон, Дели, Сеул;
- барабан, свирель, альт, гитара, рояль, гусли, контрабас;
- золото, алюминий, ртуть, хлор, натрий, кальций, железо;
- пустырник, ромашка, валериана, липа, тысячелистник, календула, эвкалипт;
- река, озеро, ручей, пруд, скважина, колодец, родник;
- писатель, водитель, актер, сантехник, юрист, психолог, экскурсовод;
- пылесос, холодильник, телевизор, мультиварка, тостер, соковыжималка, магнитола;
- творог, масло, сыр, ряженка, йогурт, ацидофилин, простокваша.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

3. Составьте как можно больше слов из слова *настороженность*.

4. Возьмите лист бумаги и в центре листа начните рисовать лежащие друг на друге цифры «восемь». При этом не отрывайте карандаш от бумаги. Нарисуйте три такие восьмерки правой рукой, а потом три левой и наконец три восьмерки одновременно двумя руками. Во время рисования следите за кончиком карандаша. А теперь попробуйте нарисовать три восьмерки той рукой, которой вы обычно пишете, а потом, не отрывая карандаш от листа бумаги, напишите маленькую букву «а» на левой стороне лежащей восьмерки. Теперь, опять же не отрывая карандаша, нарисуйте три лежащие восьмерки, а потом букву «б» на правой стороне. Так повторяйте до буквы «д».

5. Решите примеры, в которых знаки арифметических действий заменены другими символами.

$$\mathcal{X} = +$$

$$\mathcal{G} = -$$

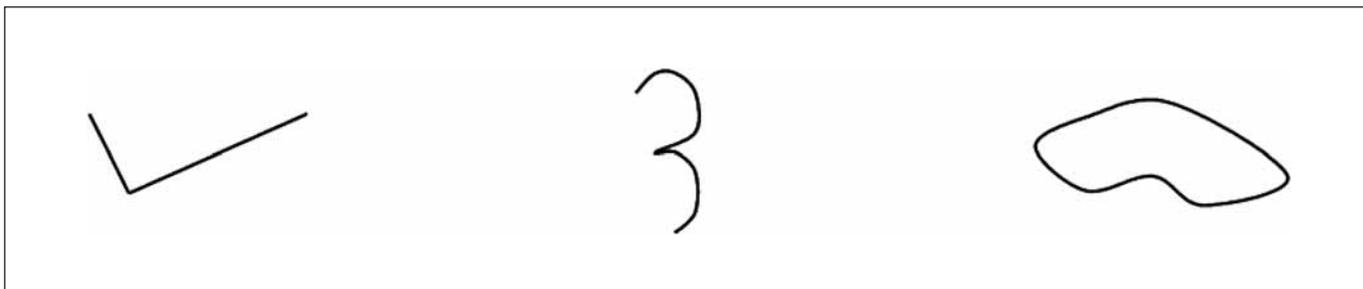
$$\Phi = \times$$

$$6 \mathcal{X} 4 = \square \quad 3 \mathcal{X} 2 = \square \quad 1 \mathcal{X} 5 = \square \quad 5 \Phi 4 = \square \quad 3 \mathcal{X} 6 = \square \quad 2 \mathcal{G} 2 \mathcal{X} 5 = \square$$

$$7 \mathcal{G} 6 = \square \quad 4 \Phi 3 = \square \quad 2 \mathcal{X} 8 = \square \quad 6 \mathcal{X} 7 = \square \quad 5 \Phi 3 = \square \quad 8 \mathcal{X} 2 \Phi 3 = \square$$

$$8 \mathcal{X} 5 = \square \quad 9 \Phi 2 = \square \quad 9 \mathcal{G} 6 = \square \quad 8 \mathcal{G} 5 = \square \quad 3 \mathcal{X} 2 \Phi 4 = \square \quad 9 \Phi 2 \mathcal{G} 7 = \square$$

6. Дорисуйте картинки, используя воображение.



Новые возможности терапии умеренных когнитивных нарушений и профилактики развития деменции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Результаты наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ

Соловьева Э.Ю.¹, Камчатнов П.Р.¹, Новикова Л.Б.², Кичерова О.А.³, Хасанова Н.М.⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; ⁴ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3;
³Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54; ⁴Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51

Распространенным инструментом для выявления умеренных когнитивных нарушений (УКН) является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Расширение стандартного тестирования по MoCA – MoCA-Memory Index Score (MoCA-MIS; Индекс памяти, ИП) – позволяет глубже оценить механизмы формирования УКН. В качестве эффективной меры по предотвращению прогрессирования УКН рассмотрен препарат Проспекта.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Проспекта в терапии УКН у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В наблюдательной программе ПРИОРИТЕТ приняли участие 192 пациента обоего пола в возрасте от 40 до 74 лет включительно (средний возраст – 63,6±8,8 года) с УКН и ЦВЗ, которым назначался препарат Проспекта по две таблетки два раза в день в течение 24 нед. Наличие УКН подтверждалось при помощи тестирования по шкале MoCA; дополнительно оценивали ИП. В конце лечения проводилась оценка состояния больных по Шкале общего клинического впечатления и безопасности проводимой терапии.

Результаты. Изменение среднего балла по шкале MoCA через 24 нед терапии препаратом Проспекта составило 5,3 ($p < 0,0001$). Доля пациентов, положительно ответивших на лечение препаратом Проспекта в виде восстановления когнитивных функций до уровня нормы (MoCA >26 баллов), через 24 нед лечения достигла 48,9%. Дополнительно пациенты были разделены на группы в зависимости от результатов тестирования по шкале MoCA и ИП. На фоне терапии препаратом Проспекта количество пациентов в группе MIS <7 и MoCA <20 снизилось в 19 раз, в группе MIS <7 или MoCA <20 – в 4,8 раза. Выявлено 16 нежелательных явлений, 75% из которых были легкой степени. В 62,5% случаев развития нежелательных явлений связь с приемом препарата Проспекта отсутствовала.

Заключение. Препарат Проспекта является эффективным и безопасным средством для лечения пациентов с УКН и ЦВЗ.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; цереброваскулярные заболевания; реальная клиническая практика; фармакотерапия; Проспекта.

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов; pavkam7@gmail.com

Для ссылки: Соловьева ЭЮ, Камчатнов ПР, Новикова ЛБ, Кичерова ОА, Хасанова НМ. Новые возможности терапии умеренных когнитивных нарушений и профилактики развития деменции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Результаты наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-65-70

New possibilities for the treatment of mild cognitive impairment and prevention of dementia in patients with cerebrovascular disease. Results of the PRIORITET Observation Program

Solovieva E.Yu.¹, Kamchatnov P.R.¹, Novikova L.B.², Kicherova O.A.³, Khasanova N.M.⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen; ⁴Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk
¹1, Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia; ²3, Lenina St., Ufa 450008, Russia;
³54, Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia; ⁴51, Troitsky Prosp., Arkhangelsk 163069, Russia

A common tool for detecting mild cognitive impairment (MCI) is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). An extension of the standard MoCA testing – MoCA-Memory Index Score (MoCA-MIS; Memory Index, MI) – allows a deeper study of the mechanisms of MCI formation. We consider the drug Prospecta as an effective measure to prevent the progression of MCI.

Objective: to study the efficacy and safety of Prospecta in the treatment of MCI in patients with cerebrovascular disease (CVD) in real clinical practice.

Material and methods. The observational program PRIORITET included 192 patients of both sexes aged 40 to 74 years inclusive (mean age 63.6 ± 8.8 years) with MCI and CVD, they were prescribed Prospecta, two tablets twice a day during 24 weeks. The presence of MCI was confirmed by testing on the MoCA scale; MI was assessed additionally. At the end of treatment, the condition of patients was assessed using the Overall Clinical Impression Scale and the safety of the therapy.

Results. The change in the mean score on the MoCA scale after 24 weeks of therapy with Prospecta was 5.3 ($p < 0.0001$). The proportion of patients who responded positively to treatment with Prospecta and after 24 weeks of treatment restored their cognitive functions to normal (MoCA > 26 points), reached 48.9%. Additionally, patients were divided into groups depending on the results of testing on the MoCA scale and MI. During therapy with Prospecta, the number of patients in the MIS < 7 and MoCA < 20 group decreased by 19 times, in the MIS < 7 or MoCA < 20 group – by 4.8 times. There were 16 adverse events, 75% of which were mild. In 62.5% of adverse events, there was no connection with taking Prospecta.

Conclusion. Prospecta is an effective and safe treatment for patients with MCI and CVD.

Keywords: cognitive impairment; cerebrovascular diseases; real clinical practice; pharmacotherapy; Prospecta.

Contact: Pavel Rudolfovich Kamchatnov; pavkam7@gmail.com

For reference: Solovieva EYu, Kamchatnov PR, Novikova LB, Kicherova OA, Khasanova NM. New possibilities for the treatment of mild cognitive impairment and prevention of dementia in patients with cerebrovascular disease. Results of the PRIORITET Observation Program. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-65-70

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) диагностируют у пациентов, функциональные возможности которых относительно сохранены, однако при объективном тестировании обнаруживается снижение когнитивных функций (КФ) по крайней мере в одной области нейропсихологического функционирования [1]. УКН являются переходным этапом между нормальным старением и ранней деменцией. Такие пациенты подвержены более высокому риску прогрессирования когнитивных нарушений (КН), которые могут в итоге достигать уровня развернутой деменции [2].

На ранних стадиях УКН сохранены исполнительные и лобные функции компенсируют дисфункцию гиппокампа, обуславливающую дефицит запоминания [3]. При проведении нейропсихологического тестирования пациенты получают пользу от подсказок, которые помогают им воспроизвести недавно запомненный материал, что позволяет поддерживать достаточный уровень независимости в повседневной жизни. По мере прогрессирования заболевания лобные нейронные сети также поражаются и уже не способны компенсировать дефицит [3, 4]. На этой стадии нарушения памяти при извлечении информации превращаются в ее нарушения при кодировании, использование при обследовании пациента подсказок не приводит к улучшению результатов тестирования. Такие расстройства с высокой вероятностью ассоциированы с последующим риском развития деменции.

Дефицит эпизодической памяти, оцениваемый по задержке вспоминания новой информации, является наиболее распространенной формой расстройства КФ, который указывает на наличие УКН [5]. Поэтому оценка задержки вспоминания является особенно важным компонентом нейропсихологического обследования. Для этой цели обычно используются задания на вспоминание последовательности слов.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) – широко используемый когнитивный скрининг-тест для выявления УКН. Он обладает высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (87%) [6]. Максимально возможное количество баллов – 30; результат ≥ 26 баллов считается нормальным, ≤ 25 баллов – свидетельствует о наличии КН.

Хотя MoCA является скрининговой шкалой, на основе данных литературы можно дифференцировать УКН от

выраженного снижения когнитивных функций, используя в качестве пограничного значения для последнего показатель MoCA < 17 баллов.

MoCA-тест состоит из восьми разделов, включая визуально-пространственный/исполнительный, название, память, внимание, язык, абстракцию, отсроченное вспоминание и ориентацию. Раздел «память» предусматривает два задания для изучения списка слов из пяти существительных, после чего следует пауза, во время которой испытуемым задаются дополнительные вопросы из других разделов шкалы MoCA. Длительность паузы в среднем составляет 5 мин, после чего испытуемые свободно вспоминают список из пяти слов. Если пациенты не могут самостоятельно вспомнить слова из списка, следует условие семантического припоминания по категориям, а затем – припоминание с множественным выбором по предъявлению правильного элемента в паре с двумя элементами из той же категории, но не из списка. К общему баллу MoCA добавляются только баллы, полученные в условии отсроченного свободного припоминания в разделе памяти (1 балл за каждое правильное слово). MoCA-Memory Index Score (MoCA-MIS; Индекс памяти, ИП) – расширение стандартного теста MoCA – включает баллы за условие свободного припоминания и условия с подсказкой (3 балла за каждое слово при свободном припоминании, 2 балла за каждое слово при припоминании с подсказкой категории, 1 балл за каждое слово при припоминании с множественным выбором). Расширения шкалы MoCA позволяют более точно оценить состояние патологических механизмов формирования УКН [7–10].

Выраженность нарушений памяти, и в первую очередь отсроченного припоминания, может служить предиктором трансформации УКН в деменцию. По данным P. Julayanont и соавт. [8], снижение ИП до значения менее 7 пунктов (MoCA-MIS < 7) и общего балла MoCA до значения < 20 у пациентов с УКН свидетельствует о возможности развития болезни Альцгеймера (БА) в течение 18 мес у 90,5% пациентов, в то время как отсутствие выраженных изменений выполнения нейропсихологических тестов (суммарное значение MoCA > 20 и MoCA-MIS > 7) – только у 52,8%. Наличие одного из параметров (суммарное значение MoCA > 20 или MoCA-MIS > 7) свидетельствует о риске развития БА 74,5%.

В то же время процесс на стадии УКН может быть обратим. И, несмотря на то что КН являются одним из основных факторов риска развития деменции, значительная часть пациентов с УКН могут вернуться к нормальному уровню КФ или оставаться когнитивно стабильными в течение длительного времени [11, 12]. Выявление пациентов с высоким риском перехода в деменцию имеет критическое значение для неврологов, пациентов, их семей и позволяет своевременно начать терапию и специализированный уход за такими пациентами.

Проспекта — новый ноотропный препарат (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»), модифицирующий активность мозгоспецифического белка S-100 и позитивно влияющий на интегративную деятельность головного мозга [13, 14]. Проспекта обладает нейротропным и нейрорепаративным действием: повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Препарат мобилизует внутриклеточные функционально сопряженные с белком S-100 компенсаторные резервы поврежденных и здоровых нейронов, а также находящихся в поврежденной области глиальных клеток [13].

По результатам рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ), прием Проспекты в течение 24 нед улучшал КФ у большинства пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [15]. По данным наблюдательной программы, Проспекта подтвердила ноотропный эффект в монотерапии и при назначении в комплексе с другими препаратами, влияющими на КФ пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) [16].

Использование Real World Data (данные реальной клинической практики) и Real World Evidence (совокупность доказательств, полученных из реальной клинической практики) хорошо себя зарекомендовало для повышения эффективности изучения лекарственных средств, в сочетании с традиционными рандомизированными клиническими исследованиями, и рекомендуется к широкому применению, в частности, Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) [17].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности препарата Проспекта в условиях реальной клинической практики в терапии УКН у пациентов с ЦВЗ.

Материал и методы. Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте от 40 до 75 лет включительно с УКН (рекомендуемые значения по шкале MoCA: от 17 до 25 баллов включительно) и ЦВЗ, с отсутствующей или недостаточно эффективной ноотропной терапией.

Пациенты получали препарат Проспекта согласно инструкции по медицинскому применению (по 2 таблетки 2 раза в день в течение 24 нед). Врач оценивал выраженность КН по шкале MoCA во время визита 1 (день 1 ± 3 дня), визита 2 (неделя 4 ± 3 дня), визита 3 (неделя 12 ± 3 дня), визита 4 (неделя 24 ± 3 дня). Во время последнего визита врач дополнительно определял индекс эффективности лечения и индекс побочных эффектов по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Efficacy Index, CGI-EI) и заполнял опросник «Эффективность/безопас-

ность/потенциал», где оценивалась эффективность препарата по 10-балльной шкале (0 баллов — минимальная, 10 баллов — максимальная), фиксировались и описывались нежелательные явления (НЯ), регистрировалось общее впечатление врача от применения Проспекты.

Для анализа эффективности и безопасности оценивались средний балл и динамика среднего балла по шкале MoCA (исходно, через 4, 12 и 24 нед лечения Проспектой) с дополнительным анализом по доменам памяти шкалы (ИП, MoCA-MIS); показатели терапевтических и побочных эффектов, индекса эффективности по шкале общего клинического впечатления CGI-EI через 24 нед лечения Проспектой; средний балл шкалы «Эффективность» опросника «Эффективность/безопасность/потенциал»; характер и количество НЯ в период терапии, их степень тяжести, связь с приемом Проспекты, исход НЯ.

Дополнительно исследуемая популяция была разбита на три группы в зависимости от значений шкалы MoCA и ИП (MoCA-MIS) во время визита 1. Критерии разделения на группы включали значения MoCA-MIS <7 , MoCA <20 . В группу 1 включались пациенты, у которых встречались оба критерия, в группу 2 — те, у кого встречался только один из критериев, в группу 3 — пациенты, у которых критерии отсутствовали.

В исследование было включено 196 пациентов, из них четверо не соответствовали критериям включения. Данные оставшихся 192 пациентов использовались для анализа эффективности и безопасности. Итоговые результаты MoCA у девяти пациентов (один пациент — на 12-й неделе, восемь пациентов — на 24-й неделе) не попали в окончательный анализ эффективности в связи с невозможностью проведения оценки теста (отсутствие части данных).

Средний возраст пациентов составил $63,6 \pm 8,8$ года. Среди участников исследования преобладали женщины (70%).

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы ($n=112$; 57,1%) — артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий; заболевания сердца регистрировались у 35 (17,9%) участников; нарушения метаболизма и питания, включая нарушения углеводного обмена, ожирение и гиперхолестеринемия, — у 34 (17,3%). Заболевания нервной системы, за исключением ЦВЗ, выявлялись у 20 (10,2%) участников исследования (головная боль напряжения, мигрень, диабетическая полиневропатия). Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани наблюдались у 17 (8,7%) пациентов. Частота сопутствующих заболеваний других органов и тканей не превышала 3–4%.

Среди препаратов сопутствующей терапии преобладали средства базисной терапии ЦВЗ: действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антитромботические средства, бета-адреноблокаторы, гиполипидемические средства, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, препараты для лечения сахарного диабета. Частота назначения препаратов других групп, включая ноотропные, не превышала 1%.

Статистический анализ. Для сравнения выборочных средних применялся метод непараметрической статистики — T-критерий Вилкоксона. Доли пациентов обрабатывались с помощью методов частотного анализа, включавших точный критерий Фишера и расчет относительных рисков.

Результаты. Средний балл по шкале МоСА на 4, 12 и 24-й неделе лечения препаратом Проспекта, а также его динамика представлены в табл. 1.

Статистически значимое повышение среднего балла шкалы МоСА было отмечено уже на 4-й неделе терапии ($\Delta_{2-1} = 2,4$ балла), достигнув максимума через 24 нед лечения ($\Delta_{4-1} = 5,3$ балла).

Нужно отметить, что практически у половины пациентов ($n=94$; 48,9%) через 24 нед терапии препаратом Проспекта отсутствовали КН при обследовании по шкале МоСА (МоСА >25).

Дополнительно анализировали изменения количества пациентов с различными значениями ИП (табл. 2).

На фоне терапии препаратом Проспекта число пациентов в первой группе (MIS <7 и МоСА <20) снизилось в 19 раз, во второй (MIS <7 или МоСА <20) – в 4,8 раза.

Терапевтический эффект по шкале общего клинического впечатления CGI-EI через 24 нед лечения препаратом Проспекта составил $3,1 \pm 0,7$ балла, индекс побочных эффектов – $1,1 \pm 0,2$ балла. Индекс эффективности составил $3,1 \pm 0,8$, что соответствует умеренному терапевтическому эффекту при отсутствии побочных явлений.

Средний балл опросника «эффективность/безопасность/потенциал» составил $7,7 \pm 1,9$. Согласно врачебным оценкам, наиболее быстрый эффект препарата отмечался у пациентов в возрасте от 40 до 55 лет. По мнению врачей, у пациентов с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гиперхолестеринемия, головная боль, мигрень, диабетическая полиневропатия, дорсалгия, артропатия, болевой синдром) улучшение КФ наблюдалось вне зависимости от компенсации сопутствующей патологии. Большинство пациентов, особенно трудоспособного возраста, отметили удобство приема препарата (таблетки для рассасывания, которые не нужно запивать водой).

Таблица 1. Средний балл и динамика среднего балла по шкале МоСА через 4, 12 и 24 нед лечения препаратом Проспекта

Table 1. Average score and dynamics of the average score on the MoCA scale after 4, 12 and 24 weeks of treatment with Prospecta

| Показатель | n | M \pm SD | Min | Max | p* |
|------------------|-----|----------------|-----|-----|---------|
| Визит 1 | 192 | 20,0 \pm 1,7 | 17 | 25 | n/a |
| Визит 2 (4 нед) | 192 | 22,4 \pm 2,5 | 17 | 29 | n/a |
| Визит 3 (12 нед) | 191 | 24,1 \pm 2,5 | 16 | 30 | n/a |
| Визит 4 (24 нед) | 184 | 25,4 \pm 2,6 | 19 | 31 | n/a |
| Δ_{2-1} | 192 | 2,4 \pm 1,9 | -2 | 10 | <0,0001 |
| Δ_{3-1} | 191 | 4,1 \pm 2,3 | -2 | 11 | <0,0001 |
| Δ_{4-1} | 184 | 5,3 \pm 2,6 | 0 | 12 | <0,0001 |

Примечание. * – в силу ненормальности распределения данных использовался парный критерий Вилкоксона. SD – стандартное отклонение; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; n/a – неприменимо.

За время терапии было зарегистрировано 15 НЯ: четыре случая, связанных с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта (тошнота, боль в животе), три случая повышения артериального давления, четыре случая головной боли и по одному случаю головокружения, сонливости, отвлекаемости и расстройства сна. В основном НЯ были легкой степени тяжести (75%), остальные – средней степени тяжести (25%). Связь с приемом препарата отсутствовала в 10 случаях (62,5%). Один случай повышения артериального давления, два случая легкой тошноты, сонливости и отвлекаемости были отмечены исследователями как связанные с приемом препарата. Сонливость является ожидаемой нежелательной реакцией и указана в инструкции по медицинскому применению препарата Проспекта [13]. Серьезные НЯ отсутствовали.

Обсуждение. Высокая распространенность УКН среди пациентов с ЦВЗ требует активной терапевтической такти-

Таблица 2. Распределение пациентов по группам с различными значениями домена памяти шкалы МоСА (МоСА-MIS)

Table 2. Distribution of patients into groups with different values of the memory domain of the MoCA scale (MoCA-MIS)

| Показатель | Число пациентов, n (%) | p (точный критерий Фишера) |
|--|---------------------------|----------------------------|
| <i>MIS <7 и МоСА <20</i> | | |
| Визит 1 | 38 (20,7) | <0,0001 |
| Визит 4 (24 нед) | 2 (1,1) | |
| Изменение между визитами: | | |
| n | 36 | |
| % (95% ДИ) | 19,6 (13,5–25,6) | |
| ОР (95% ДИ) | 19,0 (4,7–77,6) | |
| <i>MIS <7 или МоСА <20</i> | | |
| Визит 1 | 77 (41,9) | <0,0001 |
| Визит 4 (24 нед) | 16 (8,7) | |
| Изменение между визитами: | | |
| n | 61 | |
| % (95% ДИ) | 33,2 (24,9–41,4) | |
| ОР (95% ДИ) | 4,8 (2,9–7,9) | |
| <i>MIS \geq7 и МоСА \geq20</i> | | |
| Визит 1 | 69 (37,5) | <0,0001 |
| Визит 4 (24 нед) | 166 (90,2) | |
| Изменение между визитами: | | |
| n | -97 | |
| % (95% ДИ) | -52,7 (от -60,9 до -44,5) | |
| ОР (95% ДИ) | 0,42 (0,34–0,50) | |

Примечание. ОР – относительный риск (отношение доли пациентов с определенным свойством во время визита 1 к доле пациентов с таким же свойством во время визита 4). Расчет 95% доверительного интервала (95% ДИ) по методу Mantel–Haenszel.

ки. КН у таких пациентов не только снижают их качество жизни и социальную активность, но и являются предикторами трансформации этого состояния в деменцию [18, 19].

Уменьшение выраженности КН позволяет не только повысить уровень функционирования пациентов, приверженность базисной терапии, но и снизить риск развития деменции.

Главным принципом ведения пациентов с УКН является контроль основных факторов риска: нормализация повышенного артериального давления и уровня глюкозы в крови, снижение избыточной массы тела, избегание гиподинамии на основе регулярных физических нагрузок, активная умственная деятельность [14, 20–22]. В настоящее время для улучшения КФ у пациентов с УКН в нашей стране используются различные лекарственные препараты, однако эффективность только небольшой части из них доказана на основании результатов многоцентровых РПКИ. К таким препаратам относится Проспекта, эффективность которой была показана у пациентов с постинсультными КН в многоцентровом РПКИ [15].

В проведенном исследовании ПРИОРИТЕТ применение препарата Проспекта у пациентов с УКН улучшало КФ в среднем на 5,1 балла по шкале МоСА. Эффект препарата регистрировался начиная с 4-й недели и достигал максимума к 24-й неделе терапии. Более того, у половины пациентов через 24 нед лечения препаратом Проспекта отмечалась полная редукция КН с восстановлением нормальных значений при когнитивном тестировании.

Влияние терапии препаратом Проспекта на значения ИП позволило значимо сократить количество пациентов с риском трансформации УКН в деменцию. Так, в группе

высокого риска (MIS <7 и MoCA <20, риск трансформации – 90,5% в течение 18 мес [8]) ОР развития деменции уменьшился в 19 раз. В группе со средним риском (MIS <7 или MoCA <20, риск трансформации – 74,5% в течение 18 мес [8]) ОР развития деменции уменьшился в 4,8 раза. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Проспекта для предотвращения развития КН дементного уровня.

Возможное терапевтическое действие препарата Проспекта у пациентов с УКН обусловлено влиянием на мозгоспецифический белок S-100, который в результате конформационных изменений оказывает положительное действие на префронтальную кору головного мозга, в результате чего улучшаются исполнительные функции, в том числе возможности отсроченного воспоминания.

Заключение. Проведенное исследование, полученные результаты и выводы имеют ряд *ограничений*, связанных с отсутствием группы сравнения и периода последующего наблюдения пациентов, получивших терапию препаратом Проспекта. Необходимо дальнейшее подтверждение результатов в рандомизированных клинических исследованиях.

Вместе с тем отмечаются определенные достоинства препарата Проспекта: возможность замедления прогрессирования КН при отсутствии клинически значимых побочных явлений.

Благодарность. Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат член-корреспонденту РАН, д.м.н., профессору О.И. Эпштейну.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367:1262-70. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Clement F, Belleville S, Mellah S. Functional neuroanatomy of the encoding and retrieval processes of verbal episodic memory in MCI. *Cortex.* 2010;46:1005-15. doi: 10.1016/j.cortex.2009.07.003
- Dannhauser TM, Shergill SS, Stevens T, et al. An fMRI study of verbal episodic memory encoding in amnesic mild cognitive impairment. *Cortex.* 2008;44:869-80. doi: 10.1016/j.cortex.2007.04.005
- Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:257-82. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Ritter A, Hawley N, Banks SJ, Miller JB. The Association between Montreal Cognitive Assessment Memory Scores and Hippocampal Volume in a Neurodegenerative Disease Sample. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):695-9. doi: 10.3233/JAD-161241
- Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, et al. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:679-84. doi: 10.1111/jgs.12742
- Воробьева ОВ, Никулина КВ, Фатеева ВВ. Соотношение окислительного стресса и умеренных когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(23):12-8. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-12-18 [Vorobyeva OV, Nikulina KV, Fateeva VV. Correlation of oxidative stress and mild cognitive impairment in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(23):12-8. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-12-18 (In Russ.)].
- Никулина КВ, Воробьева ОВ, Фатеева ВВ. Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-25-32 [Nikulina KV, Vorobyeva OV, Fateeva VV. Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-25-32 (In Russ.)].
- Matthews FE, Stephan BCM, McKeith IG, et al. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: To what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1424-33. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01820.x
- Maioli F, Coveri M, Pagni P, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: A preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(1):233-41. doi: 10.1016/j.archger.2007.01.032

13. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (дата обращения 13.12.2022). [Instructions for the medical use of Prospect. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (accessed 13.12.2022) (In Russ.)].
14. Вознюк ИА, Заваденко НН, Камчатнов ПР и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):147-52. doi: 10.17116/jnevro2021121081147 [Voznyuk IA, Zavadenko NN, Kamchatnov PR, et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):147-52. doi: 10.17116/jnevro2021121081147 (In Russ.)].
15. Белова АН, Богданов ЭИ, Вознюк ИА и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33-9. doi: 10.17116/jnevro202112105133 [Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):33-9. doi: 10.17116/jnevro202112105133 (In Russ.)].
16. Шварцман ГИ, Скоромец АА, Живолупов СА и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):82-8. [Shvartsman GI, Skoromets AA, Zhivolupov SA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results of a prospective observational study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(8):88-94. doi: 10.17116/jnevro202212208182 (In Russ.)].
17. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (accessed 12.12.2022).
18. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):4-12 (In Russ.)].
19. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
20. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 (In Russ.)].
21. De Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015 Jul 21;13:132. doi: 10.1186/s12916-015-0377-5
22. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ*. 2015 Jun;39(2):55-62. doi: 10.1152/advan.00101.2014

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.10.2022/29.12.2022/09.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». 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 MATERIA MEDICA HOLDING. 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.

Соловьева Э.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

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

Новикова Л.Б. <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

Кичерова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>

Хасанова Н.М. <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома

Монак А.А.¹, Кайлева Н.А.¹, Кулеш А.А.^{1,2}, Гусева А.Л.³, Усманов В.Б.¹, Парфенов В.А.⁴

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

Минздрава России, Пермь; ²ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ⁴кафедра 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

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1

Инфаркт лабиринта представляет собой редкий вариант вертебробазилярного инсульта. Заболевание требует дифференциации с другими причинами острого кохлеовестибулярного дефицита, в частности, с вирусным лабиринтитом, что представляет серьезные клинические сложности. В статье приведено описание клинического случая инфаркта лабиринта у пациента с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. Постановка диагноза стала возможна благодаря использованию магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. Представлены современные данные по клинической и инструментальной диагностике заболевания.

Ключевые слова: инфаркт лабиринта; острая кохлеовестибулопатия; диагностика; магнитно-резонансная томография.

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

Для ссылки: Монак АА, Кайлева НА, Кулеш АА, Гусева АЛ, Усманов ВБ, Парфенов ВА. Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):71–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76

Labyrinthine infarction as a cause of acute cochleovestibular syndrome

Monak A.A.¹, Kaileva N.A.¹, Kulesh A.A.^{1,2}, Guseva A.L.³, Usmanov V.B.¹, Parfenov V.A.⁴

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²City Clinical Hospital Four, Perm;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,

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

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²2, KIM St., Perm 614107, Russia;

³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Labyrinthine infarction is a rare variant of vertebrobasilar stroke. The disease requires differentiation from other causes of acute cochleovestibular deficiency, in particular, with viral labyrinthitis, which presents serious clinical difficulties. The article describes a clinical case of labyrinthine infarction in a patient with multiple cardiovascular risk factors. The diagnosis was made possible by the use of magnetic resonance imaging with delayed contrast enhancement. Modern data on clinical and instrumental diagnosis of the disease are presented.

Keywords: labyrinthine infarction; acute cochleovestibulopathy; diagnostics; magnetic resonance imaging.

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

For reference: Monak AA, Kaileva NA, Kulesh AA, Guseva AL, Usmanov VB, Parfenov VA. Labyrinthine infarction as a cause of acute cochleovestibular syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):71–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76

Инфаркт лабиринта, как одна из грозных причин острой односторонней кохлеовестибулопатии, представляет серьезную клиническую проблему как для оториноларингологов, так и для неврологов. С одной стороны, инфаркт лабиринта может служить первым проявлением церебральной сосудистой катастрофы в вертебробазилярном бассейне, дальнейшее развитие которой чревато инвалидизацией или даже летальным исходом. С другой стороны, ишемическое поражение лабиринта требует дифференциации с другими причинами острого кохлеовестибулярного дефицита, в частности,

с вирусным лабиринтитом, который подразумевает принципиально иное лечение. При этом дифференциальная диагностика данных состояний носит преимущественно клинический характер и определяется детальным анализом факторов риска, коморбидности и сопутствующих симптомов, указывающих на очаговое поражение головного мозга [1–5]. К сожалению, постановка диагноза нередко определяется профилем госпитализации пациента – в неврологическое (если предполагается инсульт) или в оториноларингологическое отделение (при доминировании симптомов поражения внут-

ренного уха). В данной статье мы задались целью на примере клинического случая проиллюстрировать и обсудить возможности инструментальной диагностики, а также дать современное представление о проблеме инфаркта лабиринта.

Пациент К., 70 лет, в анамнезе имеет артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий и хроническую сердечную недостаточность. В 2018 г. перенес эпизод транзиторной монокулярной слепоты справа, при обследовании по поводу которого выявлена окклюзия правой внутренней сонной артерии и 80% стеноз внутренней сонной артерии слева. В октябре 2018 г. пациенту выполнена каротидная эндартерэктомия слева. Назначенные с целью вторичной профилактики препараты (дабигатран, аторвастатин) не принимал. Эпизодически использовал антигипертензивные препараты.

22.01.2021 у пациента внезапно развились интенсивное головокружение, выраженная неустойчивость при ходьбе и снижение слуха на правое ухо. За медицинской помощью не обращался. Через 2 дня ввиду сохранения данных жалоб родственниками вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в приемное отделение городской клинической больницы №4 Перми, госпитализирован в неврологическое отделение. На момент осмотра состояние пациента средней степени тяжести, артериальное давление составляло 150/90 мм рт. ст., пульс аритмичный, частота сердечных сокращений – 98 ударов в минуту.

В неврологическом статусе наблюдался спонтанный горизонтальный нистагм с выраженным торсионным компонентом влево (верхний полюс глаза поворачивался в сторону левого уха), который существенно усиливался при взгляде в сторону быстрого компонента (закон Александра). При выполнении импульсного теста поворота головы (теста Хальмаги) выявлена выраженная компенсаторная саккада при повороте головы вправо, свидетельствующая о выпадении вестибулоокулярного рефлекса справа. Функции других черепных нервов не нарушены. В то же время при осмотре зафиксировано значительное снижение слуха на правое ухо (восприятие разговорной речи – 0,5 м, восприятие шепотной речи отсутствует). Также обращал на себя внимание наклон головы вправо. Двигательных и сенсорных нарушений не выявлено. В пробе Ромберга наблюдалась умеренная атаксия. Пальценосовую и пяточно-коленную пробу пациент выполнял удовлетворительно. Адидахокинез не зафиксирован.

Пациент консультирован оториноларингологом: при отоскопии с двух сторон наружные слуховые проходы широкие, свободные. Барабанные перепонки серые, опознавательные знаки на них контурируются, перфорации не выявлено.

В соответствии с алгоритмом STANDING (однаправленный спонтанный нистагм, положительный тест Хальмаги, отсутствие выраженной атаксии) установлен периферический острый вестибулярный синдром [6], тогда как в соответствии с протоколом HINTS+ (положительный тест Хальмаги, однаправленный нистагм, отсутствие косой девиации и острое одностороннее снижение слуха) [7] – «центральный» острый вестибулярный

синдром. Степень неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта NIHSS составила 0 баллов, по шкале e-NIHSS [8] – 4 балла.

При поступлении пациента в стационар проведена компьютерная томография головного мозга, инфаркта мозга и кровоизлияния не выявлено. В день поступления выполнена тональная пороговая аудиометрия (рис. 1).

По результатам эхокардиографии, фракция выброса составила 32%, наблюдались дилатация левого предсердия, дегенеративные изменения митрального и аортального клапанов, диффузная гипокинезия миокарда. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий выявлена окклюзия правой внутренней сонной артерии от устья, слева – состояние после каротидной эндартерэктомии. На электрокардиограмме определена фибрилляция предсердий. На 3-й день стационарного лечения выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, острого инфаркта мозга не визуализировано. По данным реконструкции постконтрастных T1-взвешенных изображений (T1-ВИ), позвоночные артерии и основная артерия проходима (рис. 2).

С учетом цереброваскулярного анамнеза пациент получал препараты для вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения (дабигатран, аторвастатин, антигипертензивная терапия), также ex juvantibus (в силу невозможности исключить лабиринтит) – дексаметазон внутривенно в дозе 16 мг/сут.

Для уточнения диагноза и подтверждения центрального генеза вестибулярного синдрома на 5-й день заболевания пациенту проведена МРТ головного мозга и структур внутреннего уха с использованием импульсной последовательности 3D-FLAIR и T1-ВИ через 10 мин и через 4 ч после однократного внутривенного введения контрастного вещества (Гадовист 0,1 мл/кг). Для визуализации артерии лабиринта использована тонкосрезовая импульсная последовательность T1-ВИ (в артериальную фазу) с отсутствием зазора между срезами, дополненная 3D-реконструкцией. Визуализированы изменения, соответствующие инфаркту правого лабиринта (рис. 3).

По результатам обследования пациенту установлен диагноз: «Инфаркт лабиринта с острым кохлеовестибулярным синдромом. Ишемический кардиоэмболический инсульт в бассейне правой лабиринтной артерии от 22.01.2022». Пациент выписан через 2 нед с рекомендациями приема препаратов для вторичной профилактики инсульта. На момент выписки головокружение и атаксия регрессировали, снижение слуха сохранялось на прежнем уровне.

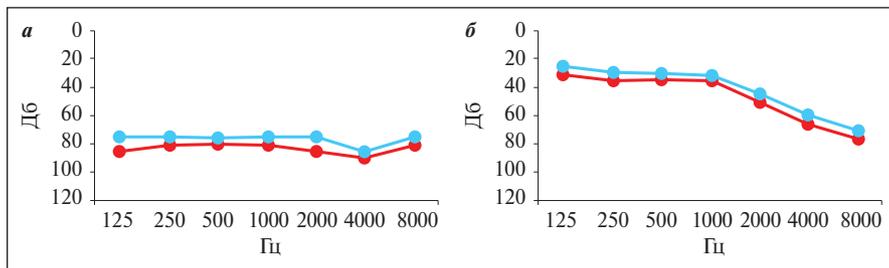


Рис. 1. Тональная пороговая аудиометрия пациента К.: а – правое ухо; б – левое ухо. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость: справа – IV степени, слева – II степени
Fig. 1. Pure-tone threshold audiometry of patient K.: а – right ear; б – left ear. Bilateral sensorineural hearing loss: on the right – degree IV, on the left – degree II

Обсуждение

Анализ отечественной литературы не позволил обнаружить ни одного клинического описания инфаркта лабиринта. Известно, что лабиринт кровоснабжается внутренней слуховой артерией (*arteria auditiva interna*, или артерия лабиринта), которая в 80% случаев отходит от передней нижней мозжечковой артерии (ПНМА), у части пациентов — от основной артерии, у 2–3% — от задней нижней мозжечковой артерии. Инфаркты в бассейне ПНМА, как правило, связаны со стенозом или тромбозом самой артерии, а также со стенозом основной артерии в месте отхождения ПНМА [2]. В представленном нами случае основная артерия, по данным бесконтрастной МР-ангиографии, оказалась проходима. Однако у пациента имелись фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса без приема оральных антикоагулянтов, что могло вызвать кардиоэмболический инсульт.

В силу особенностей кровоснабжения, инфаркт лабиринта, проявляющийся острым снижением слуха и периферической вестибулярной недостаточностью, обычно сопровождается поражением ствола и/или мозжечка в зонах кровоснабжения ПНМА [1], однако в разбираемом клиническом случае у пациента не было очаговой неврологической симптоматики, свидетельствующей о поражении данных зон. Z. Liqun и соавт. [9] описана серия из 10 пациентов с эмболическим инфарктом лабиринта. У шести пациентов отмечалась комбинированная кохлеовестибулопатия, тогда как у трех — изолированная вестибулопатия. При этом у всех пациентов визуализированы множественные инфаркты мозжечка или полушарий мозга при проведении МРТ. В обсуждаемом случае, по данным МРТ, проведенной в оптимальный срок, не выявлено острого инфаркта ствола, мозжечка и других отделов головного мозга.

Описано восемь подгрупп инфарктов в бассейне ПНМА в соответствии с паттерном кохлеовестибулярной дисфункции. Наиболее частым является комбинированное нарушение слуха и вестибулярной функции (60% пациентов) [1, 10]. У описанного пациента имелась острая периферическая гипофункция правого лабиринта (угнетение вестибулоокулярного рефлекса в пробе Хальмаги; горизонтально-торсионный нистагм с быстрым компонентом, направленным от пораженного уха, подчиняющийся закону Александра; наклон головы в сторону пораженного уха в сочетании с выраженным снижением слуха справа).

Следует отметить, что описаны случаи изолированного инфаркта/ишемии лабиринта как инициального проявления инсульта в бассейне ПНМА с дальнейшим развитием полной клинической картины, а также примеры изолированного поражения лабиринта без сопутствующих симптомов [9]. Примечательно, что у пациента ранее имел место эпизод монокулярной слепоты с этой же стороны вследствие артерио-артериальной эмболии на фоне окклюзии внутренней сонной артерии. В доступной литературе нам не встретилось подобных наблюдений, поэтому настоящий случай может быть единственным описанием эмболического поражения сетчатки глаза (артерио-артериальная эмболия) и лабиринта (кардиальная эмболия) у одного пациента.

Истинная частота инфаркта лабиринта как причины острой кохлеовестибулярной дисфункции неизвестна [2]. Изолированное поражение лабиринта может быть не в последнюю очередь связано с его повышенной чувствительностью

к ишемии, обусловленной тем, что внутреннее ухо требует высокоэнергетического метаболизма, а лабиринтная артерия при этом практически лишена коллатералей [1, 11].

Разрабатывая дальше «сосудистую» версию острого кохлеовестибулярного синдрома у пациента, следует заметить, что альтернативным участком, поражение которого может привести к изолированной кохлеовестибулярной дисфункции, является зона входа корешка кохлеовестибулярного нерва в ствол мозга [12, 13], однако очага инфаркта в этой области не визуализировано.

Дифференциальная диагностика инфаркта лабиринта в описанном случае должна проводиться с острым лабиринтитом. Основой дифференциальной диагностики двух заболеваний является анамнез: у молодых пациентов с перенесенной накануне вирусной инфекцией следует подозревать лабиринтит, тогда как у пожилых пациентов с сосудистыми факторами риска — инфаркт лабиринта. Кроме того, одновременное развитие симптомов головокружения и нарушения слуха также характерно для ишемического поражения, в то время как при вирусном поражении ганглиев вестибулярной и кохлеарной порций VIII пары черепных нервов может наблюдаться постепенная манифестация симптомов: например, сначала снижение слуха, а на следующий день — присоединение головокружения. В случае бактериального лабиринтита анамнестически выявляется предшествующее

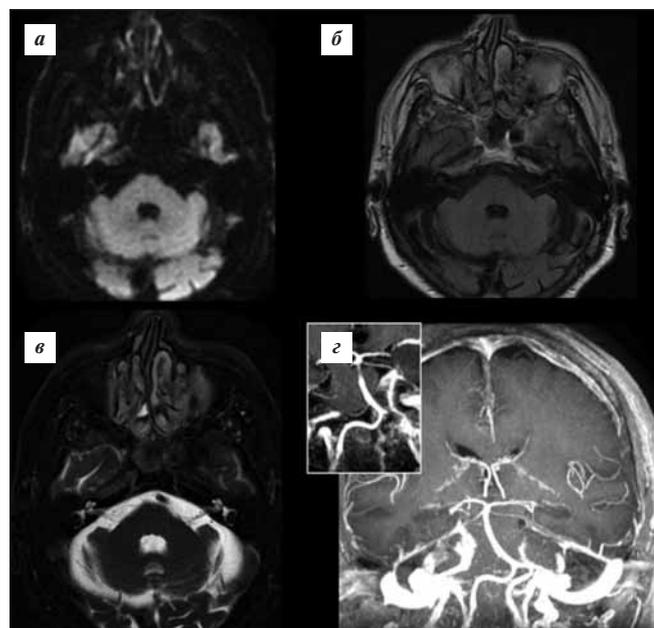


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента К., DWI (а), T2 FLAIR (б), T2-ВИ (в): в аксиальной плоскости на уровне моста мозга — зона выхода кохлеовестибулярного нерва; постконтрастные T1-ВИ (г): сегмент V_{IV} позвоночных артерий и основная артерия визуализируются на всем протяжении, прослеживается правая передняя нижняя мозжечковая артерия
Fig. 2. MRI of the brain of patient K. DWI (a), T2 FLAIR (б), T2-WI (в): in the axial plane at the level of the brain bridge — the emergence zone of the cochleovestibular nerve; post-contrast T1-WI (г): the V_{IV} segment of the vertebral arteries and the basilar artery are visualized throughout their length, the right anterior inferior cerebellar artery is traced

дебюту симптомов заболевание среднего уха (острый или хронический средний отит), а при отоскопии определяются такие характерные изменения, как гиперемия, инфильтрация и/или перфорация барабанной перепонки, гнойное отделяемое в наружном слуховом проходе [2, 14].

По мнению Н. Kim и соавт. [2], инфаркт в бассейне ПНМА должен быть заподозрен у пациентов с сосудистыми факторами риска и острым снижением слуховой и вестибулярной функций, особенно при наличии стеноза основной артерии по данным МРТ.

В настоящем случае большая клиническая вероятность инфаркта лабиринта связана в первую очередь с наличием неконтролируемых сердечно-сосудистых заболеваний, способных привести к поражению лабиринтной артерии как по эмболическому (что более вероятно), так и по тромботическому механизму.

Несмотря на то что протокол HINTS имеет высокую чувствительность при дифференциации центрального и периферического острого вестибулярного синдрома, его использование не позволяет заподозрить инсульт в бассейне ПНМА [7, 15]. Однако же входящая в алгоритм HINTS+ скрининговая оценка шепотной и разговорной речи и выявление выраженной атаксии (пациент не может самостоя-

тельно сидеть) нивелируют этот недостаток [16]. Именно использование алгоритма HINTS+ в обсуждаемом случае позволило уже при поступлении пациента заподозрить инфаркт лабиринта.

Однако, как считают многие эксперты, сугубо клиническая диагностика, в особенности без использования дополнительных инструментальных методов (видеонистагмография, видеоимпульсный тест, калорическая проба, вестибулярные вызванные миогенные потенциалы), не позволяет надежно разграничить инфаркт лабиринта и лабиринтит. Так, J.M. Rogson и соавт. [17] изучили функцию пяти вестибулярных рецепторов (ампулярных рецепторов в полукружных каналах при помощи видеоимпульсного теста, отолитовых рецепторов преддверия при помощи цервикальных и окулярных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов) у 27 пациентов с острым головокружением и внезапным развитием сенсоневральной тугоухости и пришли к выводу, что у 23 пациентов паттерн кохлеовестибулярной дисфункции соответствует лабиринтиту или инфаркту лабиринта, однако отличить заболевания друг от друга даже на основании столь детального обследования невозможно. Следует отметить, что данные дополнительные методы обследования, как правило, не доступны в учреждениях, оказывающих экстренную помощь пациентам с острой кохлеовестибулярной патологией.

В качестве одного из путей решения проблемы обсуждается использование МРТ с оценкой как проходимости артерии лабиринта, так и признаков повреждения структур внутреннего уха. Однако в доступной литературе нами не обнаружено публикаций, иллюстрирующих окклюзию лабиринтной артерии при помощи контрастной МРТ у пациентов с инфарктом лабиринта. В представленном случае зафиксировано локальное снижение кровотока в правой лабиринтной артерии при интактной ПНМА, что ангиографически может указывать на эмболическую окклюзию сосуда. Известно, что артерия лабиринта плохо доступна для визуализации из-за своего малого диаметра, который в среднем равен 0,2 мм [18, 19]. Описаны случаи успешной визуализации артерии при помощи 7 Т МРТ с гадолинием [20]. Таким образом, заподозренную окклюзию внутренней слуховой артерии следует оценивать критически.

Информативность же второго подхода аргументирована рядом публикаций последних лет. Известно, что капилляры во внутреннем ухе формируют особый полупроницаемый так называемый «гематолабиринтный» барьер. Проницаемость этого барьера ниже, чем в других зонах организма. Исследования с использованием МРТ с контрастированием на здоровых добровольцах и животных показали по-

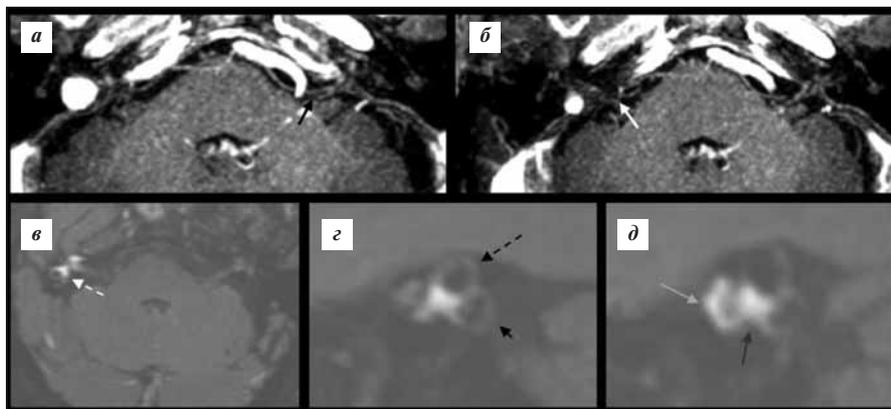


Рис. 3. МРТ головного мозга и структур внутреннего уха пациента К. с контрастированием. Постконтрастные T1-ВИ через 10 мин после внутривенного введения контрастного препарата: а — левая лабиринтная артерия визуализируется как ветвь левой передней нижней мозжечковой артерии без изменения МР-сигнала от просвета (черная стрелка); б — отсутствует контрастирование правой лабиринтной артерии в начальных отделах, что свидетельствует о нарушении кровотока (белая стрелка). В режиме 3D-FLAIR через 4 ч после внутривенного контрастирования определяется накопление контрастного вещества структурами внутреннего уха справа: в — горизонтальный полукружный канал (белая пунктирная стрелка); г — передний полукружный канал (черная пунктирная стрелка), задний полукружный канал (черная головка стрелки); д — улитка (светло-серая стрелка), преддверие (темно-серая стрелка)

Fig. 3. MRI of the brain and structures of the inner ear of patient K. with contrast. Post-contrast T1-WI 10 min after intravenous administration of a contrast agent: а — the left labyrinth artery is visualized as a branch of the left anterior inferior cerebellar artery without any changes in the MR signal from its lumen (black arrow); б — there is no contrasting of the right labyrinth artery in the initial sections, which indicates a disturbance of blood flow (white arrow). In the 3D-FLAIR mode, 4 hours after intravenous contrasting, the accumulation of the contrast agent by the structures of the inner ear on the right is determined: в — the horizontal semicircular canal (white dotted arrow); г — anterior semicircular canal (black dotted arrow), posterior semicircular canal (black arrowhead); д — cochlea (light gray arrow), vestibule (dark gray arrow)

степенное повышение интенсивности сигнала от внутреннего уха, ограниченное перилимфой. Пик накопления контрастного препарата у человека составляет 4 ч [21]. Показано, что 3D-FLAIR является более чувствительной МР-последовательностью в сравнении со стандартными [22, 23]. Отсроченное контрастирование позволяет оценить даже небольшое нарушение проницаемости гематолабиринтного барьера [24]. Эффективность методики отсроченного контрастирования показана в отношении внезапной потери слуха, болезни Меньера и синдрома Рамсея Ханта [25]. Н. Вуун и соавт. [26] при помощи 3 Т 3D-FLAIR с отсроченным на 4 ч контрастированием показали, что при вестибулярном нейроните распространенность накопления двойной дозы контрастного препарата внутренним ухом ассоциирована с продолжительностью спонтанного нистагма.

МРТ с отсроченным контрастированием позволяет дифференцировать поражение лабиринта и невралных структур. Так, в исследовании М. Eliezer и соавт. 2019 г. [27] показано, что при использовании 4-часовой 3D-FLAIR у пациентов с острой периферической вестибулопатией наблюдается асимметричное накопление контраста полукружными каналами, тогда как накопления вестибулярным нервом не зафиксировано. В обсуждаемом случае накопление контраста также ограничено только структурами внутреннего уха и не вовлекает кохлеовестибулярный нерв.

В отношении проблемы инфаркта лабиринта методика МРТ с отсроченным контрастированием имеет дополнительное преимущество, связанное с особенностями ангиоархитектоники. Известно, что передняя вестибулярная артерия осуществляет кровоснабжение утрикулуса, ампулярного рецептора верхнего и горизонтального каналов, тогда как кохлеовестибулярная артерия — базального завитка улитки, саккулуса и ампулы заднего полукружного канала. Соответственно, их окклюзия, равно как и поражение самой лабиринтной артерии, будет обладать уникальным МРТ-паттерном. В представленном случае отмечалось выраженное накопление контрастного вещества всеми структурами внутреннего уха справа (полукружные каналы, саккулос, утрикулос и улитка), что свидетельствует об окклюзии лабиринтной артерии и соотносится с данными МР-ангиографии. Ранее М. Eliezer и соавт. [28] описан случай инфаркта лабиринта (вращательное головокружение, внезапное снижение слуха,

тиннитус, спонтанный горизонтально-торсионный нистагм, высокочастотная сенсоневральная тугоухость, нарушение вестибулоокулярного рефлекса со всех полукружных каналов, снижение ответа от саккулуса и утрикулуса) вследствие диссекции позвоночной артерии. МРТ с отсроченным контрастированием по вышеописанной методике позволила визуализировать повышенное накопление контраста улиткой, преддверием и всеми полукружными каналами, в точности как нашем случае. Авторы предположили, что произошла артерио-артериальная эмболия в артерию лабиринта.

Однако инфаркт лабиринта может возникать и при окклюзии более дистальной ветви — кохлеовестибулярной (или задней вестибулярной) артерии, что описано Т. Murofushi и соавт. [29]. В данной ситуации развивается острая высокочастотная сенсоневральная тугоухость в сочетании с головокружением и нарушением функции заднего полукружного канала. М. Eliezer и соавт. [30] также описан клинический случай инфаркта внутреннего уха вследствие окклюзии кохлеовестибулярной артерии. У 60-летнего пациента с острым головокружением (спонтанный нистагм против часовой стрелки, снижение вестибулоокулярного рефлекса с заднего полукружного канала, нарушение функции саккулуса) и односторонним снижением слуха на высокие частоты при помощи 3 Т МРТ 3D-FLAIR зафиксировано повышенное накопление контраста правым задним полукружным каналом, улиткой и перилимфой вокруг саккулуса через 4 ч [17, 31]. К ограничениям описанного случая следует отнести тот факт, что, в отличие от аналогичных зарубежных работ, мощность МРТ составила только 1,5 Т.

Представленный клинический случай демонстрирует редкий вариант ишемического инсульта в вертебробазиллярном бассейне в виде инфаркта лабиринта с развитием острого кохлеовестибулярного дефицита у пациента с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. Клиническая дифференциальная диагностика острого кохлеовестибулярного дефицита имеет существенные ограничения и требует проведения углубленного отоневрологического обследования, что зачастую невозможно в рутинной практике. МРТ с отсроченным контрастированием может рассматриваться в качестве простого и информативного в диагностике инфаркта лабиринта метода, применение которого возможно в остром периоде заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee H, Kim JS, Chung EJ, et al. Infarction in the territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audiovestibular loss. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3745-51. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.564682
- Kim HA, Lee H. Recent Advances in Understanding Audiovestibular Loss of a Vascular Cause. *Stroke*. 2017 Jan;19(1):61-6. doi: 10.5853/jos.2016.00857
- Кулеш АА, Демин ДА, Гусева АЛ и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 [Kulesh AA, Dyomin DA, Guseva AL, et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Rossiiskiy nevrologicheskii zhurnal*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 [Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, et al. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 (In Russ.)].
- Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Вестибулярное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 [Antonenko LM, Parfenov VA. Vestibular vertigo. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 (In Russ.)].
- Vanni S, Pecci R, Edlow JA, et al. Differential Diagnosis of Vertigo in the Emergency Department: A Prospective Validation Study of the STANDING Algorithm. *Front Neurol*. 2017 Nov;8:590. doi: 10.3389/fneur.2017.00590
- Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med*. 2013 Oct;20(10):986-96. doi: 10.1111/acem.12223

8. Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, et al. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Dec;25(12):2953-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011
9. Liqun Z, Park KH, Kim HJ, et al. Acute Unilateral Audiovestibulopathy due to Embolic Labyrinthine Infarction. *Front Neurol.* 2018 May;9:311. doi: 10.3389/fneur.2018.00311
10. Lee H. Audiovestibular loss in anterior inferior cerebellar artery territory infarction: a window to early detection? *J Neurol Sci.* 2012 Feb;313(1-2):153-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.039
11. Kim JS, Lee H. Inner ear dysfunction due to vertebrobasilar ischemic stroke. *Semin Neurol.* 2009 Nov;29(5):534-40. doi: 10.1055/s-0029-1241037
12. Choi SY, Park JH, Kim HJ, Kim JS. Vestibulocochlear nerve infarction documented with diffusion-weighted MRI. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1363-5. doi: 10.1007/s00415-015-7715-6
13. Byun S, Lee JY, Kim BG, Hong HS. Acute vertigo and sensorineural hearing loss from infarction of the vestibulocochlear nerve: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(41):e12777. doi: 10.1097/MD.00000000000012777
14. Гуров АВ, Левина ЮВ, Гусева АЛ и др. Микробиологические и клинические особенности острого среднего отита. *Вестник оториноларингологии.* 2018;83(1):36-9. doi: 10.17116/otorino201883136-39 [Gurov AV, Levina YuV, Guseva AL, et al. The specific microbiological and clinical features of acute otitis media. *Vestnik otorinolaringologii.* 2018;83(1):36-9. doi: 10.17116/otorino201883136-39 (In Russ.)].
15. Carmona S, Martinez C, Zalazar G, et al. The Diagnostic Accuracy of Truncal Ataxia and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Front Neurol.* 2016 Aug 8;7:125. doi: 10.3389/fneur.2016.00125
16. Newman-Toker DE, Curthoys IS, Halmagyi GM. Diagnosing Stroke in Acute Vertigo: The HINTS Family of Eye Movement Tests and the Future of the “Eye ECG”. *Semin Neurol.* 2015 Oct;35(5):506-21. doi: 10.1055/s-0035-1564298
17. Pogson JM, Taylor RL, Young AS, et al. Vertigo with sudden hearing loss: audio-vestibular characteristics. *J Neurol.* 2016 Oct;263(10):2086-96. doi: 10.1007/s00415-016-8214-0
18. Haidara A, Peltier J, Zunon-Kipre Y, et al. Microsurgical Anatomy of the Labyrinthine Artery and Clinical Relevance. *Turk Neurosurg.* 2015;25(4):539-43. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.9136-13.0
19. Zhang K, Wang F, Zhang Y, et al. [Anatomic investigation of the labyrinthine artery]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2002 Apr;37(2):103-5 (In Chinese).
20. Sato H, Kawagishi K. Labyrinthine artery detection in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Mar;150(3):455-9. doi: 10.1177/0194599813517990. Epub 2013 Dec 31.
21. Song CI, Pogson JM, Andresen NS, Ward BK. MRI With Gadolinium as a Measure of Blood-Labyrinth Barrier Integrity in Patients With Inner Ear Symptoms: A Scoping Review. *Front Neurol.* 2021 May;12:662264. doi: 10.3389/fneur.2021.662264
22. Naganawa S. The Technical and Clinical Features of 3D-FLAIR in Neuroimaging. *Magn Reson Med Sci.* 2015;14(2):93-106. doi: 10.2463/mrms.2014-0132
23. Mugler JP 3rd, Bao S, Mulkern RV, et al. Optimized single-slab three-dimensional spin-echo MR imaging of the brain. *Radiology.* 2000 Sep;216(3):891-9. doi: 10.1148/radiology.216.3.r00au46891
24. Tagaya M, Yamazaki M, Teranishi M, et al. Endolymphatic hydrops and blood-labyrinth barrier in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2011 May;131(5):474-9. doi: 10.3109/00016489.2010.534114
25. Kim TY, Park DW, Lee YJ, et al. Comparison of Inner Ear Contrast Enhancement among Patients with Unilateral Inner Ear Symptoms in MR Images Obtained 10 Minutes and 4 Hours after Gadolinium Injection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Dec;36(12):2367-72. doi: 10.3174/ajnr.A4439
26. Byun H, Chung JH, Lee SH, et al. Clinical value of 4-hour delayed gadolinium-Enhanced 3D FLAIR MR Images in Acute Vestibular Neuritis. *Laryngoscope.* 2018 Aug;128(8):1946-51. doi: 10.1002/lary.27084
27. Eliezer M, Maquet C, Horion J, et al. Detection of intralabyrinthine abnormalities using post-contrast delayed 3D-FLAIR MRI sequences in patients with acute vestibular syndrome. *Eur Radiol.* 2019 Jun;29(6):2760-9. doi: 10.1007/s00330-018-5825-0
28. Eliezer M, Verillaud B, Guichard JP, et al. Labyrinthine infarction caused by vertebral artery dissection: consideration based on MRI. *J Neurol.* 2019 Oct;266(10):2575-7. doi: 10.1007/s00415-019-09456-0
29. Murofushi T, Tsubota M, Suzuki D. Idiopathic acute high-tone sensorineural hearing loss accompanied by vertigo: vestibulocochlear artery syndrome? Consideration based on VEMP and vHIT. *J Neurol.* 2019 Aug;266(8):2066-7. doi: 10.1007/s00415-019-09353-6
30. Eliezer M, Toupet M, Guichard JP, et al. Cochleovestibular artery syndrome: consideration based on VHIT, VEMP, and inner ear MRI. *J Neurol.* 2019 Sep;266(9):2327-9. doi: 10.1007/s00415-019-09407-9
31. Rambold H, Boenki J, Stritzke G, et al. Differential vestibular dysfunction in sudden unilateral hearing loss. *Neurology.* 2005 Jan 11;64(1):148-51. doi: 10.1212/01.WNL.0000148599.18397.D2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.08.2022/15.11.2022/18.11.2022

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.

Монак А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1419-3443>

Кайлева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3785-1154>

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

Гусева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>

Усманов В.Б. <https://orcid.org/0000-0001-7044-1707>

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

Психосоматические механизмы идиопатического бесплодия: клинические наблюдения

Тювина Н.А.¹, Балабанова В.В.¹, Николаевская А.О.²

¹Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9; ²Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

В возникновении идиопатического бесплодия большую роль играют психологические факторы и механизмы трансформации психического в соматическое. Психотерапевтический взгляд на проблему идиопатического бесплодия заключается в признании того факта, что в конкретный момент жизни личность находится в состоянии интрапсихического либо межличностного конфликта, что на бессознательном уровне блокирует возможность рождения ребенка. Женщины с идиопатическим бесплодием по сравнению с фертильными отличаются более выраженным проявлением таких бессознательных механизмов в реализации своей репродуктивной функции. Центральной нервной системой блокируется репродуктивная функция, вследствие чего могут наблюдаться дисфункция яичников с образованием кист, нарушение овуляции, недостаток выработки желтым телом гормонов, спазмирование маточных труб, усиленная выработка антиспермальных антител.

В статье представлены три клинических наблюдения, в которых описаны разные варианты внутриличностных конфликтов, приведших путем их соматизации к бесплодию. Показаны пути преодоления бесплодия с помощью психотерапии посредством осознания психологических препятствий.

Ключевые слова: идиопатическое бесплодие; психосоматические механизмы; внутриличностный конфликт; психотерапия бесплодия.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Балабанова ВВ, Николаевская АО. Психосоматические механизмы идиопатического бесплодия: клинические наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-77-82

Psychosomatic mechanisms of idiopathic infertility: clinical observations

Tyuvina N.A.¹, Balabanova V.V.¹, Nikolaevskaya A.O.²

¹Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk

¹11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia; ²3, K. Marx St., Kursk 305041, Russia

In the occurrence of idiopathic infertility, psychological factors and mechanisms of transformation of the mental into the somatic play an important role. The psychotherapeutic view of the problem of idiopathic infertility consists in recognizing the fact that at a particular moment of life a person is in a state of intrapsychic or interpersonal conflict, which at an unconscious level blocks the possibility of having a child. Women with idiopathic infertility compared with fertile women are characterized by a more pronounced manifestation of such unconscious mechanisms in the implementation of their reproductive function. The reproductive function is blocked by the central nervous system, as a result of which ovarian dysfunction with the formation of cysts, ovulation disorders, lack of hormone production by the corpus luteum, spasm of the fallopian tubes, increased production of antisperm antibodies can be observed.

The article presents three clinical observations that describe different variants of intrapersonal conflicts that led to infertility through their somatization. The ways of overcoming infertility with the help of psychotherapy through the awareness of psychological obstacles are shown.

Keywords: idiopathic infertility; psychosomatic mechanisms; intrapersonal conflict; psychotherapy for infertility.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Balabanova VV, Nikolaevskaya AO. Psychosomatic mechanisms of idiopathic infertility: clinical observations. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-77-82

Бесплодие – это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться наступления беременности в течение года (ВОЗ, 2004) [1]. Особое место занимает вопрос идиопатического бесплодия, признанного акушерами-гинекологами «проблемой внутри проблемы» ввиду невозможности ее разрешения при реализуемом диагностическом максимуме [2, 3].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):77–82

При идиопатическом бесплодии сохраняется анатомическая целостность детородного тракта женщины и отсутствуют объективные причины, которые могли бы привести к нарушению репродуктивной функции [4].

В зарубежной литературе идиопатическое, неуточненное бесплодие определяется как «отсутствие диагностированной медицинской причины бесплодия для пары или не-

способность забеременеть при отсутствии диагностированных медицинских причин для женщины после 12 циклов незащищенного полового акта. Для женщин старше 35 лет – как неспособность наступления беременности после 6 циклов незащищенного полового акта» [5].

Существует некоторое количество равнозначных по содержанию терминов, используемых в медицинской науке для обозначения идиопатического бесплодия: неуточненное, необъяснимое [6], функциональное, психогенное [7], психологическое, бесплодие неясного генеза [8]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра обсуждаемый диагноз кодируется шифром N97.9 – «женское бесплодие неуточненное».

Возникновение идиопатического бесплодия связано в большинстве случаев с психическим состоянием женщины, влиянием на ее репродуктивную функцию эмоционального стресса, психосоциальных и семейных факторов, психических заболеваний [9–11]. В то же время стресс, связанный с несостоятельностью репродуктивной функции, сопутствующая тревога или депрессивная реакция, нарушения сна, оказывающие влияние на гормональную регуляцию, рассматриваются как звенья процесса трансформации психологических процессов в соматические (Г. Селье, 1955). В современной литературе обсуждается широкий спектр влияния на гормональный профиль (кортикотропин-рилизинг-гормон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тиреотропный гормон, эстрадиол, тестостерон, мелатонин), а также на медиаторы воспаления (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6, С-реактивный белок) депривации сна, синдрома апноэ во сне, и соответствующий недостаток оксигенации мозга, нарушений приема пищи и зависимости от психоактивных веществ как у женщин, так и у мужчин, – факторов, способных обусловить развитие эссенциального бесплодия или внести вклад в его механизм [12].

Состояние репродуктивной системы женщины во многом зависит от ее преморбидных личностных особенностей и реакции в условиях стрессовой ситуации. Примерами подобных явлений могут служить временное прекращение менструаций в период военных действий, «стрессовая» дисфункция яичников, выраженное психоэмоциональное напряжение в повседневной жизни ввиду негативной атмосферы на работе, переживаний за партнера, а также сильное желание стать матерью (ложная беременность) [13]. Особое влияние на состояние репродуктивной функции оказывает «семейный сценарий», или «родительская программа», – опыт материнства старшего поколения в конкретной семье. В ряде случаев на бессознательном уровне включаются особые установки на негативное влияние деторождения на развитие и самореализацию личности женщины, и мысль о беременности вытесняется. Центральной нервной системой блокируется репродуктивная функция, вследствие чего могут наблюдаться дисфункция яичников с образованием кист, нарушение овуляции, недостаток выработки желтым телом гормонов, спазмирование маточных труб, усиленная выработка антиспермальных антител [13].

Описаны психологические предпосылки бесплодия вне зависимости от фертильного возраста. К ним относят особую predisposition личности, формирующуюся в результате семейного воспитания, при котором особая роль отводится материнскому влиянию с отрицательным зна-

ком, когда на бессознательном уровне блокируется наступление беременности. Речь идет о дистанцированных взаимоотношениях с матерью или обоими родителями, повышенной требовательности по отношению к ребенку, обесценивании его успехов, навязывании необходимости заботиться о младших сиблингах при их наличии в семье [14].

Начиная с 30-х годов XX в. в акушерстве и гинекологии появились психосоматические концепции формирования бесплодия у женщин при отсутствии органической патологии.

W.C. Menninger (1943) называл необъяснимое бесплодие «психическим конфликтом, идущим под гинекологическим флагом». Под психическим конфликтом автор понимал самые разные его варианты, наиболее частыми из которых являются измененная сексуальная идентичность (однополое сексуальное влечение) и дисфункциональные взаимоотношения с матерью [15].

I.C. Fischer (1952) считал, что женщины, страдающие идиопатическим бесплодием, отличаются двумя стилями личности, «несовместимыми с материнством». Речь идет о слабых, инфантильных, эмоционально незрелых, чрезмерно опекаемых окружением – и властных, агрессивных, с наличием многих маскулинных черт женщинах [16].

Среди психологических причин идиопатического бесплодия отмечается преодоление психотравмирующих событий прошлого опыта, которые зачастую идут из детства: уход отца из родительской семьи, тяжелое материальное положение, – которые могут ассоциироваться с наличием детей в семье, способствуя формированию у такой женщины в детородном возрасте «психологического отречения от беременности» [2]. Также описаны внутренние личностные конфликты из-за борьбы мотивов, когда женщина хочет быть реализованной и в карьере, и в материнстве. Оба этих желания могут иметь одинаковую ценность и интенсивность, но они разнонаправленны и поэтому представляются женщине конфликтными, не могут быть реализованы [2].

Психоаналитический взгляд на проблему идиопатического бесплодия допускает, что в конкретный момент жизни личность находится в состоянии внутриличностного либо межличностного конфликта, что на бессознательном уровне блокирует возможность рождения ребенка. T.F. Benedect (1952) полагал, что женщины с идиопатическим бесплодием, по сравнению с фертильными, отличаются более выраженным проявлением таких бессознательных механизмов в реализации своей репродуктивной функции. К такому заключению автор пришел в результате клинического взаимодействия с женщинами, ставшими матерями, но имевшими в анамнезе идиопатическое бесплодие. В их анамнезе автор сумел установить особые жизненные ситуации, которые женщина подсознательно расценивала как неблагоприятные для рождения ребенка, что блокировало наступление беременности. После рождения ребенка такие женщины отличались высоким качеством воспитания своих детей [17]. В последние десятилетия при рассмотрении психологических и психотерапевтических аспектов бесплодия авторы все большее внимание уделяют его последствиям как для каждого в паре, так и для брака в целом. К индивидуальным факторам относят: нарушение стабильного, непрерывного чувства собственной идентичности (сэлф); снижение самооценки; переживание потери конт-

роля над телом и несостоятельности своей генеративной функции; нарушение процесса сепарации-индивидуации; лишение репаративной роли родительства в плане возможности переработки и залечивания собственных детских нарциссических травм и модификации собственного, уже более заботливого и понимающего, обращения с ребенком; усиление переживания собственной конечности. Для брака в целом имеют значение: социальная стигматизация; ослабление связей с членами семьи и друзьями; снижение удовольствия в сексе и интимности в супружеских отношениях; уменьшение эмоциональной близости в браке и угроза развода [18].

Препятствия, делающие «желанную беременность нежелательной» (М. Хирш, 2021) [19], индивидуальны в каждом конкретном случае, иллюстрацией чему явились представленные ниже клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка Е., 36 лет, врач-терапевт, замужем.

Из анамнеза: выросла в полной семье, старшая из двух сестер.

С детства была ответственной, родители поощряли ее заботу о младшей пятью годами сестренке. Училась в школе на отлично, поступила в медицинский вуз в своем городе и успешно его окончила. На старших курсах познакомилась со своим будущим мужем, который оканчивал военный вуз. Муж — из семьи военного, в традиции его родительской семьи — доминирование мужчины, мать никогда не работала и привыкла подчиняться, хотя порой это и было сопряжено для нее со страданием и болью, особенно когда муж проявлял жесткость в воспитании детей. На последнем курсе поженились, родилась дочь. С мужем несколько лет жили в военном городке, а потом переехали в Москву, по месту его назначения. Мужа ценила за ум и высокий моральный ценз в его поведении, хотя в повседневной жизни проявлялись трудности его характера: доминирование, нетерпимость к возражениям, стремление подчинить себе жену. Единственным обстоятельством, умерявшим его характер, была высокая зарплата жены, работавшей в частной клинике. По традиции, принесенной мужем из родительской семьи, супруги вели каждый свой бюджет, сбрасываясь поровну на текущие расходы. При этом муж часто подчеркивал, что жена могла бы и не работать, а сидеть дома, полностью посвящая себя воспитанию дочери и домашнему хозяйству. Бывало, что он даже укорял жену, что она распялет, зарабатывая ненужные для их семьи деньги, и оставляет дочь без должного внимания. Для пациентки же ее работа была отдушиной, в которой она чувствовала свою реализованность, возможность своего развития и финансовую независимость.

Когда дочери было 13 лет, случилось несчастье: после нравоучений со стороны отца у нее постепенно развилось коматозное состояние в связи с внутримозговым кровоизлиянием, обусловленным разрывом врожденной аневризмы внутримозговой артерии. Несмотря на проведенные операции и лечение, дочь умерла. Предшествовавший ухудшению ее состояния эпизод разговора с отцом явился поводом для взаимных упреков, вины и ухудшения отношений между супругами. Они решили расторгнуть брак и год жили порознь. Периодически они встречались, чтобы поговорить о своей потере, вместе ездили на кладбище к могиле дочери. Попытки построить новые отношения ни у нее, ни у него не привели к успеху, и через год быв-

шие супруги решили снова пожениться и родить ребенка, «пока они еще были молодыми». Характер мужа не поменялся, но она хорошо его знала и воспринимала как непростого, но все же близкого ей человека, лучше которого она не встретила и от которого была готова родить ребенка.

Несмотря на попытки зачать ребенка, беременность не наступала в течение полутора лет. Какие-либо биологические препятствия к беременности врачами обнаружены не были, и врач-гинеколог рекомендовал пациентке обратиться к психотерапевту.

При обращении к психотерапевту с запросом на преодоление идиопатического бесплодия, несмотря на ранее перенесенный опыт успешного вынашивания и рождения ребенка, был заключен контракт на 10 часовых индивидуальных сессий, сфокусированных на проблеме. В процессе этих бесед пациентке удалось осознать свои опасения по поводу доминирующего характера своего супруга, с его жесткостью, готовностью «свернуть любого в бараний рог». Она представила особенно зависимое собственное положение женщины в декретном отпуске с младенцем на руках, когда ей нечего противопоставить силе и напору своего супруга. Именно это обстоятельство было оценено как беспокоящее ее во всем контексте супружеских отношений. Была выработана стратегия создания «финансовой подушки безопасности» на период декретного отпуска, которая позволила бы исключить беспомощность и полную зависимость в браке.

Спустя год пациентка забеременела, о чем сообщила своему психотерапевту.

В данном клиническом наблюдении можно видеть внутренний конфликт между сознательным желанием забеременеть и родить ребенка и страхами, которые не лежат на поверхности, но оказываются доступными при направленной психотерапевтической работе. Угроза аутентичности — способности сочетания материнства с другими личностными потребностями, в том числе определенной степени собственной независимости и свободы, — долгое время тормозила реализацию сознательной установки забеременеть. Перед нами личность, в иерархии ценностей которой роль матери и женщины «за мужем» конкурирует с потребностью в профессиональной самореализации, поддержании самостоятельности, в том числе и финансовой. Перспектива зависимости от мужа, полного подчинения его воле, связанность своих действий ответственностью за ребенка создавали психологическое препятствие к наступлению беременности. Жесткая позиция мужа в отцовской роли в предыдущем опыте родительства создавала дополнительное конфликтное переживание и страх за будущего ребенка, также неосознаваемые при обращении к психотерапевту. Чтобы быть способной противостоять чрезмерной строгости и жесткости позиции супруга в воспитании общего ребенка, требовалось иметь достаточную силу и независимость от него. Постепенное осознание своих страхов и выработка стратегии их преодоления сделали наступление беременности возможным.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Л., 29 лет, экономист, замужем в течение 5 лет. Обратилась по рекомендации гинекологов-репродуктологов с запросом на групповую психотерапию для преодоления проблемы идиопатического бесплодия.

Выросла в полной любящей семье, единственный ребенок. Росла активной, послушной, была несколько стеснительной, но в детских учреждениях адаптировалась, включалась в общие игры. В школе успешно училась и после ее окончания поступила на экономический факультет вуза и окончила его. На 5-м курсе в компании сокурсников познакомилась со своим будущим мужем, и через два года они поженились. Ее муж был воспитан матерью без отца. Их семья принадлежала к восточной культуре с безусловным доминированием мужчины в семье. Мать никогда не работала, а пользовалась поддержкой и помощью своего брата. Когда сын женился, стала с ревностью относиться к невестке, не упуская случая обвинить ее или уколоть едким замечанием. По настоянию мужа каждую неделю супруги навещали его мать. Муж в этих конфликтах держал нейтральную позицию, никак не комментируя поведение матери по отношению к его жене. После посещения свекрови пациентка несколько дней переживала обиду, чувствовала безвыходность этой ситуации.

Посещая психотерапевтическую группу, пациентка рассказывала об очередном конфликте со свекровью и постепенно пришла к осознанию того, что разочарована нейтральной позицией мужа, от которого не чувствовала поддержки и, как оказалось, не была уверена в устойчивости их брака в этих условиях. Спустя полгода во время очередного посещения свекрови та в ярости толкнула свою невестку к входной двери. Этот эпизод заставил мужа понять, что навещать мать ему лучше одному, не подвергая жену постоянным нападкам. Он предложил жене оставаться дома и отдыхать, пока он один навещит маму.

Спустя месяц наступила беременность и, достигнув желаемого, пациентка завершила свою работу в психотерапевтической группе.

На примере данного клинического наблюдения можно видеть, что, несмотря на сознательное желание забеременеть и родить ребенка, пациентка внутренне сомневалась в стабильности и выживаемости ее брака. Нападки свекрови казались неизбежными, а нейтральная позиция мужа говорила о том, что он не вполне понимал ситуацию или не был готов поддержать жену в ее тяжелых переживаниях. Выросшая в полной семье, пациентка не мыслила материнства в условиях развода и несения единоличной ответственности за ребенка. Свидетельство понимания и заботы о чувствах пациентки со стороны мужа явилось сигналом, что брак состоялся, способствовало снижению уровня стресса – и это совпало с наступлением столь долгожданной беременности.

Клиническое наблюдение №3

Пациентка К., 38 лет, обратилась к психотерапевту за советом по поводу бесплодия.

Росла в провинциальном городе в малообеспеченной семье. Мать одна воспитывала их с сестрой. Успешно окончила школу, поступила в институт. Получив высшее образование, переехала в Москву. В течение нескольких лет жила в трудных условиях: снимала квартиру, не было постоянной работы, жила у знакомых. Но, благодаря своему общительному характеру и интеллектуальным способностям, смогла войти в определенный круг образованных и состоятельных людей и в 29 лет вышла замуж за богатого человека, старше ее на 10 лет. Поначалу была счастлива в браке. Муж ее любил, ни в чем не отказывал, они много путешествовали. Потом она узнала, что

у него есть мать, которая больна параноидной шизофренией, с сыном не общается, не пускает его в квартиру и отказывается принимать от него помощь. Сначала сочувствовала мужу, а потом стала внимательно присматриваться к нему, нет ли каких-то странностей в его поведении. Возникали фантазии о возможной передаче их потомству склонности к психическим расстройствам. Шли годы, оба хотели ребенка, но беременность не наступала. Оба супруга прошли полное обследование у врачей, и какой-либо патологии репродуктивной системы ни одного из них не было выявлено. Ссылаясь на тщетность попыток забеременеть, пациентка предложила мужу усыновить ребенка из детского дома, однако он категорически возражал. Муж, в свою очередь, настаивал на проведении ЭКО (экстракорпорального оплодотворения), но пациентка под разными предлогами отказывалась, не осознавая в полной мере причины своего отказа. В результате она стала нервной, раздражительной, придиралась к мужу по пустякам, плакала, жаловалась на плохое настроение. Периодически обращалась к психиатру, принимала пароксетин, тиоридазин. Состояние временно улучшалось, так как, помимо психофармакологического эффекта, препараты снижали интенсивность проблемы – ведь забеременеть «на препаратах» не рекомендуется. Интимных отношений с мужем под разными предлогами избежала, жили, «как брат с сестрой».

Обратившись, по совету гинеколога, к психотерапевту, раскрыла врачу семейные обстоятельства и факт душевного заболевания у свекрови. С одной стороны, она испытывала страх упустить возможность иметь ребенка, так как ее репродуктивный возраст подходил к критической отметке, а с другой – ее преследовал страх унаследования ее будущим ребенком предрасположенности к душевному заболеванию. Пациентка призналась врачу, что не может решиться поделиться с мужем своими страхами, опасаясь задеть его самолюбие и испортить отношения с человеком, который обеспечивал ее благополучную жизнь. Постепенно пациентке стала приходить мысль о донорской сперме, но и этот вариант представлялся ненадежным в плане здоровья будущего ребенка.

В последующем пациентка познакомилась по интернету с молодым человеком, студентом университета, «красивым и умным». Встретилась с ним, скрыв свой реальный возраст, вступила в сексуальную связь и забеременела. Через некоторое время призналась в измене и беременности мужу. Мужа шокировало это известие, но он не бросил жену, продолжал о ней заботиться и даже встречал из роддома.

Катамнез. Спустя некоторое время после родов супруги приняли решение о разводе. Муж купил жене с ребенком квартиру и выделил достаточное содержание. Она продолжала общаться со своим партнером и через два года родила сына (первая была девочкой). Замуж за него не вышла, отвергнув предложение, из-за разницы в возрасте. Бывший муж через три года после развода женился на девушке, моложе его на 20 лет, и у них также родилось двое детей. Пациентка и ее бывший муж сохраняют добрые отношения.

Данное клиническое наблюдение также является иллюстрацией возможности влияния психических переживаний, в частности страха рождения нездорового ребенка или ребенка, у которого может проявиться заболевание в последующем, на репродуктивную сферу. Еще до зачатия у возможных родителей развивается фантазия о будущем ребенке, его роли, характере, здоровье, месте в семье, его успеш-

ном будущем. У пациентки в данном наблюдении фантазия о будущем ребенке включала угрозу его психического нездоровья, что определило как психосоматические механизмы, так и поведение, препятствующие беременности. Само развитие событий показало физиологическую состоятельность репродуктивной сферы у обоих супругов — у каждого в последующих отношениях родилось по два ребенка. Однако внутриличностный психологический конфликт у пациентки, являвшийся, говоря языком физиологии, хроническим стрессором, тормозил по психосоматическим каналам наступление беременности. По данным ряда авторов, хронический стресс вызывает к действию множество патофизиологических механизмов, оказывающих влияние на репродуктивную сферу, — это и нарушение циркадных ритмов [20], и изменение уровня гормонов, участвующих в репродукции [21], и сдвиги в факторах воспаления [22], непосредственно ответственных за имплантацию и удержание оплодотворенной яйцеклетки.

Обсуждение

Представленность телесной сферы в психическом мире индивида [23–25], присутствие аспектов телесности (телесные границы, внутреннее психологическое пространство) в образе себя лежат в основе влияния психических переживаний, межличностных (1-е наблюдение) и внутриличностных (1–3-е наблюдения) конфликтов на репродуктивную функцию.

Деторождение, представляющее собой важнейшую веху в психологическом онтогенезе, требует многих превосходящих характеристик личности — успешной идентификации с собственной матерью и ее реализованной детородной функцией; присутствия бессознательной фантазии о наличии пространства внутри собственного тела (как и у матери), способного вместить и удерживать в себе плод [26]; взросления, с переходом к идентичности взрослого, имеющего возможность интегрировать различные потребности и быть готовым на довольно продолжительный срок отречься от своих индивидуальных потребностей или ограничить их в пользу реализации репродуктивной функции и испол-

нения материнской роли [24, 26]. У женщин существует также комплекс типичных страхов и других эмоциональных переживаний, связанных с беременностью и родами, которые могут поддерживать состояние стресса и тревоги, препятствующие наступлению беременности, — страх не справиться с материнской ролью, совместить беременность и материнство с реализацией других личностных потребностей, рождения нездорового ребенка, стыд, страх неблагоприятного протекания родов и их осложнений. С другой стороны, бесплодие может создавать психотравмирующую ситуацию взаимных обвинений в парах, поиска виновного, вызывать стыд за репродуктивную несостоятельность, самостигматизацию. Эти переживания сами по себе поддерживают стрессовое влияние на тонкие биологические механизмы, обеспечивающие наступление и поддержание беременности, образуя своеобразный порочный круг: бесплодие — стресс — бесплодие. В приведенных наблюдениях конфликты, препятствовавшие наступлению беременности, оказывались доступными для обсуждения и переработки в процессе психотерапии или разрешались самостоятельно при изменении обстоятельств.

В иных случаях причина бесплодия может корениться еще глубже — в провалах онтогенеза психического аппарата, создавая тот или иной дефицит личностных структур, выполнение которых является предметом длительных усилий психоаналитически ориентированных психотерапевтов и психоаналитиков.

Таким образом, в случаях идиопатического бесплодия у женщин, обусловленного наличием психологических проблем в семье (внутриличностных, межличностных), имеется показание для направления их к психотерапевту для проведения индивидуальной или групповой психотерапии по преодолению психологических препятствий беременности (когнитивный подход) либо укрепления личностной структуры и формирования недостающих функций (психодинамический подход), а также в группы психологической поддержки для женщин, мужчин и пар с проблемой бесплодия для снижения переживания стресса, стигмы и самостигматизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. Indicators for measuring access to reproductive health care. Report of a WHO and UNFPA technical consultation. Geneva: WHO; 2004.
- Manohar M, Khan H, Shukla V, et al. Proteomic Identification and Analysis of Human Endometrial Proteins Associated with Unexplained Infertility. *J Proteom Bioinform*. 2014;7(11):359-66.
- Назаренко ТА. Бесплодный брак. Что может и должен сделать врач женской консультации (клиническая лекция). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):81-5. doi: 10.17116/rosakush201515381-85 [Nazarenko TA. Childless marriage. What can and should a female clinic's physician do? (A clinical lecture). *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(3):81-5. doi: 10.17116/rosakush201515381-85
- Жорданидзе ДО, Назаренко ТА, Дуринян ЭР, Иванец ТЮ. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия. *Акушерство и гинекология*. 2010;(5):25-31. [Zhordanidze DO, Nazarenko TA, Durinyan ER, Ivanets TYu. The state of the ovarian reserve in some forms of functional infertility. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;(5):25-31 (In Russ.)].
- Sadeghi MR. Unexplained Infertility, the Controversial Matter in Management of Infertile Couples. *J Reprod Infertil*. 2015 Jan-Mar;16(1):1-2.
- Макаричева ЭВ, Менделевич ВД. Психический инфантилизм и необъяснимое бесплодие. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1996;6(3):29-33. doi: 10.17116/rosakush201515381-85 (In Russ.)].
- Мakaricheva EV, Mendelevich VD. Mental infantilism and unexplained infertility. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 1996;6(3):29-33 (In Russ.)].
- Зыбайло ВС, Филимоненкова ВЮ, Копытов АВ. Исследование индивидуально-психологических особенностей женщин, страдающих бесплодием. *Медицинский журнал*. 2015;1(51):82-7. [Zybaylo VS, Filimonenkova VYu, Kopytov AV. The study of individual psychological characteristics of women suffering from infertility. *Meditsinskiy zhurnal*. 2015;1(51):82-7 (In Russ.)].
- Масягутова ЛФ. Психологический взгляд на причины идиопатического бесплодия. *Вестник науки и образования*. 2018;17-1(53):113-6. [Masyagutova LF. Psychological view on the causes of idiopathic infertility. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2018;17-1(53):113-6 (In Russ.)].

9. Тювина НА, Николаевская АО. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 1. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-117-124 [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Infertility and mental disorders in women. Communication 1. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-117-124 (In Russ.)].
10. Тювина НА, Николаевская АО. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 2. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-93-99 (In Russ.)].
11. Тювина НА, Николаевская АО. Роль психологических и психопатологических факторов в генезе идиопатического бесплодия. *Психиатрия*. 2022;20(1):110-9. [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. The Role of Psychological and Psychopathological Factors in the Genesis of Idiopathic Infertility. *Psikhiatriya = Psychiatry (Moscow)*. 2022;20(1):110-9. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-110-119 (In Russ.)].
12. Szkodziak F, Krzyzanowski J., Szkodziak P. Psychological aspects of infertility: A systematic review. *J Int Med Res*. 2020 Jun;48(6):300060520932403. doi: 10.1177/0300060520932403
13. Федина ЛП. Психологическое бесплодие и социально-этические проблемы вспомогательных репродуктивных технологий. *Молодой ученый*. 2009;(11):257-60. [Fedina LP. Psychological infertility and socio-ethical problems of assisted reproductive technologies. *Molodoy uchenyy*. 2009;(11):257-60 (In Russ.)].
14. Гаврилова ВЕ. Психологические предпосылки бесплодия у здоровых женщин, состоящих в браке. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2018;11(3):103-9. [Gavrilova VE. Psychological background of infertility in healthy married women. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya*. 2018;11(3):103-9 (In Russ.)].
15. Menninger WC. The emotional factors in pregnancy. *Bull Menninger Clin*. 1943;7:15-24.
16. Fischer IC. Psychogenic aspects of infertility. *Fertil Steril*. 1953 Nov-Dec;4(6):466-71. doi: 10.1016/s0015-0282(16)31442-x
17. Benedect TF. Psychosexual function in women. New York; 1952. 435 p.
18. Leon IG. Understanding and treating infertility: psychoanalytic considerations. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry*. 2010 Spring;38(1):47-75. doi: 10.1521/jaap.2010.38.1.47
19. Хирш М. «Это моё тело... и я могу делать с ним что хочу»: Перевод с немецкого. Москва: Когито-Центр; 2018. 380 с. [Hirsch M. "Eto moyo telo... i ya mogu delat' s nim chto khochu" ["This is my body ... and I can do with it what I want"]; Transl. from German. Moscow: Kogito-Center; 2018. 380 p. (In Russ.)].
20. Sciarra F, Franceschini E, Campolo F, et al. Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Infertility. *Int J Mol Sci*. 2020 May 30;21(11):3943. doi: 10.3390/ijms21113943
21. Tsutsumi R, Webster NJG. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J*. 2009;56(6):729-37. doi: 10.1507/endocrj.k09e-185. Epub 2009 Jul 17.
22. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Aug;53(1):40-53. doi: 10.1007/s12016-016-8596-x
23. Schilder P. The image and appearance of the human body. London: K. Paul, Trench, Trubner & Co. Ltd; 1935. 353 p.
24. Малер М, Пайн Ф, Бергман А. Психологическое рождение человеческого младенца: симбиоз и индивидуация: Пер. с англ. Москва: Когито-Центр; 2011. 411 с. [Mahler M, Pine F, Bergman A. *Psikhologicheskoye rozhdeniye chelovecheskogo mladentsa: simbioz i individuatsiya* [Psychological birth of a human baby: symbiosis and individuation]: Transl. from English. Moscow: Kogito-Center; 2011. 411 p. (In Russ.)].
25. Мельтцер Д. Клауструм. Исследование феномена клаустрофобии. Городец; 2017. 184 с. [Meltzer D. *Claustrum. Issledovaniye fenomena klaustrofobii* [Claustrum. Study of the phenomenon of claustrophobia]. Gorodets; 2017. 184 p. (In Russ.)].
26. Пайнз Д. Бессознательное использование своего тела женщиной. Москва: Корвет; 2016. 203 с. [Pines D. *Bessoznatel'noye ispol'zovaniye svoego tela zhenshchinoy* [Unconscious use of her body by a woman]. Moscow: Corvette; 2016. 203 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.11.2022/23.01.2023/25.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Балабанова В.В. <https://orcid.org/0000-0001-7420-9585>

Николаевская А.О. <https://orcid.org/0000-0002-5150-4765>

Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений (обзор литературы)

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

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

Когнитивные нарушения (КН) относятся к числу самых распространенных видов неврологических нарушений, которые встречаются в практике как неврологов, так и врачей других специальностей. В статье обсуждаются современные принципы классификации КН по тяжести, их клинические признаки, критерии диагностики, важнейшие подходы к ведению пациентов с деменцией и недементными КН. Проведен обзор современных публикаций по вопросам лечения синдрома умеренных КН (УКН) и деменции, показано, что оно должно быть комплексным и включать немедикаментозные методы (регулярная физическая активность, когнитивный тренинг), коррекцию всех сосудистых факторов риска, а также медикаментозные методы лечения, направленные на улучшение когнитивных функций. При этом стратегия выбора медикаментозной терапии КН определяется степенью их тяжести. Важность раннего выявления КН обусловлена тем, что своевременная диагностика этих нарушений расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, которое может отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации из-за развития деменции. Показаны возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии КН, место акинтола мемантина в лечении синдрома УКН и деменции. Приведены современные данные о применении данного препарата при различных нозологических вариантах заболеваний с синдромом УКН и деменцией различной степени тяжести.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; недементные когнитивные нарушения; деменция; акинтол мемантин.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovator@gmail.com

Для ссылки: Локшина АБ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89

Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review)

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

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

Cognitive impairments (CI) are among the most common types of neurological disorders that occur in the practice of both neurologists and doctors of other specialties. The article discusses the modern principles of CI classification according to severity, their clinical signs, diagnostic criteria, and the most important approaches to managing patients with dementia and non-dementia CI. A review of current publications on the treatment of mild CI syndrome (MIS) and dementia was carried out, it was shown that the treatment should be comprehensive and include non-drug methods (regular physical activity, cognitive training), correction of all vascular risk factors, as well as drug treatment aimed at improvement of cognitive functions. At the same time, the strategy for choosing drug therapy for CI is determined by the degree of their severity. The importance of early detection of CI is due to the fact that timely diagnosis of these disorders expands the potential for secondary prevention and therapeutic intervention, which can delay or even prevent the onset of professional and social maladjustment due to the development of dementia. The possibilities of modern neuroprotective and symptomatic therapy of CI, the place of akatinol memantine in the treatment of CI syndrome and dementia are shown. Modern data on the use of this drug in various nosological variants of diseases with MCI syndrome and dementia of varying severity are presented.

Keywords: cognitive impairment; mild cognitive impairment; non-dementia cognitive impairment; dementia; akatinol memantine.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovator@gmail.com

For reference: Lokshina AB, Zakharov VV, Vakhnina NV. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89

Вопросы классификации и диагностики

Когнитивные нарушения (КН) являются одними из самых распространенных видов неврологических нарушений, которые встречаются в практике как неврологов, так и врачей других специальностей. Изучение КН началось с более тяжелых форм — деменции, поскольку это наиболее очевидное расстройство, существенно влияющее на качество жизни пациента и его родственников и сопряженное с тяжелыми экономическими потерями. На сегодняшний день во всем мире насчитывается около 50 млн человек с деменцией. В ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа таких больных — до 114 млн человек в 2050 г. [1–5]. Однако начиная с 90-х годов XX в. все более усиливается интерес врачей и исследователей к недементным КН в пожилом возрасте. Это связано с расширением знаний о закономерностях развития патологического процесса при заболеваниях, приводящих к деменции. В настоящее время общепризнано, что развитию деменции как при нейродегенеративном, так и при сосудистом поражении головного мозга предшествует длительный период сперва бессимптомного, а затем малосимптомного течения заболевания. Деменция развивается лишь на финальных стадиях, когда компенсаторные возможности головного мозга исчерпаны. Недементные КН: субъективные, легкие и умеренные (УКН) — предшествуют развитию деменции на протяжении многих месяцев и даже лет. Поскольку предполагается, что эффект терапии на додементных стадиях будет значительно выше, недементным КН следует уделять особое внимание. По многочисленным наблюдениям, при адекватном лечении недементные КН могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать [3, 5–13].

Согласно международным рекомендациям (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания; Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-V), вместо привычного термина «деменция» используется термин «большое (англ. major) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения когнитивных функций (КФ) выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от «умеренного» (буквально — «легкого», англ. mild) нейрокогнитивного расстройства, при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Эти термины применимы по отношению к большинству заболеваний головного мозга с клинической картиной КН, в том числе при сосудистых КН и болезни Альцгеймера (БА) [14, 15].

В 2018 г. автор концепции УКН профессор R.C. Petersen и соавт. опубликовали обновленное практическое руководство, в котором был обобщен 20-летний опыт изучения различных фундаментальных и клинических аспектов синдрома УКН [13]. Согласно международным данным, распространенность синдрома УКН составляет 6,7% в возрастной группе 60–64 года, 8,4% для возраста 65–69 лет, 10,1% для возраста 70–74 года, 14,8% для возраста 75–79 лет и 25,2% для возраста 80–84 года. Заболеваемость деменцией у пациентов с УКН в возрасте старше 65 лет в течение 2 лет составляет 14,9%. При этом риск развития деменции у пациентов с УКН в течение ближайших

2–5 лет в 3,3 раза выше по сравнению с их сверстниками без УКН. Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем у пациентов более пожилого возраста, с низкими результатами нейропсихологических тестов, при носительстве патологического гена *APOE4* и при наличии радиологических признаков БА: атрофии медиальных отделов височных долей по данным магнитно-резонансной томографии, гипометаболизма в височно-теменных отделах или накопления в этих отделах питтсбургской субстанции по данным позитронно-эмиссионной томографии, а также при наличии специфических нейрохимических изменений в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако необходимо отметить, что состояние пациентов, которым поставлен диагноз УКН, может длительное время оставаться стабильным. В достаточно большом проценте случаев УКН могут полностью или частично регрессировать. Частота нормализации когнитивного статуса достаточно вариабельна в различных исследованиях и составляет от 14,4 до 38% [13, 16–19].

С учетом нейропсихологического профиля выделяют четыре варианта синдрома УКН:

- *Монофункциональный амнестический подтип.* Характеризуется изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций. В подавляющем большинстве случаев со временем трансформируется в деменцию альцгеймеровского типа.
- *Полифункциональный амнестический подтип.* При данном варианте УКН отмечается одновременное страдание нескольких КФ, включая память. Как и амнестический тип УКН, данный вариант также обычно знаменует собой начальные проявления БА либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.
- *Монофункциональный неамнестический подтип.* Характеризуется нарушением одной КФ: праксиса, гнозиса, речи и др., кроме памяти. Изолированные нарушения речи могут отмечаться в дебюте первичной прогрессирующей афазии, праксиса — кортико-базальной дегенерации, зрительного гнозиса — задней корковой атрофии, зрительно-пространственных функций — деменции с тельцами Леви, управляющих функций — лобно-височной дегенерации.
- *Полифункциональный неамнестический подтип.* Характеризуется нарушением нескольких КФ при относительной сохранности памяти. Обычно сопутствует цереброваскулярному поражению, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и т. д. [2, 3, 9–13].

Согласно эпидемиологическим данным, среди всех типов УКН наиболее распространенным является амнестический. По результатам различных исследований, распространенность амнестического типа УКН в популяции составляет от 11 до 16% [13, 16].

В 2019 г. были опубликованы результаты нашего исследования 551 пациента с УКН на базе специализированного когнитивного амбулаторного приема [9]. К амнестическим типам УКН (монофункциональному и полифункциональному) мы относили только КН с нарушением памяти по гиппокампулярному типу, в основе которого лежит недостаточность запоминания новой информации, а контроль за-

поминания и подсказки при воспроизведении не улучшают память. В полифункциональный неамнестический тип УКН мы включили пациентов с нарушениями нескольких КФ при относительной сохранности памяти. В соответствии с предложенными критериями амнестические типы (монофункциональный и полифункциональный) УКН были выявлены в 37,7% случаев, а полифункциональный неамнестический тип отмечался в 62,3% наблюдений [9, 10]. Таким образом, результаты российского исследования отличаются от международных данных. Указанное расхождение можно объяснить более широкой распространенностью сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

В настоящее время международные эксперты активно призывают к максимально ранней диагностике нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга на додементных стадиях. Как уже указывалось выше, в классификации DSM-V присутствует как выраженное (большое), так и легкое (умеренное) нейрокognитивное расстройство, связанное с БА [14, 15]. Группой европейских ученых в 2010 г. были предложены диагностические критерии (IWG-Dubois New Lexicon Criteria), согласно которым отдельно выделяется «продромальная БА», также называемая «преддементной стадией БА». Специфическим признаком данного заболевания являются специфические нарушения эпизодической памяти по гиппокампальному типу в сочетании с выявлением биомаркеров в ЦСЖ и/или характерных нейровизуализационных изменений. Нарушения памяти характеризуются дефицитом отсроченного воспроизведения и неэффективностью семантических подсказок при воспроизведении [15, 20].

Современные подходы к терапии КН

В последние годы идет активная разработка и проводятся многочисленные клинические исследования препаратов, действие которых направлено на профилактику развития и прогрессирования БА, — так называемой терапии, модифицирующей болезнь. Однако по большинству препаратов этой группы клинические исследования еще не завершены. Изучаются различные подходы к лечению и молекулы, которые могут воздействовать на течение БА, включая бета-амилоид и тау-протеин. В настоящее время Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрен адуканумаб — моноклональное антитело, которое предотвращает агрегацию бета-амилоида. Однако данное лечение применяется исключительно на доклинической и ранней клинической стадии БА (от субъективных, легких и умеренных КН до легкой деменции). Так как процедура регистрации препарата была ускоренной, дополнительные исследования препарата продолжаются и будут проходить еще не менее 4 лет [21, 22].

В настоящее время, по данным Фонда открытия лекарств при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Drug Discovery Foundation, ADDF), в стадии клинических исследований находятся более 100 препаратов патогенетической антиальцгеймеровской терапии; большинство из них показаны именно на додементной стадии заболевания (УКН, доумеренные КН) [13].

Сегодня нет единой позиции международного научно-общественного сообщества по вопросам медикаментозной терапии син-

дрома УКН. В то же время не вызывает сомнений целесообразность нелекарственных методов терапии, которые рассматриваются в качестве лечения первой линии [4, 23]. Большое значение имеет обучение родственников и лиц, ухаживающих за пациентом, что позволяет наладить оптимальные взаимоотношения между ними, также рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи, способствовать общению с родственниками, друзьями, соседями.

Во многих исследованиях было отмечено положительное влияние на когнитивный статус у пациентов с УКН регулярных аэробных упражнений, которые включали плавание, занятия на тренажерах, скандинавскую ходьбу и даже обычные регулярные прогулки на свежем воздухе [13, 24]. В систематическом обзоре и метаанализе был показан положительный эффект аэробных упражнений в отношении общих показателей когнитивного статуса, а также памяти и управляющих функций [24].

Эффективность немедикаментозных методов в сочетании с терапией базисного сосудистого заболевания изучалась недавно в рамках крупного проспективного исследования FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability — Финское гериатрическое интервенционное исследование профилактики когнитивных нарушений и инвалидизации) [25]. Включенные в него 1260 пожилых пациентов без деменции, но с высоким риском ее развития были случайным образом рандомизированы на две группы. В первой группе (n=631) активно использовались указанные выше немедикаментозные методы, другая группа (n=629) использовалась как группа сравнения. Пациенты наблюдались на протяжении 6 мес. В результате пациенты первой группы значительно превосходили группу сравнения по показателям темпа познавательной деятельности и управляющих функций (планирование и контроль). В сфере памяти положительная динамика была менее выражена и различия между группами не достигали статистической значимости. Отталкиваясь от параметров, по которым была достигнута значимая разница, можно предположить, что немедикаментозные методы в большей степени влияют на сосудистые КН [25].

Терапевтические мероприятия при сосудистых КН должны быть в первую очередь направлены на лечение основного сосудистого заболевания. Лишь при условии надлежащего контроля имеющихся факторов сосудистого риска можно рассчитывать на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга. Основными направлениями этиотропной терапии являются:

- антигипертензивная терапия;
- антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- гиполипидемическая терапия (статины);
- методы сосудистой хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий);
- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием животных жиров;
- достаточная физическая активность;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем;
- когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [26–30].

Стратегия выбора медикаментозной терапии КН определяется степенью их тяжести. Для лечения БА и других нейродегенеративных и сосудистых заболеваний на стадии деменции используют базисные препараты двух групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов глутамата [30]. Исследование эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА на стадии УКН не привело к замедлению прогрессирования КН [31]. Применение блокатора постсинаптических NMDA-рецепторов мемантина при синдроме УКН в ряде исследований показало положительные результаты; активные исследования в данном направлении продолжаются и в настоящее время, однако в большей степени применение данного препарата на этапе УКН целесообразно в случае подтверждения наличия у пациента нейродегенеративного заболевания [32]. Основанием для применения мемантина при синдроме УКН служат значительные нейропротективные потенции данного препарата, о которых будет дополнительно сказано ниже.

В патогенезе КН как нейродегенеративной, так и сосудистой природы важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора глутамата и чрезмерной активацией глутаматных рецепторов, итогом которой становится гибель клетки в результате нестабильности мембранного потенциала. Для уменьшения глутаматной эксайтотоксичности необходима обратимая блокада постсинаптических NMDA-рецепторов. Именно эту функцию выполняет мемантин (акатинол мемантин), который является одним из препаратов для базисной симптоматической терапии БА. Данные многочисленных исследований указывают на высокую эффективность препарата в отношении КН при БА различной степени выраженности, а также на повышение самостоятельности в повседневной жизни и снижение выраженности некогнитивных нервно-психических расстройств [2, 3, 5, 33–37].

Мемантин представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Благодаря своему механизму действия он оказывает как нейропротективный, так и положительный симптоматический эффект. Нейропротективные свойства, т. е. способность данного препарата предупреждать гибель нейронов, была продемонстрирована на многочисленных экспериментальных моделях БА. Было показано, что он способен защищать ацетилхолинэргические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием бета-амилоида, ингибируя его агрегацию и расщепляя предварительно сформированные бета-амилоидные агрегаты [38].

Многочисленные международные двойные слепые рандомизированные исследования свидетельствуют, что терапия мемантином приводит к достоверному улучшению КФ у пациентов с БА различной степени выраженности, повышает степень самостоятельности в повседневной жизни, уменьшает нагрузку на ухаживающих лиц, снижает выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств [32, 39, 40]. Показанием к применению мемантина на сегодняшний день в первую очередь является деменция [38–40]. Однако некоторые ученые высказываются за максимально раннее назначение данного препарата с нейропротективной целью. Так, сообщают о потенциальной эффективности препарата в профилактике БА при назначении

мемантина в самом дебюте патологического процесса [42]. Учеными из Турции проведено 48-недельное проспективное открытое исследование лечения мемантином 45 пациентов с амнестическим вариантом синдрома УКН; было показано улучшение семантической памяти и показателя клинической рейтинговой шкалы деменции, а по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – увеличение перфузии в правой височной доле [43].

В нашей стране существует ряд достаточно крупных исследований, посвященных симптоматическому действию мемантина у пациентов с синдромом УКН. Наиболее крупное наблюдательное исследование симптоматического эффекта мемантина при синдроме УКН в России было проведено под руководством академика Н.Н. Яхно [44]. В течение 6 мес наблюдались 240 пациентов с недементными КН различной этиологии из 21 города Российской Федерации. Критериями включения в исследования были наличие синдрома УКН независимо от этиологии, за исключением вторичных КН дисметаболической, соматогенной или психогенной природы, результат тестирования по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) от 22 до 27 баллов, возраст не менее 55 лет. Средний возраст пациентов составил $69,2 \pm 5,7$ года. Из обследованных пациентов 148 получали мемантин в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес, 92 пациента составили группу сравнения. Результаты исследования показали, что на фоне применения препарата отмечается снижение проявлений КН, прежде всего за счет уменьшения выраженности дизрегуляторных, мнестических и зрительно-пространственных, а также эмоциональных нарушений. В то же время в группе сравнения положительная динамика аналогичных показателей отсутствовала или была существенно меньшей по выраженности.

В работе О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [45] акатинол мемантин использовался у пациентов с синдромом УКН амнестического типа, предположительно нейродегенеративной этиологии. Было показано, что на фоне данной терапии отмечается достоверное улучшение КФ. Кроме того, авторами была зафиксирована положительная динамика нейрохимических маркеров нейродегенеративного процесса в ЦСЖ: после лечения увеличилось содержание амилоидных олигомеров и уменьшилось содержание тау-протеина. Эти данные можно трактовать как косвенное свидетельство не только симптоматического, но нейропротективного эффекта препарата, так как нейрохимические маркеры отражают активность нейродегенеративного процесса [45].

М.М. Одинак и соавт. [33] сообщают о положительном эффекте мемантина при КН после черепно-мозговой травмы. При этом величина терапевтического эффекта указанного препарата значимо превышала терапевтическую эффективность пирацетама.

Что касается исследований эффективности акатинола мемантина при деменции, препарат обладает обширной доказательной базой. Так, было выполнено несколько крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности препарата при БА с синдромом умеренной или тяжелой деменции (см. таблицу). В большинстве из них было показано несомненное преимущество исследуемого препарата над плацебо (ПЛ). В объединенном Кохрановском систематическом обзоре на общей базе данных также была подтверждена значимость различий с ПЛ [34–36].

Характеристика клинических исследований мемантина при БА с синдромом умеренной и тяжелой деменции [34–36]

Characteristics of clinical studies of memantine in Alzheimer's disease with a syndrome of mild and severe dementia [34–36]

| Шифр исследования | Дизайн | Критерии включения | Число пациентов | Длительность наблюдения, нед |
|-------------------|---|--|-----------------|------------------------------|
| MEM-MD-01 [36] | Двойное слепое рандомизированное, мемантин/ПЛ | Возраст старше 50 лет, КШОПС – 5–14 баллов | 350 | 24 |
| 9605 [34] | Двойное слепое рандомизированное, мемантин/ПЛ | КШОПС – 3–14 баллов | 252 | 28 |
| MEM-MD-02 [35] | Двойное слепое рандомизированное, донепезил+мемантин/донепезил+ПЛ | Возраст старше 50 лет, КШОПС – 5–14 баллов | 432 | 24 |

В исследовании MEM-MD-10 403 пациента с БА и синдромом легкой или умеренной деменции (КШОПС – от 10 до 22 баллов) получали мемантин или ПЛ в течение 24 нед. Было получено значимое, но небольшое по выраженности преимущество группы мемантина над ПЛ по результату оценки КФ (разница в 1,9 балла по шкале ADAS-Cog; $p=0,02$). Когнитивное улучшение совпадало с общим клиническим впечатлением и улучшением в эмоционально-поведенческой сфере (шкала NPI) [37].

В двух рандомизированных исследованиях (9403/Orgogozo и 9202/Wilcock) анализировалась эффективность мемантина при сосудистой деменции легкой или умеренной выраженности [46, 47]. В обоих исследованиях были

получены сходные результаты. Отмечено умеренное по выраженности, но статистически значимое преимущество над ПЛ по когнитивным показателям и в эмоционально-поведенческой сфере.

По данным М. Emge и соавт. [48], применение мемантина у пациентов с деменцией с тельцами Леви способствует регрессу поведенческих и психотических расстройств, что сопровождается улучшением общего клинического впечатления. По нашим наблюдениям, использование мемантина при легкой деменции или на этапе УКН способствует регрессу КН у пациентов с болезнью Паркинсона [49].

Таким образом, в лечении синдрома УКН и деменции приоритетны нейропротективные стратегии. Лечение

КН должно быть комплексным и включать немедикаментозные и медикаментозные методы улучшения КФ. Комплексный подход дает положительный эффект в отношении снижения как выраженности существующих симптомов, так и риска прогрессирования заболевания. При этом целесообразно использование препаратов с доказанным симптоматическим и теоретически обоснованным нейропротективным эффектом. К числу таких препаратов относится акатинол мемантин. Данный препарат обладает широкими нейропротективными возможностями, изученными в экспериментальных работах. При монотерапии препарат назначается по схеме с постепенным повышением дозы в течение 4 нед с 5 до 20 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 09.03.2022). [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demencii. Rukovodstvo dlya vrachej* [Dementia. Guidance for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 09.03.2022) (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;19:23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 [Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;19:23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 [Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):198-204. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 [Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. Premild (subjective and subtle) cognitive disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2017;22(4):198-204. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 (In Russ.)].
- Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].

8. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 (In Russ.)].
9. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):179-80. doi: 10.17116/jnevro201911905S [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV, et al. Mild cognitive impairment in Russian population. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):179-80. doi: 10.17116/jnevro201911905S (In Russ.)].
10. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
11. Overton M, Pihlsgard M, Elmstahl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219-32. doi: 10.1159/000499763
12. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142388. doi: 10.1371/journal.pone.0142388
13. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition (DSM-V). London; 2013. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
15. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-83, 432-48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
16. Dongping R, Xiong L, Muni T, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in community-dwelling residents aged 65 years or older in Guangzhou, China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Mar-Apr;75:70-5. doi: 10.1016/j.archger.2017.11.003. Epub 2017 Nov 20.
17. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):58-69. doi: 10.1159/000115751
18. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):427-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):291-2.
19. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106
20. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1118-27. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4
21. Chiong W, Tolchin BD, Bonnie RJ, et al; Ethics, Law, and Humanities Committee (a joint committee of the AAN, ANA, and CNS). Decisions with Patients and Families Regarding Aducanumab in Alzheimer Disease, With Recommendations for Consent: AAN Position Statement. *Neurology*. 2021 Nov 17;10.1212/WNL.0000000000013053. doi: 10.1212/WNL.0000000000013053. Epub ahead of print.
22. Decourt B, Boumelhem F, Pope ED 3rd, et al. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 10;21(8):39. doi: 10.1007/s11910-021-01125-y
23. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289
24. Zhu Y, Zhong Q, Ji J, et al. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(2):679-90. doi: 10.3233/JAD-190681
25. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
26. Peters R, Booth A, Rockwood K, et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022846. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022846
27. Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1040-65. doi: 10.1093/advances/nmz054
28. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2
29. Giuli C, Fattoretti P, Gagliardi C, et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly – the study protocol of a prospective randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;(29):353-60. doi: 10.1007/s40520-016-0570-1
30. Cocchiara RA, De Lucia F, Koci L, et al. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter*. 2020;171(4):e357-e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239
31. Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(2):513-23. doi: 10.3233/JAD-190546
32. Локшина АБ. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):199-204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204 [Lokshina AB. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):199-204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204 (In Russ.)].
33. Одинак ММ, Литвиненко ИВ, Емелин АЮ. Открытое сравнительное исследование эффективности мемантина в терапии посттравматических когнитивных расстройств. *Неврологический журнал*. 2005;(6):32-7. [Odinak MM, Litvinenko IV, Yemelin AYU. An open-label comparative study aimed at evaluation of the effectiveness of memantine administered in the course of treatment of posttraumatic cognitive impairment. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2005;(6):32-7 (In Russ.)].
34. 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
35. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24. doi: 10.1001/jama.291.3.317

36. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003154.
37. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Aug;14(8):704-15. doi: 10.1097/01.JGP.0000224350.82719.83
38. Takahashi-Ito K, Makino M, Okado K, Tomita T. Memantine inhibits β -amyloid aggregation and disassembles preformed β -amyloid aggregates. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 4;493(1):158-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.058. Epub 2017 Sep 14.
39. 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
40. 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;13:1909-28. doi: 10.2147/NDTS.142839
41. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276
42. Kodis EJ, Choi S, Swanson E, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- β oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Oct;14(10):1302-12. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.017
43. Ilhan Algin D, Dagli Atalay S, Ozkan S, et al. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: A single-photon emission computed tomography study. *J Int Med Res*. 2017 Dec;45(6):2053-64. doi: 10.1177/0300060517715166. Epub 2017 Jun 29.
44. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 [Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicenter clinical follow-up study. *Rossiiskii neurologicheskiy zhurnal*. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 (In Russ.)].
45. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):37-40.
- [Uspenskaya OV, Yahno NN. The effect of memantine on the cognitive functions in patients with the amnesic type of mild cognitive impairment (clinical-psychological and neurochemical study). *Neurologicheskiy zhurnal*. 2009;14(3):37-40 (In Russ.)].
46. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
47. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
48. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al; 11018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0
49. Стёпкина ДА, Захаров ВВ. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2008;13(2):43-7. [Stepkina DA, Zakharov VV. The effect of memantine on the cognitive functions of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2008;13(2):43-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.09.2022/22.12.2022/29.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона

Брскиян Л.А., Полуэктова Е.А., Полуэктов М.Г.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, Большая Пироговская, 2, стр. 4

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью дофаминсодержащих нейронов черной субстанции головного мозга и отложением α -синуклеина в других его отделах в виде телец Леви. Характерными проявлениями этого заболевания, наряду с моторными симптомами, являются расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся изменением клеточного состава биоценоза кишечника. Это дало возможность предложить так называемую «кишечную» теорию происхождения БП. Согласно ей дегенеративные изменения начинаются в нервном аппарате толстого кишечника, а затем распространяются в головной мозг. Изменение состава кишечной микробиоты может способствовать развитию нейродегенеративного процесса через невральные, иммунные, эндокринные механизмы, а также посредством биологически активных веществ.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; α -синуклеин; ось «кишечник–мозг»; кишечная микробиота; блуждающий нерв; воспаление; активация микроглии; энтероэндокринные клетки; короткоцепочечные жирные кислоты.

Контакты: Лусине Арамайсовна Брскиян; lusine-7@mail.ru

Для ссылки: Брскиян ЛА, Полуэктова ЕА, Полуэктов МГ. Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):90–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96

The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease

Brsikyan L.A., Poluektova E.A., Poluektov M.G.

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

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive death of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain and the deposition of α -synuclein in the form of Lewy bodies in other parts of the brain. Characteristic manifestations of this disease, along with motor symptoms, are the gastrointestinal tract disorders, accompanied by a change in the cellular composition of the intestinal biocenosis. This made it possible to propose the so-called "intestinal" theory of the PD origin. According to this theory, degenerative changes begin in the nervous apparatus of the large intestine, and then spread to the brain. Changes in the intestinal microbiota composition can contribute to the development of the neurodegenerative process through neural, immune, endocrine mechanisms, as well as through biologically active substances.

Keywords: Parkinson's disease; α -synuclein; gut–brain axis; intestinal microbiota; nervus vagus; inflammation; activation of microglia; enteroendocrine cells; short chain fatty acids.

Contact: Lusine Aramayisovna Brsikyan; lusine-7@mail.ru

For reference: Brsikyan LA, Poluektova EA, Poluektov MG. The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):90–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96

Болезнь Паркинсона (БП) — мультифакториальное нейродегенеративное заболевание, которое начинается задолго до постановки диагноза, вовлекает в процесс различные нейроанатомические области, является результатом взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, а также начинается с широкого спектра симптомов. Так называемые «немоторные симптомы», такие как депрессия, когнитивные нарушения, автономные и сенсорные дисфункции, также входят в клиническую картину этого заболевания.

БП является наиболее распространенным расстройством движения, встречается с частотой один-два человека на 1000 населения. Морфологически наряду с гибелью до-

фаминергических нейронов в компактной части черной субстанции БП также характеризуется синуклеинопатией — накоплением в нейронах нерастворимых полимеров денатурированного α -синуклеина вместе с токсичными субстратами паркина, называемыми тельцами Леви [1]. Плотность телец Леви коррелирует с выраженностью нейродегенерации и нейрональной гибелью [2].

Несмотря на то что моторные симптомы по-прежнему считаются главными признаками БП, ранним проявлениям нарушения других функций уделяется значительное внимание, поскольку они рассматриваются как индикатор факторов риска, которые приводят к заболеванию, либо как биомаркер, являющийся объективной мерой для выявления

ранних признаков БП. Немоторные симптомы при этом заболевании проявляются при выраженных анатомических и биохимических изменениях в центральной нервной системе (ЦНС) [1]. Эти изменения затрагивают не только дофаминергическую nigростриарную, но и серотонинергическую, норадренергическую и холинергическую системы лобных долей и ствола головного мозга [3].

Наиболее часто встречающимися немоторными симптомами БП являются нарушение обоняния, расстройство поведения в быстром сне, дисфункция кишечника (констипация) и расстройство настроения (депрессия). Более чем за 10 лет до появления моторных симптомов при этом заболевании отмечено появление констипации, повышенной дневной сонливости, расстройство поведения в быстром сне. В период за 2–10 лет до развития двигательных нарушений появляются нарушение обоняния, расстройства настроения, снижение аппетита, повышенная потливость, усталость и боль, а за 2 года – ангедония, апатия, жалобы на нарушение памяти и снижение внимания [4]. Трудности определения немоторной симптоматики на ранних этапах БП и необходимость их количественной оценки диктуют потребность использовать объективные маркеры, одним из которых может стать степень дисфункции кишечника.

БП может начинаться в кишечнике

Наиболее популярной теорией развития БП является модель Н. Braak и соавт. 2003 г. [5], которая на основании патоморфологических данных определяет стадийность распространения агрегатов α -синуклеина в головном мозге (рис. 1).

Согласно этой теории патологический процесс при БП проходит шесть стадий:

1. Первые патологические изменения появляются в обонятельной луковице, переднем обонятельном ядре и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва. Поскольку процесс в передних обонятельных структурах в меньшей степени распространяется на соседние области, чем в нижней части ствола головного мозга, то дорсальное ядро блуждающего нерва является более вероятной стартовой точкой внутримозгового процесса нейродегенерации, распространяющейся затем в восходящем направлении.

2. Изменения распространяются в зону «gain setting nuclei» (англ.), которая включает голубое пятно, гигантоклеточное ретикулярное ядро и каудальные ядра шва.
3. Процесс распространяется в восходящем направлении и достигает центрального ядра миндалин, холинергических ядер базального отдела переднего мозга и компактной части черной субстанции.
4. В патологический процесс вовлекается переднемедиальный мезокортекс.
5. Страдают сенсорные ассоциативные и префронтальные области неокортекса.
6. Процесс затрагивает сенсорные ассоциативные области первого порядка, премоторные зоны и первичные сенсорные и моторные поля [5].

Эта модель легла в основу так называемой «прионной» модели БП, рассматривающей механизм развития этого заболевания как прионоподобное контактное распространение патологически измененного белка по нервной системе [6]. Агрегаты α -синуклеина распространяются на внутриклеточном и межклеточном уровнях. α -Синуклеин не является исключительно внутриклеточным белком – он может откладываться во внеклеточном пространстве под действием межклеточных транспортных механизмов. Механизмы межклеточного распространения могут быть как эндосомально-опосредованными, так и осуществляться через нанотрубки между клетками [7]. Кроме этого, α -синуклеин может высвобождаться из умирающей клетки, после чего быть захваченным другой клеткой [8]. Таким образом, при БП патологический процесс может начаться в нескольких клетках и далее распространиться на другие [9]. Н. Braak и соавт. [10] полагают, что местом начала патологического процесса являются нервные клетки в сплетениях Мейсснера и Ауэрбаха в стенке кишечника.

В 2019 г. S. Kim и соавт. [11] опубликовали исследование, в котором экспериментальным путем подтвердили прионную модель БП. Они ввели в мышечный слой двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка мышей фибриллы α -синуклеина, способные распространяться *in vitro* и *in vivo*, формируя при этом включения наподобие телец Леви. Накопление «неправильного» α -синуклеина

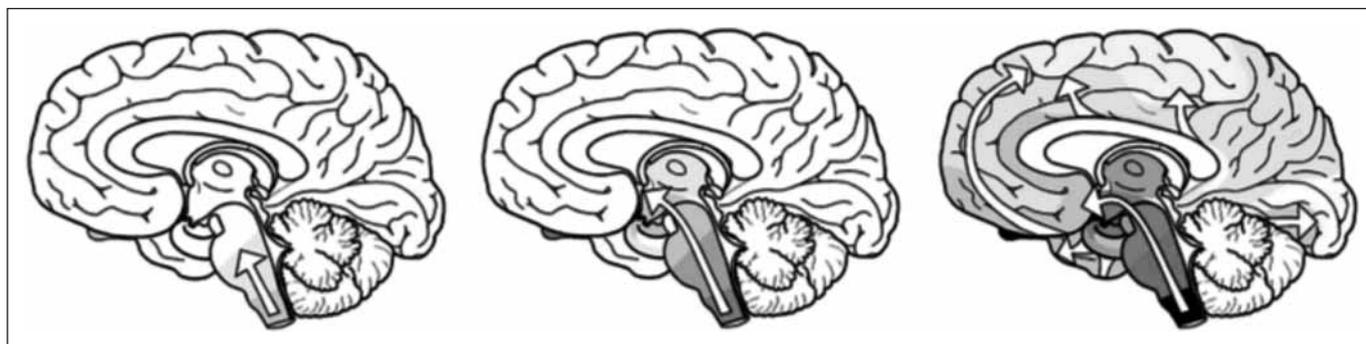


Рис. 1. Стадии морфологических изменений при БП (по Н. Braak и соавт. [5], с изменениями). Плотность штриховки соответствует степени выраженности нейродегенеративных изменений.

Стрелкой показано предположительное направление распространения процесса
 Fig. 1. Stages of morphological changes in PD (according to H. Braak et al. [5], with changes).
 The hatching density corresponds to the severity of neurodegenerative changes.
 The arrow shows the presumed direction of the spreading process

оценивалось по содержанию фосфорилированного серина в 129-м аминокислотном остатке (pSer129- α -syn). Через месяц после введения было обнаружено появление pSer129- α -syn в дорсальном ядре блуждающего нерва и голубом пятне. Через 3 мес этот маркер был выявлен в миндалине и компактной части черной субстанции, также его небольшое количество было обнаружено в гипоталамусе и префронтальной коре. Через 7 мес большое количество pSer129- α -syn присутствовало в ранее упомянутых регионах, а также в гиппокампе и полосатом теле; в то же время этот маркер появился в обонятельной луковице. Параллельно у мышей проявились клинические симптомы паркинсонизма. Для того чтобы убедиться, что распространение α -синуклеина происходило по блуждающему нерву, одной группе животных провели стволовую ваготомию и через 7 мес сравнили содержание pSer129- α -syn в трех группах: 1-я группа – мыши, которым ввели фибриллы α -синуклеина, 2-я группа – мыши, которым ввели фибриллы α -синуклеина и провели стволовую ваготомию, 3-я группа – мыши с изначальным отсутствием α -синуклеина. Было показано, что pSer129- α -syn присутствовал в компактной части черной субстанции только в 1-й группе подопытных. Таким образом было подтверждено, что молекулы «неправильного» α -синуклеина «заражают» здоровые белки, распространяясь по прионоподобному механизму [11].

Влияние микробиоты на восходящую нейродегенерацию

Понятие оси «кишечник – мозг» было предложено для того, чтобы обозначить наличие двусторонней связи между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и головным мозгом [1]. С одной стороны, состояние ЦНС влияет на моторику и чувствительность кишечника. Это было пока-

зано, например, у больных с синдромом раздраженного кишечника, демонстрирующих нарушение психологической регуляции наряду с явлениями констипации, диареи и выраженного болевого синдрома [12]. С другой стороны, накапливаются данные о влиянии состава кишечной микробиоты и кишечной стенки на состояние ЦНС; например, при болезни Крона наблюдается практически 6-кратное увеличение риска развития тревожного расстройства и депрессии [13].

Нейронная сеть в рамках функциональной структуры, посредством которой изменение деятельности кишечника оказывает влияние на ЦНС, имеет иерархическую четырехуровневую интегративную организацию. Первый уровень – это энтеральная нервная система (ЭНС), представленная нейронами межмышечного сплетения Ауэрбаха и подслизистого сплетения Мейсснера, а также энтеральными глиальными клетками. Локальные рефлексы находятся под контролем ЭНС через внутренние первичные афферентные нейроны. Второй уровень – превертебральные ганглии, модулирующие многие периферические висцеральные рефлекторные реакции. Третий уровень – автономная нервная система в спинном мозге [источник симпатической (Th_{V-L11}) и крестцовой (S_{11-L1}) парасимпатической нервных систем] и ствол головного мозга с ядром одиночного пути и дорсальным ядром блуждающего нерва. Четвертый уровень включает высшие мозговые центры, среди которых важная роль в функционировании ЖКТ отводится лимбической системе, а также медиальной префронтальной коре, миндалевидному телу и гипоталамусу [14].

Точный механизм взаимодействия кишечной микробиоты с ЦНС до конца не выяснен, тем не менее полученные в экспериментах данные позволяют предположить, что оно реализуется по нескольким путям (рис. 2).

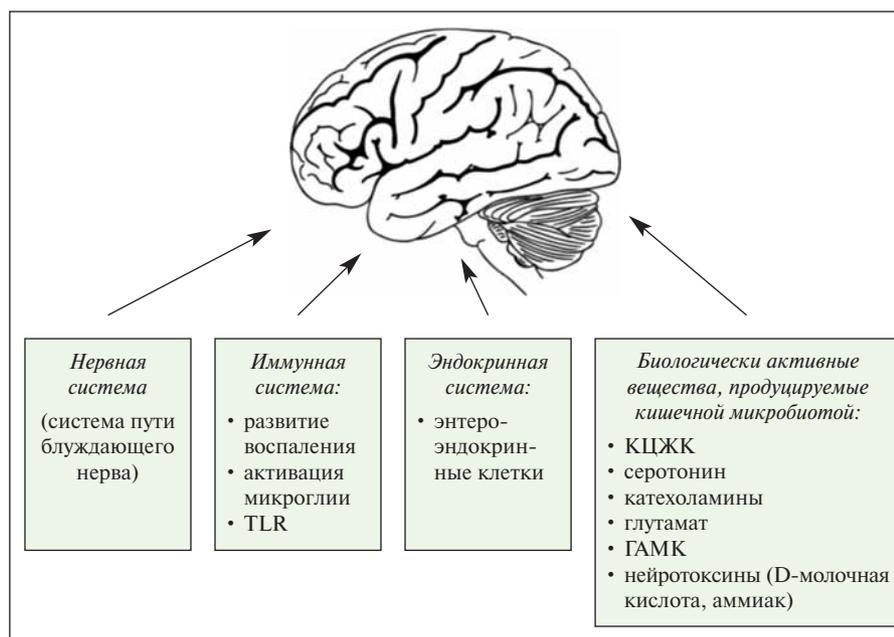


Рис. 2. Механизмы воздействия кишечной микробиоты на головной мозг.

TLR – Toll-подобные рецепторы; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты. ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

Fig. 2. Mechanisms of influence of the intestinal microbiota on the brain

В опубликованном в 2012 г. исследовании была продемонстрирована агрегация α -синуклеина в тканях толстой кишки еще до появления моторных симптомов БП (за 2 года и 5 лет до первых моторных проявлений). Белок был найден в субстанция-Р-содержащих нейритах и перикарии подслизистого слоя толстой кишки. Подобного накопления α -синуклеина в контрольной группе обнаружено не было [15]. В другом исследовании накопление α -синуклеина в тканях толстой кишки было также обнаружено у пациентов с ранней стадией БП [16].

Блуждающий нерв, являясь частью оси «кишечник – мозг», играет важную роль в патогенезе БП. А. Ulusoy и соавт. [17] показали возможность распространения α -синуклеина по этому нерву как от периферии к ЦНС, так и в обратном направлении по прионоподобному механизму. Авторы пришли к выводу, что холинергические нейроны дорсального ядра блуждающего нерва и их эфферентные волокна являются ключевым

центром распространения α -синуклеина как в антероградном, так и в ретроградном направлении.

Учитывая такую возможность, следует оценить, будет ли прерывание этого пути влиять на вероятность развития БП. Было проведено три исследования по изучению влияния ваготомии на риск развития БП у людей. Для этого из регистров было отобрано определенное количество пациентов с уже проведенной ваготомией [18]. E. Svensson и соавт. [19] выявили, что стволовая ваготомия в течение 5 лет после операции привела к статистически незначимому снижению риска развития БП, в то время как через 20 лет после операции эффект оказался значимым. В. Liu и соавт. [20] обнаружили, что после стволовой ваготомии через 5 лет у пациентов наблюдалось снижение риска развития БП по сравнению с теми, кто подвергался только ее селективной форме. Однако в другом исследовании [21] снижения риска БП после стволовой ваготомии обнаружено не было.

Воспалительные изменения в ЖКТ при БП ассоциированы с увеличением проницаемости толстой кишки, которое было обнаружено как в эксперименте на животных, так и у людей [22, 23]. С. Forsyth и соавт. [22] в 2011 г. сообщили о значительно повышенной проницаемости кишечника при БП, которая коррелирует с интенсивным окрашиванием *Escherichia coli* (вид бактерий семейства *Enterobacteriaceae*) и повышенным уровнем α -синуклеина и нитротирозина (маркер оксидативного стресса) в биоптате ткани кишечника. Ученые предположили, что возможным механизмом развития нейровоспаления может быть стимуляция эндотоксинами (липополисахаридом — ЛПС) ЭНС напрямую или через глиальные клетки. Это способствует развитию локального оксидативного стресса, приводящего, в свою очередь, к неправильному формированию нитей α -синуклеина, агрегации и последующему повреждению ЭНС у людей, генетически предрасположенных к БП. Согласно этой теории БП может развиваться у людей, нервные ткани которых оказываются более чувствительными к действию эндотоксинов. Так, например, было показано, что нейроны черной субстанции грызунов оказываются более уязвимыми, чем клетки гиппокампа или коры головного мозга, к ЛПС-индуцированной дегенерации *in vivo* и *in vitro*. Авторы объясняют это более высоким количеством активированной микроглии на единицу площади в компактной части черной субстанции по сравнению с другими областями мозга [24].

В другом исследовании на мышях с повышенной экспрессией α -синуклеина было получено подтверждение того, что кишечная микробиота играет важную роль в развитии моторного дефицита, микроглиальной активации и патологии α -синуклеина. Лечение антибиотиками улучшало состояние животных, в то время как микробная колонизация путем перорального введения кишечной микробиоты от пациентов с БП стерильным мышам способствовала развитию патологического процесса. Примечательно, что колонизация мышей с повышенной экспрессией α -синуклеина микробиотой пациентов с БП усиливала патологические изменения по сравнению с результатами трансплантации от здоровых доноров. Данные этого исследования позволяют предположить, что изменения микробиома являются фактором риска развития БП и у человека [25].

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) был предложен в качестве потенциальной причины моторных флуктуаций у пациентов с БП на фоне нарушения деятельности ЖКТ. СИБР обнаруживается у 25–67% больных БП, при этом показано, что успешная эрадикационная терапия приводит к изменению числа и степени выраженности моторных флуктуаций [26–31]. Модификацию течения БП при развитии СИБР авторы объясняют следующим образом. Повышенная кишечная проницаемость на фоне этого состояния может способствовать транслокации бактерий и эндотоксинов через кишечный барьер, вызывая локальный иммунный ответ и воспаление в стенке кишки. Также возможно повреждение слизистой оболочки кишечника, которое приведет к неэффективному всасыванию лекарств, конкуренции между мальабсорбированными аминокислотами и продуктами распада бактерий с леводопой за транспортную систему в тонкой кишке и метаболизму лекарств кишечными бактериями [28]. На модели стерильных животных было обнаружено, что состав кишечной микробиоты оказывает влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [32]. Y. Sui и соавт. [33] доказали, что двусторонний транспорт α -синуклеина в головной мозг и из него через ГЭБ возможен, и предположили, что ЛПС-индуцированное воспаление может увеличить поглощение α -синуклеина мозгом вследствие нарушения ГЭБ.

В некоторых исследованиях было показано, что провоспалительные агенты, такие как интерлейкин 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ13, фактор некроза опухоли α (ФНО α), эйкозаноиды, белки острой фазы, ассоциированные с хроническими заболеваниями ЖКТ (например, язвенный колит) и изменениями микробиоты кишечника, такими как СИБР и инфекция *Helicobacter pylori*, также играют важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая БП [34–36].

На животной модели БП обнаружен дополнительный *микроглиальный путь* повреждения дофаминергических нейронов: периферически-индуцированное воспаление, характеризующееся наличием в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, нарушает целостность ГЭБ и активирует микроглию, индуцирует воспаление головного мозга и гибель дофаминергических нейронов [37–39].

Микроглия распространена повсеместно в ЦНС взрослых, но ее распределение неравномерно. В головном мозге грызунов плотность микроглии варьирует от областей с низкой плотностью до зон с высокой, к которым относится черная субстанция [40]. Было показано, что хроническое системное воспаление с повышенной экспрессией ИЛ1 способствует усилению нейродегенерации и активации микроглии в черной субстанции. Активированная микроглия участвует в индукции нейровоспаления также за счет продукции провоспалительных цитокинов [41].

Инфицирование *H. pylori* индуцирует высвобождение большого количества ИЛ 1β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ13 и ФНО α , эйкозаноидов, белков острой фазы, которые связываются с рецепторами на афферентных волокнах блуждающего нерва; далее сигналы направляются в ядро одиночного пути и другие области ЦНС, что может привести к нарушению ГЭБ, активации микроглии и пагубному воздействию на нигростриарную дофаминергическую систему [42].

D. Devos и соавт. [43] обнаружили значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов и глиальных маркеров в биоптатах кишечника у больных БП, однако не было выявлено корреляции с тяжестью заболевания, гастроинтестинальными симптомами или кумулятивной пожизненной дозой леводопы.

При этом кишечный дисбиоз через иммунные механизмы и активацию микроглии может усилить воспалительную реакцию на церебральные амилоиды, такие как α -синуклеин, которые образуются в процессе возрастных изменений. D. Trudler и соавт. [44] в своей работе показали, что церебральный амилоид может имитировать вирусную или бактериальную инфекцию, приводящую к активации глиальных клеток через Toll-подобные рецепторы (TLR). В частности, было описано, что нейровоспаление при БП ассоциировано с повышением активности TLR 2-го типа (TLR2) и активацией микроглии. TLR2, играющие важную роль в регуляции целостности кишечного барьера, активируют микроглиальные клетки в ЦНС [45].

R. Friedland [46] предложил концепцию молекулярной мимикрии с участием кишечной микробиоты в развитии нейродегенерации. Согласно ей бактериальные белки могут вызывать перекрестное нарушение конформации внутриклеточных белков, воспаление и оксидативный стресс, что ускоряет развитие БП, болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных расстройств. В рамках этой модели авторы предполагают, что аутоантитела к дофаминергическим нейронам, обнаруженные в цереброспинальной жидкости или крови пациентов с БП, могут быть проявлением молекулярной мимикрии *H. pylori* [47].

Еще одним объяснением зарождения нейродегенерации в кишечнике являются обнаруженные нейроноподобные свойства *энтероэндокринных клеток* (ЭЭК) ЖКТ. ЭЭК расположены в слизистой оболочке кишечника, своим апикальным концом они открываются в просвет кишечника, а их базальная часть находится рядом с кишечными нервами и содержит различные секреторные гранулы. Эти нейроноподобные свойства ЭЭК обеспечиваются наличием рецепторов нейротрофинов, пре- и постсинаптических белков и нейроподов — цитоплазматических аксоноподобных отростков, содержащих нейрофиламенты. Было выявлено, что нейроподы обеспечивают прямую связь между ЭЭК и нейронами, иннервирующими тонкий и толстый кишечник [48]. Таким образом, ЭЭК могут получать стимулы из просвета кишечника, реагировать на них и отправлять сигналы нервам кишечника и, в конечном счете, головному мозгу через высвобождение гормонов и нейротрансмиттеров. ЭЭК могут также быть порталом для проникновения патогенов в нервную систему [49].

Помимо этого, ЭЭК могут подвергаться болезням, характерным для клеток нервной системы, за счет нейроноподобных свойств и выявленной способности ЭЭК к экспрессии α -синуклеина. В силу своего расположения ЭЭК могут подвергаться воздействию бактерий, патогенов или токсинов, которое может вызвать отложение α -синуклеина. Если α -синуклеин накопится в ЭЭК, то его передача в α -синуклеинсодержащие энтеральные нейроны может быть первым шагом в развитии БП по прионоподобному механизму [50].

Биологически активные вещества, продуцируемые самими бактериями, также способны оказывать непосредственное влияние на нейроны головного мозга. К ним отно-

сятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), серотонин, катехоламины, глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [51].

В исследовании M. Unger и соавт. [52] было выявлено значительное уменьшение концентрации КЦЖК — ацетата, пропионата и бутирата — в анализах кала у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. КЦЖК — один из основных продуктов метаболизма некоторых бактерий кишечника. Основным местом их действия является кишечник, однако они также всасываются в кровь и оказывают воздействие на другие органы, включая мозг [53]. Бутират обладает противовоспалительными свойствами, которые, как полагают, обусловлены эпигенетическим механизмом или активацией специфических рецепторов КЦЖК, следствием которой является подавление локального воспаления и уменьшение проницаемости кишечного барьера [54, 55]. Уменьшение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК бутират, может привести к негативным последствиям со стороны толстой кишки, включая действие на целостность эпителиального барьера кишечника и иммунную функцию [56, 57]. КЦЖК также могут оказывать прямое активирующее воздействие на афферентные волокна блуждающего нерва [58].

Серотонин, вырабатываемый кишечной микрофлорой, регулирует различные физиологические процессы на периферии и, несмотря на то что его молекула не проходит через ГЭБ, может влиять на центральные нейросети, вмешиваясь в активность блуждающего нерва и влияя на проницаемость ГЭБ [59].

Помимо этого, некоторые бактерии способны продуцировать нейротоксины (D-молочная кислота, аммиак), которые оказывают влияние на ЦНС либо через системное кровообращение, либо через стимуляцию афферентных нервных волокон, в итоге способствуя повреждению нейронов [51]. Например, в отношении *H. pylori* показано, что эта бактерия способна индуцировать нейродегенерацию через множественные апоптотические пути, митохондриальный путь или через продукцию оксида азота — мощного нейротоксина, который может способствовать апоптотическому пути гибели нейронов [60].

Заключение

Данные, подтверждающие влияние изменений функции нижних отделов ЖКТ на развитие БП, привлекают внимание исследователей в связи с возможностью в ранние сроки выявить характерные для этого заболевания нарушения и, что еще более важно, путем изменения состава кишечной микробиоты затормозить его развитие. Для этого потребуются сначала определить характерные и имеющие патогенетическое значение для развития БП микробные ассоциации. Затем необходимо будет оценить возможности различных воздействий, направленных на модуляцию микробиоты (использование пробиотиков, пребиотиков, фекальная трансплантация микробиоты и т. д.) в экспериментальных и реальных условиях. Использование агентов, препятствующих нейродегенерации путем изменения кишечной микробиоты, представляется физиологически оправданным и доступным для широких слоев населения, поскольку они присутствуют в составе ежедневных пищевых продуктов, таких как кисломолочные продукты, продукты с высоким содержанием клетчатки, кофеинсодержащие напитки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, et al. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Jan 30;24(1):30-42. doi: 10.5056/jnm17105
2. Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2007 May;30(5):244-50. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.009. Epub 2007 Apr 5.
3. O'Callaghan C, Lewis SJG. Cognition in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:557-83. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.002. Epub 2017 Jun 16.
4. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord.* 2015 Feb;30(2):229-37. doi: 10.1002/mds.26077. Epub 2014 Dec 1.
5. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna).* 2003 May;110(5):517-36. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2
6. Гапонов ДО, Пригодина ЕВ, Грудина ТВ, Доросевич АЕ. Современный взгляд на патогенетические механизмы прогрессирования болезни Паркинсона. *Русский медицинский журнал.* 2018;12(1):66-72. [Gaponov DO, Prigodina EV, Grudina TV, Dorosovich AE. Modern view on the pathogenetic mechanisms of Parkinson's disease progression. *RMJ.* 2018;12(1):66-72 (In Russ.).]
7. Hansen C, Angot E, Bergstrom AL, et al. α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest.* 2011 Feb;121(2):715-25. doi: 10.1172/JCI43366. Epub 2011 Jan 18.
8. Brundin P, Li JY, Holton JL, et al. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Oct;9(10):741-5. doi: 10.1038/nrn2477. Epub 2008 Sep 4.
9. Goedert M, Falcon B, Clavaguera F, Tolnay M. Prion-like mechanisms in the pathogenesis of tauopathies and synucleinopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Nov;14(11):495. doi: 10.1007/s11910-014-0495-z
10. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006 Mar 20;396(1):67-72. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.012. Epub 2005 Dec 5.
11. Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019 Aug 21;103(4):627-41.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.035. Epub 2019 Jun 26.
12. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 21;20(39):14105-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14105
13. Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2018 May;154(6):1635-46.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31.
14. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 7;21(37):10609-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609
15. Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):716-9. doi: 10.1002/mds.25020. Epub 2012 May 1.
16. Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):709-15. doi: 10.1002/mds.23838. Epub 2011 Jul 15.
17. Ulusoy A, Phillips RJ, Helwig M, et al. Brain-to-stomach transfer of α -synuclein via vagal preganglionic projections. *Acta Neuropathol.* 2017 Mar;133(3):381-93. doi: 10.1007/s00401-016-1661-y. Epub 2016 Dec 23.
18. Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? *Mov Disord.* 2019 Mar;34(3):307-16. doi: 10.1002/mds.27556. Epub 2019 Jan 17.
19. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015 Oct;78(4):522-9. doi: 10.1002/ana.24448. Epub 2015 Jul 17.
20. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology.* 2017 May 23;88(21):1996-2002. doi: 10.1212/WNL.0000000000003961. Epub 2017 Apr 26.
21. Tynes OB, Kenborg L, Herlofson K, et al. Does vagotomy reduce the risk of Parkinson's disease? *Ann Neurol.* 2015 Dec;78(6):1011-2. doi: 10.1002/ana.24531. Epub 2015 Nov 14.
22. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(12):e28032. doi: 10.1371/journal.pone.0028032. Epub 2011 Dec 1.
23. Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A, et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Jul;29(8):999-1009. doi: 10.1002/mds.25736. Epub 2013 Nov 4.
24. Kim WG, Mohny RP, Wilson B, et al. Regional difference in susceptibility to lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia. *J Neurosci.* 2000 Aug 15;20(16):6309-16. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06309.2000
25. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016 Dec 1;167(6):1469-80.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018
26. DiBaise JK, Crowell MD, Driver-Dunckley E, et al. Weight Loss in Parkinson's Disease: No Evidence for Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(4):571-81. doi: 10.3233/JPD-181386
27. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Aug;28(9):1241-9. doi: 10.1002/mds.25522. Epub 2013 May 27.
28. Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 May;20(5):535-40. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.019. Epub 2014 Mar 2.
29. Gabrielli M, Bonazzi P, Scarpellini E, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Apr;26(5):889-92. doi: 10.1002/mds.23566. Epub 2011 Feb 1.
30. Dobbs RJ, Charlett A, Dobbs SM, et al. Leukocyte-subset counts in idiopathic parkinsonism provide clues to a pathogenic pathway involving small intestinal bacterial overgrowth: A surveillance study. *Gut Pathogens.* 2012 Oct 19;4(1):12. doi: 10.1186/1757-4749-4-12
31. Niu XL, Liu L, Song ZX, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2016 Dec;123(12):1381-6. doi: 10.1007/s00702-016-1612-8. Epub 2016 Sep 2.
32. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014 Nov 19;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759
33. Sui YT, Bullock KM, Erickson MA, et al. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides.* 2014 Dec;62:197-202. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.018. Epub 2014 Sep 30.
34. Villaran RF, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, et al. Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: potential risk factor in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2010 Sep;114(6):1687-700. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06879.x. Epub 2010 Aug 19.

35. Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, et al. Helicobacter hypothesis for idiopathic parkinsonism: before and beyond. *Helicobacter*. 2008 Oct;13(5):309-22. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00622.x
36. Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, et al. Blood profile holds clues to role of infection in a premonitory state for idiopathic parkinsonism and of gastrointestinal infection in established disease. *Gut Pathogens*. 2009 Nov 26;1(1):20. doi: 10.1186/1757-4749-1-20
37. Bodea LG, Wang Y, Linnartz-Gerlach B, et al. Neurodegeneration by activation of the microglial complement-phagosome pathway. *J Neurosci*. 2014 Jun 18;34(25):8546-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5002-13.2014
38. Alvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. Helicobacter pylori and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15;5(4):400-4. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.400
39. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jan;8(1):57-69. doi: 10.1038/nrn2038
40. Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*. 1990;39(1):151-70. doi: 10.1016/0306-4522(90)90229-w
41. Pott Godoy MC, Tarelli R, Ferrari CC, et al. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1880-94. doi: 10.1093/brain/awn101. Epub 2008 May 26.
42. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol*. 2013 Sep;35(5):601-12. doi: 10.1007/s00281-013-0382-8. Epub 2013 Jun 4.
43. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2013 Feb;50:42-8. doi: 10.1016/j.nbd.2012.09.007. Epub 2012 Sep 24.
44. Trudler D, Farfara D, Frenkel D. Toll-like receptors expression and signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: towards future therapeutic application. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:497987. doi: 10.1155/2010/497987. Epub 2010 Jul 25.
45. Beeraud D, Maguire-Zeiss KA. Misfolded α -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1(0 1):S17-20. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70008-6
46. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(2):349-62. doi: 10.3233/JAD-142841
47. Appelmelk BJ, Negrini R, Moran AP, Kuipers EJ. Molecular mimicry between Helicobacter pylori and the host. *Trends Microbiol*. 1997 Feb;5(2):70-3. doi: 10.1016/S0966-842X(96)10084-6
48. Bohorquez DV, Shahid RA, Erdmann A, et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest*. 2015 Feb;125(2):782-6. doi: 10.1172/JCI178361. Epub 2015 Jan 2.
49. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693(Pt B):201-6. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010. Epub 2018 Jan 31.
50. Chandra R, Hiniker A, Kuo YM, et al. α -Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease. *JCI Insight*. 2017 Jun 15;2(12):e92295. doi: 10.1172/jci.insight.92295
51. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1689.
52. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Nov;32:66-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019. Epub 2016 Aug 26.
53. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12.
54. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD, et al. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Dec;13(6):869-74. doi: 10.1016/j.coph.2013.08.006. Epub 2013 Aug 23.
55. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014 Jan 16;40(1):128-39. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007. Epub 2014 Jan 9.
56. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15;27(2):104-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x. Epub 2007 Oct 25.
57. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 28;17(12):1519-28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519
58. Lal S, Kirkup AJ, Brunnsden AM, et al. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Oct;281(4):G907-15. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.4.G907
59. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017 Sep;174(6):651-60. doi: 10.1002/ajmg.b.32567. Epub 2017 Jul 10.
60. Kountouras J, Zavos C, Polyzos SA, et al. Helicobacter pylori infection and Parkinson's disease: apoptosis as an underlying common contributor. *Eur J Neurol*. 2012 Jun;19(6):e56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03695.x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.09.2022/23.01.2023/25.01.2023

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.

Брисякян Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-2645-5842>

Полуэктова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Полуэктов М.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями

Парфенов В.А.

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

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями (КН) представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины. Обсуждаются вопросы диагностики и терапии пациентов с КН, высокая смертность пациентов с КН в период коронавирусной инфекции. Отмечены широкая распространенность пациентов с умеренными КН (УКН), важная роль нейропсихологического исследования в установлении КН, частая диагностика КН только на стадии деменции. В нашей стране КН плохо диагностируется, редко устанавливается наиболее частая причина КН в пожилом возрасте – болезнь Альцгеймера (БА), пациенты длительно наблюдаются с диагнозом цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ). Некоторые нелекарственные и лекарственные методы могут уменьшить проявления КН, повысить качество жизни как самих пациентов, так и окружающих их людей. При выраженных КН ведущее значение имеют социально-психологические методы, стимулирование пациентов к активной бытовой и социальной, физической и умственной активности, избегание длительной госпитализации. Кроме изменения образа жизни, большое внимание при КН отводится профилактике инсульта, лечению артериальной гипертензии и сахарного диабета. На стадии деменции используются препараты холинотического действия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, донепезил, ривастигмин, галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов мемантин. Обсуждаются применение холина альфосцерата при КН, результаты многоцентрового плацебоконтролируемого исследования ASCOMALVA, в котором у пациентов с БА и ЦВЗ добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшило выраженность КН, проявлений депрессии, тревожности и апатии. Сообщается о новой форме холина альфосцерата (Церпехол) для приема внутрь, которая может повысить приверженность пациентов лечению и использоваться при нарушениях глотания.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; холина альфосцерат; Церпехол.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):97–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102

Management of patients with cognitive impairment

Parfenov V.A.

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

The management of patients with cognitive impairment (CI) is one of the urgent problems of modern medicine. Issues of diagnostics and therapy of patients with CI and their high mortality during the period of coronavirus infection are discussed. A wide prevalence of patients with mild CI (MCI), an important role of neuropsychological research in establishing CI, and frequent diagnosis of CI only at the stage of dementia were noted. In our country, CI is poorly diagnosed, the most common cause of CI in the elderly – Alzheimer's disease (AD) – is rarely established, patients are observed for a long time with a diagnosis of cerebrovascular disease (CVD). Some non-drug and drug methods can reduce the manifestations of CI, improve the quality of life of both the patients themselves and those around them. In severe CI, socio-psychological methods, stimulating patients to feasible household and social, physical and mental activity, and avoiding prolonged hospitalization are of primary importance. In addition to lifestyle changes, much attention in CI is given to the prevention of stroke, the treatment of arterial hypertension and diabetes mellitus. At the stage of dementia, cholinomimetic drugs (acetylcholinesterase inhibitors, donepezil, rivastigmine, galantamine) and the glutamate receptor blocker memantine are used. The use of choline alfoscerate in CI and the results of the multicenter, placebo-controlled ASCOMALVA study are discussed, in which, in patients with AD and CVD, the addition of choline alfoscerate to donepezil reduced the severity of CI, manifestations of depression, anxiety, and apathy. A new oral form of choline alfoscerate (Cerpexol) is reported that may improve patient compliance and be used in patients with swallowing disorders.

Keywords: mild cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; choline alfoscerate; Cerpexol.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov V.A. Management of patients with cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(1):97–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102

Выраженными когнитивными нарушениями (КН), достигающими степени деменции, страдают около 50 млн человек; ожидается, что к 2030 г. количество больных деменцией достигнет 75 млн человек, а к 2050 г. — 150 млн человек [1]. Более 1/3 всех случаев деменции ассоциируются с низким уровнем образования, артериальной гипертензией (АГ), ожирением, снижением слуха, депрессией, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, курением, социальной изоляцией и низкой физической активностью [2]. Частота умеренных КН (УКН) достигает 16% у людей в возрасте старше 60 лет, при этом она повышается по мере увеличения возраста; у значительной части пациентов УКН постепенно прогрессируют в деменцию [3].

Ведение пациентов с КН представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины [1]. К сожалению, в нашей стране относительно мало неврологов, психиатров и клинических психологов, которые специализируются на диагностике и ведении пациентов с КН [4–7]. Ведение пациентов с КН часто проводится на коммерческой основе, что во многом связано с отсутствием государственных специализированных центров. Пациенты с КН относительно редко получают эффективные лекарственные средства, рекомендации по нелекарственным методам терапии, когнитивному тренингу, регулярной физической активности, их родственники, ухаживающие люди плохо осведомлены о социальных и психологических аспектах ведения таких пациентов.

Пандемия коронавирусной инфекции привела к отвлечению ресурсов здравоохранения от пациентов с КН. В условиях социальной изоляции пациенты с КН, которые нуждаются в напоминаниях или в помощи при приеме лекарств со стороны семьи или медицинских работников, находятся в группе риска при резком прекращении приема препаратов.

Пациенты с КН имеют высокий риск заражения COVID-19, гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями, многие из них не могут следовать рекомендациям органов здравоохранения: прикрывать рот и нос, поддерживать гигиену рук, соблюдать социальную дистанцию и самоизоляцию. Некоторые пациенты с КН не выполняют данные требования и рекомендации из-за наличия апатии или депрессии. Социальная изоляция невозможна для пациентов с выраженными КН, которые зависят от других людей в удовлетворении основных потребностей. Повышенная заболеваемость и смертность отмечается у пациентов с КН вследствие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, СД и пневмонии. Вне периода пандемии смертность от пневмонии у пациентов с деменцией была в два раза выше, чем у их сверстников без выраженных КН [8].

В период пандемии избыточная смертность среди пожилых людей была очень высокой, особенно среди пациентов с выраженными КН [9]. В 2020 г. от деменции в мире умерло на 42 тыс. человек больше, чем в среднем за пять лет до 2020 г., что примерно на 16% больше ожидаемой смертности среди людей с деменцией. По сравнению со средними показателями предшествующих пяти лет, в 2020 г. было больше на 44 729 смертей от всех деменций (соответственно на 17% больше, чем ожидалось). За период 2020 и 2021 гг. в одном из каждых 10 свидетельств о смерти, в которых COVID-19 указан в качестве основной причины смерти, болезнь Альцгеймера (БА) также указана как одна из причин

летального исхода. Среди людей в возрасте 85 лет и старше, умерших от COVID-19, БА включена в список множественных причин смерти в 24% случаев.

В феврале — апреле 2020 г. в итальянской провинции Брешиа смертность среди пожилых пациентов с деменцией, госпитализированных с COVID-19, составила 62%, в то время как у пациентов без деменции — всего 26% [10]. При легкой степени деменции смертность составила 42%, при средней — 67%, при тяжелой — 84%.

Клиническая картина COVID-19 у пациентов с деменцией часто нетипична, что снижает раннее распознавание симптомов; возможен дебют COVID-19 с делирия или с ухудшения функционального состояния [11].

Диагностика

Нейропсихологическое обследование составляет основу обследования пациента с возможными КН и включает оценку памяти, внимания, скорости психических процессов, речи, письма и чтения, исполнительных функций, праксиса и гнозиса [4–7]. Результаты нейропсихологического обследования в комбинации с другими клиническими данными позволяют установить отсутствие или наличие КН, определить УКН или деменцию разной степени выраженности.

При специализированном приеме пациентов в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета обычно используются Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), Шкала оценки лобной дисфункции, Монреальская когнитивная шкала, проводится оценка слухоречевой памяти с помощью теста «12 слов», оценка зрительной памяти с помощью теста Бентона, оценка зрительно-пространственных функций посредством теста рисования часов и трехмерного куба, исследование беглости речи (называние литеральных и категориальных ассоциаций), исследование номинативной функции речи посредством Бостонского теста называния, исследование скорости психических процессов и внимания при помощи теста соединения цифр (часть А) и теста соединения цифр и букв (часть В), теста символично-цифрового кодирования, теста повторения цифр в прямом и обратном порядке и теста на внимание Мюнстерберга [7]. Нервно-психические расстройства оцениваются по Шкале депрессии Бэка, Шкале тревожности Спилбергера, Гериатрической шкале депрессии, нейропсихиатрическому опроснику.

КШОПС обычно используется в качестве скрининговой шкалы для диагностики КН [12]. В настоящее время КШОПС остается наиболее часто используемым в общей медицинской практике тестом, наличие изменений по данным КШОПС позволяет направить пациента на более детальное нейропсихологическое обследование [13].

В общей медицинской практике в качестве метода скрининга, если нет возможности провести нейропсихологическое обследование, полезна беседа с родственниками пациента, при которой их просят сопоставить состояние близкого человека с тем, что было 5–10 лет назад [13]. В качестве одного из вариантов можно предложить следующие вопросы:

1. Сейчас ему (ей) труднее, чем раньше, вспоминать то, что произошло недавно?
2. Ему (ей) труднее вспоминать разговор несколько дней спустя?

3. В разговоре ему (ей) труднее подобрать правильные слова, он (она) чаще использует неуместные слова?
4. Ухудшилась ли его (ее) способность решать денежные и финансовые вопросы (например, оплачивать счета, составлять бюджет)?
5. Уменьшилась ли его (ее) способность самостоятельно принимать лекарства?
6. Требуется ли ему (ей) дополнительная помощь с транспортом (частным или общественным) вне связи с физическими проблемами?

Наличие положительных ответов на эти вопросы повышает вероятность того, что у пациента развились КН, и указывает на целесообразность клинического обследования с нейропсихологическим тестированием.

Пациенты с КН и их родственники часто не отмечают наличие этих расстройств, считают их проявлением возрастных изменений, не обращаются за медицинской консультацией, поэтому большинство (76%) случаев КН диагностируются на стадии умеренной или выраженной деменции [14].

При обследовании пациента с КН используются клинический и биохимический анализ крови с оценкой возможных метаболических нарушений, снижения концентрации витамина В₁₂ и изменения уровней гормонов щитовидной железы. Лабораторные обследования направлены на исключение других заболеваний (печеночная недостаточность, дефицит витамина В₁₂, гипо- или гипертиреоз); пациенты с БА имеют нормальные лабораторные показатели, за исключением случаев сочетанной патологии.

КТ или МРТ головного мозга позволяет выявить некоторые заболевания (цереброваскулярное заболевание — ЦВЗ, опухоль, субдуральную гематому, нормотензивную гидроцефалию и др.), проявляющиеся КН. Для нейродегенеративных заболеваний характерны атрофические изменения мозга, которые при БА наиболее выражены в медиальных отделах височных долей и в теменных долях, однако следует учитывать, что атрофические процессы наблюдаются у людей пожилого и старческого возраста и в норме [15]. МРТ головного мозга может использоваться для наблюдения пациентов с КН в динамике с целью оценки симптомов прогрессирования атрофического процесса.

Биологические маркеры нейродегенеративного заболевания в цереброспинальной жидкости позволяют установить диагноз БА и некоторых других заболеваний на стадии УКН и легкой деменции [16, 17].

Генетические исследования используются преимущественно при диагностике семейных случаев КН, которые возникают в относительно молодом возрасте (до 65 лет).

В нашей стране КН плохо диагностируется, редко устанавливается наиболее частая причина КН в пожилом возрасте — БА [5–7]. Пациенты длительно наблюдаются в поликлинике с диагнозом хронического ЦВЗ, у них не проводится оценка когнитивных функций (КФ), они не используют эффективные психологические и поведенческие методы.

У части пациентов обнаруженные КН вызваны психическими заболеваниями, преимущественно депрессией; КН обнаруживаются в 85–94% случаев в период острого депрессивного эпизода и в 39–44% случаев после его завершения [18]. Депрессивное расстройство существенно повышает риск развития нейродегенеративного заболевания, в частности БА, и может быть проявлением нервно-психического

расстройства в его дебюте [19]. Для вызванных депрессией КН характерны острое или подострое развитие; наличие у пациента ощущения безнадежности, безысходности и суицидальных мыслей; внезапные изменения психомоторной активности от возбуждения до ступора; отказ от еды; наследственная отягощенность по депрессии и депрессивные эпизоды в анамнезе; снижение памяти как на ближайшие, так и на отдаленные события; отсутствие речевых нарушений. Лечение депрессии, основанное на психотерапии и/или приеме антидепрессантов, обычно улучшает КФ и указывает на связанное с депрессией их ухудшение. Однако у каждого третьего пациента, имеющего КН вследствие депрессии, в дальнейшем развивается нейродегенеративное заболевание [20].

Вопросы терапии

В качестве патогенетической терапии при БА и других нейродегенеративных заболеваниях, приводящих к КН, длительное время изучаются эффективность и безопасность моно- или поликлональных антител, связывающих и выводящих из головного мозга амилоидный белок и/или таупротейн. В 2023 г. опубликованы данные об эффективности леканемаба — антиамилоидного препарата, который в этом году может быть разрешен в США для пассивной иммунизации при БА, однако вопросы его эффективности и безопасности остаются дискуссионными [21]. В настоящее время регистрация и применение адуканумаба для пациентов с БА вряд ли перспективны в нашей стране. Во-первых, эффективность и безопасность адуканумаба остаются спорными; во-вторых, это требует очень больших материальных затрат по его приобретению и контролю за безопасностью; в-третьих, необходимо широкое использование биологических маркеров БА, которое еще не получило должного развития [7].

Различные нелекарственные и лекарственные методы могут уменьшить проявления КН, повысить качество жизни как самих пациентов, так и окружающих их людей [4–7]. При выраженных КН ведущее значение имеют социально-психологические методы, пациентов надо стимулировать к активной бытовой и социальной активности, следует избегать их преждевременной и длительной госпитализации. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Следует поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций, например встреч с соседями или знакомыми, которые могут закончиться конфликтной ситуацией, скандалом.

Когнитивные методы включают: 1) когнитивный тренинг; 2) когнитивную стимуляцию и 3) когнитивную реабилитацию [22]. Когнитивная терапия обычно хорошо воспринимается пациентом с КН и оказывает благоприятное психологическое действие, однако ее возможности ограничены при выраженной степени КН. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные КФ, что более эффективно, чем тренировка одной из функций; частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные. По данным недавнего метаанализа, отмечена высокая эффективность компьютеризированного когнитивного тренинга [23].

При УКН, кроме изменения образа жизни, большое внимание отводится профилактике первого и повторного инсульта, лечению АГ, СД, снижению избыточной массы тела, коррекции дефицита витаминов [3].

Регулярная физическая активность представляет собой одно из ведущих направлений ведения пациентов с КН даже на выраженной стадии КН [24]. Регулярные аэробные физические нагрузки улучшают у пациентов с УКН исполнительные функции, память, показатели многих нейропсихологических тестов.

Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей, оливкового масла), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты), ассоциируется со снижением частоты развития КН и скорости прогрессирования их в деменцию [25].

В клинической практике в качестве лекарственных средств, эффективных на стадии деменции, используются препараты холиномиметического действия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, донепезил по 5–10 мг/сут, ривастигмин по 3–12 мг/сут, галантамин по 8–24 мг/сут и блокатор глутаматных рецепторов мемантин по 20 мг/сут) [26]. Донепезил может быть использован на разных стадиях деменции, галантамин и ривастигмин рекомендуются на стадии легкой и умеренной деменции. Мемантин наиболее эффективен при деменции умеренной и выраженной степени, при которой эффективна комбинация мемантина и донепезила [27].

У пожилых пациентов с наличием или высоким риском КН эффективен комплексный подход (регулярная физическая активность, диета, контроль сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг, стимуляция социальной активности) в отношении замедления когнитивного снижения [24, 28].

В нашей стране у пациентов с КН широко используются различные лекарственные средства, однако эффективность только некоторых из них изучалась в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. К таким препаратам относится холина альфосцерат.

Применение холина альфосцерата (Церпехола)

Холина альфосцерат (Церпехол) при попадании в организм под действием ферментов расщепляется на холин и глицерофосфат. Образовавшийся холин служит основой и стимулирует синтез ацетилхолина, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает пластичность их мембран.

Эффективность холина альфосцерата в улучшении КФ после перенесенного инсульта отмечена почти 30 лет назад в многоцентровом исследовании, проведенном в Италии [29]. Больным (n=2044), перенесшим инсульт, холина альфосцерат был назначен сначала внутримышечно в дозе 1000 мг в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг три раза в сутки в течение еще 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение КФ и других показателей неврологического статуса как в целом по группе, так и у большинства больных. Эффективность холина альфосцерата была отмечена и у пациентов с легкой или умеренной степенью деменции альцгеймеровского типа [30].

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ASCOMALVA оценивалась эффективность комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием одного донепезила у 113 пациентов с БА, сочетающейся с ЦВЗ [31]. Наблюдение пациентов в течение двух лет показало, что применение холина альфосцерата приводит к дополнительному положительному эффекту в виде замедления прогрессирования КН [32]. Эти данные послужили основой для широкого применения холина альфосцерата при КН.

Проведенный позднее анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает выраженность нарушений поведения и настроения по данным нейропсихиатрического опросника, при приеме холина альфосцерата отмечается уменьшение проявлений депрессии, тревожности и апатии [33]. Другой анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает прогрессирование атрофии головного мозга [34].

В нашей стране холина альфосцерат широко используется как у больных с инсультом [35], так и у пациентов с хроническими ЦВЗ [36].

Относительно редкое использование холина альфосцерата при БА в нашей стране связано с тем, что БА и ее сочетание с ЦВЗ очень редко диагностируются, большинство пациентов наблюдаются с диагнозом ЦВЗ [7]. Важно отметить, что развитие сосудистых КН также ассоциировано с возникновением БА [37]. Наибольшая значимость в развитии сосудистых КН принадлежит АГ и СД в среднем возрасте [38]. К числу протективных факторов (способствующих формированию когнитивного резерва) относятся высокий уровень образования/интеллекта, интересная работа, социальные связи, когнитивная и физическая активность [39]. У пациентов с сосудистыми КН почти в $\frac{2}{3}$ случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в $\frac{1}{3}$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [40]. Воздействие сосудистых факторов в среднем возрасте приводит к 2–3-кратному возрастанию риска повышенного отложения амилоида в поздние годы [41], тогда как лица с доклинической стадией БА характеризуются цереброваскулярной дисфункцией, снижением мозгового кровотока и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера [42].

В настоящее время разработана новая форма холина альфосцерата (Церпехол) в виде большого флакона (240 мл) с раствором для приема внутрь. Рекомендуется принимать Церпехол внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) два раза в сутки. Применение такой формы повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глотания, для которых сложен прием препарата в таблетках.

Заключение

Ведение пациентов с КН представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины, что связано с широкой распространенностью КН, плохой диагностикой на ранних стадиях. В нашей стране КН плохо диагностируются, редко устанавливается БА, пациенты длительно наблюдаются с диагнозом ЦВЗ. Нелекарственные и лекарственные методы могут уменьшить проявления КН, повысить

качество жизни пациентов. Ведущее значение имеют социально-психологические методы, стимулирование пациентов к посильной бытовой и социальной, физической и умственной активности, профилактика инсульта, лечение АГ и СД. На стадии деменции используются препараты холинэргического действия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, донепезил, ривастигмин, галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов мемантин. Результаты многоцентрового плацебоконтролируемого исследования ASCOMALVA показали, что у пациентов с БА и ЦВЗ добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшило выраженность КН, проявлений депрессии, тревожности и апатии.

разы, донепезил, ривастигмин, галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов мемантин. Результаты многоцентрового плацебоконтролируемого исследования ASCOMALVA показали, что у пациентов с БА и ЦВЗ добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшило выраженность КН, проявлений депрессии, тревожности и апатии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
- Orgeta V, Mukadam N, Sommerlad A, Livingston G. The Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care: a call for action. *Ir J Psychol Med.* 2019 Jun;36(2):85-8. doi: 10.1017/ipm.2018.4
- GBD 2016 Dementia Collaborators Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):88-106. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demensii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. Guide for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsеfalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. [Parfenov VA, Koberskaya NN. *Bolezn' Al'tsgeymera* [Alzheimer's disease]. Moscow: IMA-PRESS; 2022 (In Russ.)].
- Foley NC, Affoo RH, Martin RE. A systematic review and meta-analysis examining pneumonia-associated mortality in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(1-2):52-67. doi: 10.1159/000367783. Epub 2014 Oct 22.
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. CDC WONDER online database: About Provisional Mortality Statistics, 2018 Through Last Month. Available from: <https://wonder.cdc.gov/mcd-icd10-provisional.html> (accessed 07.02.2022).
- Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(6):560-2. doi: 10.1007/s12603-020-1389-1
- Morandi A, Di Santo SG, Zambon A, et al. Italian Study Group on Delirium (ISGoD). Delirium, Dementia, and In-Hospital Mortality: The Results From the Italian Delirium Day 2016, A National Multicenter Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 May 16;74(6):910-6. doi: 10.1093/gerona/gly154
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Karimi L, Mahboub-Ahari A, Jahangiry L, et al. A systematic review and meta-analysis of studies on screening for mild cognitive impairment in primary healthcare. *BMC Psychiatry.* 2022;22:97. doi: 10.1186/s12888-022-03730-8
- Woods B, Arosio F, Diaz A, et al. Timely diagnosis of dementia? Family carers' experiences in 5 European countries. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019 Jan;34(1):114-21. doi: 10.1002/gps.4997. Epub 2018 Oct 9.
- Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology.* 2018 Aug 28;91(9):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000006088. Epub 2018 Aug 8.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.
- Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 May 10;15:1249-58. doi: 10.2147/NDT.S199746. eCollection 2019.
- Heser K, Bleckwenn M, Wiese B, et al. Age CoDe Study Group. Late-Life Depressive Symptoms and Lifetime History of Major Depression: Cognitive Deficits are Largely Due to Incipient Dementia rather than Depression. *J Alzheimers Dis.* 2016 Aug 1;54(1):185-99. doi: 10.3233/JAD-160209
- Connors MH, Quinto L, Brodaty H. Longitudinal outcomes of patients with pseudodementia: a systematic review. *Psychol Med.* 2019;49:727-37. doi: 10.1017/S0033291718002829. Epub 2018 Oct 15.
- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
- Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs Context.* 2021 Oct 4;10:2021-7-3. doi: 10.7573/dic.2021-7-3
- Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London).* 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289. Epub 2018 Sep 7.
- Chalghaf N, Binarelli G. Effectiveness of Computerized Cognitive Training in Delaying Cognitive Function Decline in People With Mild Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res.* 2022 Oct 27;24(10):e38624. doi: 10.2196/38624
- Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr.* 2021 Jun 1;113(6):1428-39. doi: 10.1093/ajcn/nqab018
- Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease – A Review. *Adv Nutr.* 2019 Nov 1;10(6):1040-65. doi: 10.1093/advances/nmz054
- Cocchiara RA, De Lucia F, Koci L, et al. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter.* 2020 Jul-Aug;171(4):e357-e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239

28. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: a metaanalysis. *PLoS One*. 2017 Aug 21;12(8):e0183586. doi: 10.1371/journal.pone.0183586. eCollection 2017.
29. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
30. Barbagallo SG, Barbagallo M, Giordano M, et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Jun 30;717:253-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
31. Scapicchio PL. Revisiting choline alfoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci*. 2013 Jul;123(7):444-9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870. Epub 2013 Feb 19.
32. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.003
33. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(Suppl 3):S281-S288. doi: 10.3233/JAD-140150
34. Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(2):805-15. doi: 10.3233/JAD-160675
35. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623
36. Никонов ВВ, Савицкая ИБ, Белецкий АВ. Холина альфосцерат в терапии острого ишемического инсульта. *Медицина неотложных состояний*. 2013;(1):68-71. [Nikonov VV, Savitskaya IB, Beletskiy AV. Choline alfoscerate in the treatment of acute ischemic stroke. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013;(1):68-71 (In Russ.)].
37. Ковальчук ВВ, Баранцевич ЕР. Хроническая ишемия головного мозга. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(19):26-33. [Kovalchuk VV, Barantsevich YeR. Chronic Cerebral Ischemia. Current Understanding of Etiopathogenesis, Diagnostics and Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(19):26-33 (In Russ.)].
38. Van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 15;4:18003. doi: 10.1038/nrdp.2018.3
39. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
40. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 2;73(25):3326-44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
41. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction – The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2019;15:158-6. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222
42. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA*. 2017;317:1443-50. doi: 10.1001/jama.2017.3090

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.11.2022/09.01.2023/12.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «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. 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.

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

Болезнь Меньера в практике невролога

Косивцова О.В., Старчина Ю.А.

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

Болезнь Меньера (БМ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся спонтанными рецидивирующими приступами вестибулярного головокружения, снижением слуха, шумом в ушах, заложенностью уха и другими симптомами. Пациенты с остро развившимся вестибулярным головокружением в большинстве случаев обращаются за медицинской помощью к неврологу. Для БМ характерно наличие эндолимфатического гидронта, однако нет четкой корреляции между степенью выраженности гидронта и тяжестью клинических проявлений. Клиническая картина БМ вариабельна, у некоторых пациентов на первое место могут выходить прогрессирующие слуховые симптомы с редкими приступами головокружения, у других — частые приступы головокружения с минимальными слуховыми симптомами. Диагностика основывается на комплексной оценке клинической картины, отоневрологического обследования, данных аудиометрии, электрокохлеографии, вестибулярных вызванных миогенных потенциалов, в сложных случаях проводится МРТ внутреннего уха с контрастированием (в настоящее время данный метод не нашел широкого применения в клинической практике) и МРТ головы для исключения внутричерепной патологии. Лечение пациентов направлено на купирование острых приступов головокружения, информирование пациента о заболевании, назначение низкосолевой диеты, бетагистина или Арлеверта с целью профилактики приступов; в редких случаях неэффективности консервативной терапии возможны интратимпанальное введение гентамицина или хирургические методы лечения. Обсуждается применение Арлеверта при БМ.

Ключевые слова: болезнь Меньера; вестибулярное головокружение; эндолимфатический гидронт; Арлеверт.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; o.kosivtsova@gmail.com

Для ссылки: Косивцова ОВ, Старчина Ю.А. Болезнь Меньера в практике невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):103–109. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-103-109

Meniere's disease in the practice of a neurologist

Kosivtsova O.V., Starchina Yu.A.

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

Meniere's disease (MD) is a chronic disease characterized by spontaneous recurrent attacks of vestibular vertigo, hearing loss, tinnitus, ear congestion, and other symptoms. Patients with acutely developed vestibular vertigo in most cases seek medical help from a neurologist. MD is characterized by the presence of endolymphatic hydrops, but there is no clear correlation between the severity of hydrops and the severity of clinical manifestations. The clinical presentation of MD is variable, with some patients having progressive auditory symptoms with occasional vertigo attacks, while others may have frequent vertigo attacks with minimal auditory symptoms. Diagnosis is based on a comprehensive assessment of the clinical picture, otoneurological examination, audiometry data, electrocochleography, vestibular evoked myogenic potentials; in complex cases, MRI of the inner ear with contrast enhancement is performed (currently, this method is not widely used in clinical practice) and MRI of the head to exclude intracranial pathology. Treatment of patients is aimed at relieving acute attacks of dizziness, informing the patient about the disease, prescribing a low-salt diet, betahistine or Arlevert administration to prevent attacks; in rare cases of ineffectiveness of conservative therapy, intratympanic administration of gentamicin or surgical methods of treatment are possible. The use of Arlevert in MD is discussed.

Keywords: Meniere's disease; vestibular dizziness; endolymphatic hydrops; Arlevert.

Contact: Olga Vladimirovna Kosivtsova; o.kosivtsova@gmail.com

For reference: Kosivtsova OV, Starchina Yu.A. Meniere's disease in the practice of a neurologist. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(1):103–109. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-103-109

Вестибулярное головокружение проявляется остро развившимся состоянием в виде иллюзии движения предметов перед глазами или движения собственного тела вокруг окружающих предметов, сопровождается неустойчивостью, тошнотой, рвотой и нистагмом. В большинстве

случаев при развитии острого головокружения пациенты в экстренном порядке поступают в неврологические отделения, где проводится первичная дифференциальная диагностика, устанавливается клинический диагноз и назначается лечение [1].

Вестибулярное головокружение у большинства пациентов (80%) вызвано патологией периферического вестибулярного аппарата (лабиринта или вестибулярного нерва), реже (в 20% случаев) — повреждением его центральных структур (ствола головного мозга и/или мозжечка) [1–3]. Ведение и лечение пациентов напрямую зависит от его причины: отолитиаз, вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень, гидропс лабиринта, невринома слухового нерва, инсульт в вертебробазиллярной системе, объемное образование задней черепной ямки, рассеянный склероз, синдром Когана, эпизодическая атакия 2-го типа и др. Направление пациентов с острым приступом вестибулярного головокружения в неврологические отделения рационально, так как в первую очередь требуется исключить угрожающую жизни и требующую экстренного вмешательства патологию ствола головного мозга и мозжечка [3].

При ведении неврологами пациентов с вестибулярным головокружением, вызванным патологией периферического вестибулярного аппарата во внутреннем ухе в пирамидке височной кости, встречаются распространенные ошибки. Часто наблюдается гипердиагностика инсульта в случае периферической вестибулопатии у пациентов старшего возраста с наличием сосудистых факторов риска инсульта [1, 3, 4]. В одном исследовании коллективом авторов были проанализированы и оценены основные причины высокой частоты цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации по сравнению с другими странами, и в качестве основной причины указана гипердиагностика цереброваскулярных заболеваний в случаях периферической вестибулопатии, деменции и тревожных расстройств [5]. Пациентам с острым вестибулярным головокружением часто устанавливают «шаблонные» диагнозы: вертебробазиллярная недостаточность с вестибуло-атактическим синдромом; синдром позвоночной артерии на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника; гипертонический криз; тревожное расстройство [6].

Наиболее часто встречаемые периферические вестибулопатии в практике невролога представлены доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ), вестибулярным нейронитом и болезнью Меньера (БМ) [3]. ДППГ является наиболее распознаваемой причиной периферического вестибулярного головокружения в случае каналолитиаза заднего полукружного канала, тогда как поражения латерального и переднего полукружных каналов часто остаются недиагностированными. В случае вестибулярного нейронита в связи с выраженным длительным головокружением, неустойчивостью, тошнотой и рвотой наиболее часто происходит гипердиагностика инсульта в вертебробазиллярной системе. Пациенты с БМ, особенно с впервые в жизни развившимися приступами острого вестибулярного головокружения, обращаются за первичной помощью к врачу-неврологу, что требует наличия необходимых знаний в области этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения данной отологической патологии.

Эпидемиология

БМ может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто симптомы появляются в возрасте от 20 до 50 лет, у 10% пациентов дебют БМ наблюдается в возрасте 65 лет и старше, менее чем в 5% случаев симптомы развиваются в дет-

ском возрасте [7]. Частота БМ, по данным разных авторов, колеблется от 10 до 530 случаев на 100 тыс. человек [8–10].

Наиболее часто наблюдается одностороннее поражение лабиринта. Распространенность двустороннего поражения увеличивается с возрастом и длительностью заболевания. По данным одного эпидемиологического исследования [11], общая частота пациентов с двусторонней БМ составляет 24%, у 11% из них двустороннее поражение было выявлено на начальных этапах. По данным другого исследования [12], прогрессирование до двустороннего поражения в течение 10 лет наблюдается у 35% пациентов, в течение 20 лет — у 47% пациентов.

В среднем соотношение женщин и мужчин составляет 3:2, что позволяет предположить роль влияния эстрогенов в патогенезе БМ [9, 11, 13]. Эпидемиологические исследования указывают на генетическую предрасположенность, от 5 до 15% пациентов имеют семейный анамнез и аутосомно-доминантный тип наследования. Интересным представляется факт коморбидности вестибулярной мигрени и БМ при наследственных формах, что требует дальнейшего изучения данной взаимосвязи [14, 15].

Этиология и патогенез

Принято считать, что в основе патогенеза БМ лежит эндолимфатический гидропс, который присутствует у всех пациентов. Гистологическое исследование височной кости у пациентов с БМ выявляет универсальное растяжение эндолимфатических структур нижних отделов внутреннего уха (мешочек и улитка), значительно реже — верхних отделов (маточка и полукружные каналы). Однако не у всех пациентов с эндолимфатическим гидропсом имеются симптомы БМ и не выявляется достоверной корреляции между продолжительностью головокружения, шумом в ушах, частой приступов головокружения и величиной эндолимфатического гидропса в улитке и вестибулярном аппарате [16]. Последние исследования показывают, что эндолимфатический гидропс имеет причинно-следственную связь с БМ, но требуются дополнительные кофакторы (мигрень, аллергия, аутоиммунная дисфункция, генетическая предрасположенность, анатомические вариации височной кости, измененная внутрिलाбиринтная гидродинамика, клеточные и молекулярные механизмы), чтобы проявились клинические симптомы БМ [17–19]. Гистологическое исследование улитки показывает увеличение эндолимфы и вздутие мембраны Рейснера. Световая микроскопия не выявляет структурных изменений в сенсорных волосковых клетках, электронная микроскопия показывает значительное уменьшение афферентных синапсов в основании волосковых клеток и дегенерацию спиральных ганглиев. Прослежено, что степень повреждения спиральных ганглиев напрямую связана с возникновением и прогрессированием симптомов [20] и отражается в данных электрокохлеографии (потенциал действия кохлеарного нерва снижается больше, чем суммарный потенциал сенсорных клеток) [21]. В некоторых исследованиях степень потери слуха коррелирует с тяжестью гидропса, но не прослеживается корреляция с головокружением и шумом в ушах [22].

В настоящее время нет однозначного понимания, почему накапливается эндолимфа, что объясняет клиническую гетерогенность БМ [16]. Рассматриваются несколько этиологических механизмов. Одна теория предполагает воз-

никновение гидропса из-за нарушения нормального тока эндолимфы и нарушения резорбции [23]. По другой гипотезе, гидропс возникает в результате отслоения отокошиев, которые блокируют нормальный ток эндолимфы [24]. Обсуждается наличие гипоплазии вестибулярного водопровода [24]. Анатомические вариации височной кости заключаются в изменении анатомии и расположения вестибулярного водопровода, сужении перешейка эндолимфатического протока и мешка, а также пневматизации височной кости [18]. Другие авторы рассматривают иммунологический механизм с аутоантителами против некоторых компонентов эндолимфатического мешка [25, 26]. Важно отметить: было высказано предположение, что БМ может развиваться в результате каналопатии, особенно в тех случаях, когда имеется явное семейное проявление болезни [27]. Аутосомно-доминантный тип наследования наблюдается у 8–15% пациентов, однако конкретный ген не идентифицирован. Среди пациентов с семейным анамнезом отмечаются более ранний возраст начала и более выраженные клинические проявления [28]. Прослежена коморбидность с мигренью, что позволяет предполагать наличие общей сосудистой патофизиологии, а также доказана роль кальцитонин-ген-связанного пептида при вестибулярных расстройствах [29].

Клиническая картина

Течение БМ варьируемо: у некоторых пациентов (15%) наблюдается прогрессирующая потеря слуха с редкими вестибулярными симптомами, у части пациентов (41%) – выраженные частые головокружения с минимальными слуховыми симптомами. У некоторых пациентов в равной степени выражены слуховые и вестибулярные симптомы. Частота приступов головокружения может со временем снижаться [30].

Снижение слуха в начале заболевания происходит только на низкие частоты [16], потеря слуха прогрессирует и приводит к снижению на все частоты в течение 8–10 лет и коррелирует со степенью выраженности гидропса. В ответ на звуковые раздражители внутри улитки отмечается вибрация базилярной мембраны, наружные волосковые клетки улавливают вибрацию мембраны и передают колебания на чувствительные к звуку внутренние волосковые клетки. Низкочастотные волны вызывают колебания мембраны на вершине улитки, тогда как высокочастотные волны в основном воздействуют на основание улитки. Базилярная мембрана на вершине шире и мягче, чем в основании, и, как следствие, растяжение мембраны при эндолимфатическом гидропсе начинается возле верхушки, как и потеря слуха на низкие частоты [31].

Головокружение при БМ возникает из-за аномального раздражения или прекращения сенсорной информации от пораженного уха и длится от 20 мин до нескольких часов. В качестве причины начала приступа головокружения предполагается разрыв мембраны Рейснера или перепончатого лабиринта и вытекание эндолимфы с высоким содержанием калия в перилимфу, что приводит к деполяризации и активизации кохлеарного нерва. МРТ внутреннего уха с контрастированием позволяет выявить разрыв мембраны лишь у части пациентов. Предполагается, что у другой части пациентов головокружение обусловлено перемещением эндолимфы из улитки в сторону полукружных каналов, что приводит к уменьшению гидропса в улитке, но к увеличению

давления в полукружных каналах. В клинической картине у таких пациентов отмечается улучшение слуха во время или после приступа головокружения [32]. Возникающие в результате тошнота и рвота обусловлены раздражением ядра одиночного тракта и фастигиального ядра в мозжечке [33].

У 72% пациентов с БМ на поздних стадиях наблюдаются дроп-атаки, обусловленные нарушением отолитовых органов – маточки и мешочка. Интенсивный шум в ушах чаще отмечается на поздних стадиях заболевания [34].

Острое вестибулярное головокружение с нарушением равновесия может привести к развитию неустойчивости, падениям, депрессии, тревоге, агорафобии и когнитивным нарушениям, особенно у лиц более старшего возраста [6].

Диагностика

Согласно диагностическим критериям БМ от 1995 г. выделяются достоверный, окончательный, вероятный и возможный диагнозы БМ [35].

В 2015 г. предложены и одобрены Обществом Барани новые критерии, которые классифицируют БМ на определенную и возможную. Клинический диагноз определенной БМ ставится на основании следующих критериев: два или более эпизодов вестибулярного головокружения продолжительностью от 20 мин до 12 ч; наличие снижения слуха и шума в ухе; симптомы не объясняются другой патологией вестибулярной системы; при аудиометрии подтверждается низкочастотная нейросенсорная тугоухость с нормальным слухом на средних частотах. Клинический диагноз возможной БМ: два и более эпизодов вестибулярного головокружения от 20 мин до 24 ч; колебание слуховых симптомов; симптомы не объясняются другой патологией [36].

Клинический диагноз БМ дополняется различными методами обследования, так как специального теста на БМ не существует. Отоневрологическое обследование должно проводиться всем пациентам, однако в межприступный период на ранних стадиях заболевания оно может не выявить никаких нарушений, тогда как при прогрессировании БМ могут выявляться признаки гипофункции на пораженной стороне. Нейровизуализация выполняется с целью исключения структурной патологии головного мозга, вестибулярного нерва и пирамидки височной кости. Оценка уровня слуха проводится с помощью аудиометрии. Широко используемая в клинической практике электрокохлеография, по данным некоторых экспертов, обладает низкой чувствительностью и специфичностью [37]. Исследование вестибулярного миогенного вызванного потенциала (ВМВП) представляет собой новую методику, которая еще не стандартизирована и не полностью проверена клинически, но некоторые эксперты считают данный тест перспективным для диагностики на ранних этапах БМ (даже до появления классических симптомов). Тестирование представляет собой нейрофизиологическую оценку функции мешочка и маточки и состоит из измерения потенциалов с помощью электродов, помещенных на грудиноключично-сосцевидную мышцу, после акустического или механического стимула [38, 39]. Калорическая проба используется для оценки вестибуло-окулярного рефлекса, при наличии патологии ствола головного мозга не фиксируется возникновение нистагма. Существуют тесты на антитела к антигенам внутреннего уха, но они не используются в рутинной практике и не считаются клинически полезными [40]. Функциональная

и морфологическая диагностика БМ значительно улучшилась с развитием методики МРТ (с гадолинием) внутреннего уха, хотя в настоящее время этот метод не нашел широкого применения в клинической практике [41–43].

Общий диагностический подход врача-невролога при обращении пациента с головокружением представлен на рисунке.

Острое развитие вестибулярного головокружения впервые в жизни, особенно у пациентов старшего возраста с наличием сосудистых факторов риска инсульта, в первую очередь требует исключения острой сосудистой патологии в стволе головного мозга и мозжечке. Диагноз инсульта устанавливается при остром развитии неврологических симптомов, характерных для бассейна кровоснабжения вертебральных артерий и подтверждается с помощью нейровизуализации. Пациентам с рецидивирующим острым вестибулярным головокружением требуется проведение дифференциальной диагностики между ДППГ, БМ, лабиринтитом, мигрень-ассоциированным головокружением, эпизодической атакой 2-го типа и другими более редко встречающимися заболеваниями. Большое значение имеет длительность приступа вестибулярного головокружения, при БМ приступ в большинстве случаев длится от 20 мин до 12 ч, реже до суток. В таком случае, особенно при наличии сопутствующих слуховых симптомов в виде периодического шума в ухе, снижения слуха и ощущения заложенности в ухе, пациента следует направить на аудиометрию, электрокохлеографию, ВМВП. Диагноз БМ устанавливается на основании клинической картины (два или более эпизодов вестибулярного головокружения продолжительностью от 20 мин до 12 ч; наличие снижения слуха и шум в ухе), исключения другой патологии вестибулярной системы и данных дополнительных методов обследования — при аудиометрии подтверждается низко- и высокочастотная нейросенсорная тугоухость с нормальным слухом на средних частотах, при электрокохлеографии и ВМВП выявляются признаки гидропса.

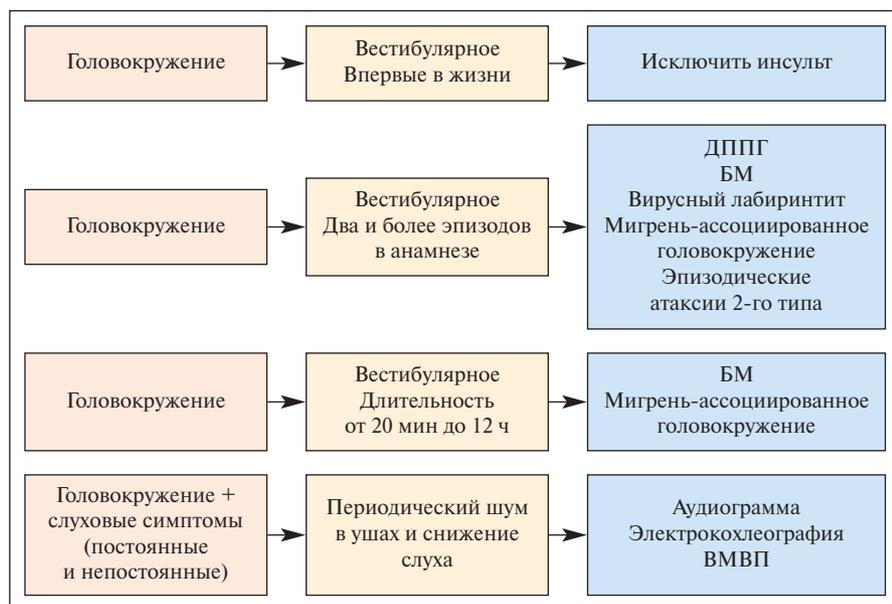
Лечение

Лечение пациентов с БМ неврологами в основном направлено на купирование острых приступов головокружения, информирование пациента о диагнозе, назначение первичной консервативной терапии (диуретики, бетагистин или дименгидринат + циннаризин) и передачу пациентов под наблюдение оториноларингологам для дальнейшего ведения.

Острый приступ головокружения рекомендуется купировать вестибулярными супрессантами (бензодиазепины, противорвотные средства, антигистаминные препараты). Бензодиазепины (диазепам, клоназепам) как агонисты гамма-аминомасляной кислоты вызывают снижение возбуждения нейронов в головном мозге и в вестибулярных ядрах, данные препараты не рекомендуют к ежедневному приему и используют однократно. Антигистаминные препараты центрального действия с антихолинергическим эффектом имеют двойной механизм подавления вестибулярной системы и действуют как противорвотные средства. Из этой группы препаратов дименгидринат имеет самое быстрое действие.

Консервативные методы лечения включают соблюдение диеты, коррекцию образа жизни, медикаментозное лечение, вестибулярную реабилитацию. Необходимо проинформировать пациента о пищевых триггерах (высокое потребление соли, кофеина, алкоголя, никотина, глутамата натрия и других продуктов, которые могут вызвать пищевую аллергию). Пациентам рекомендуют придерживаться низосолевой диеты — максимум 2–3 г в день (при этом данная доза должна быть равномерно распределена в течение дня), ограничить потребление кофеина и никотина (до одной порции кофе, чая в день). Предполагается, что кофеин и никотин являются вазоконстрикторами, которые уменьшают кровоток в лабиринте, а также могут вызвать сдвиг электролитов.

При БМ используют ряд лекарственных препаратов для снижения интенсивности и тяжести приступов (сосудорасширяющая или диуретическая терапия под постоянным мониторингом функции почек, электролитов и артериального давления, особенно у пожилых пациентов). В периферическом вестибулярном аппарате препараты, воздействующие на него, имеют разнообразные мишени, которые участвуют в гомеостазе жидкости и электролитов во внутреннем ухе, в регуляции кровотока и клеточного гомеостаза, а также в модификации сенсорных процессов, включая механоэлектрическую трансдукцию в волосковых клетках. В вестибулярных ядрах центральной нервной системы эффекты лекарственных препаратов до конца не изучены из-за сложности нейронных систем, основные группы препаратов действуют на рецепторы нейротрансмиттеров и ионные каналы. С фармакологической точки зрения важно подчеркнуть, что центральная часть вестибулярной системы изолирована от системного кровотока гематоэнце-



Диагностический подход при остром головокружении
Diagnostic approach for acute dizziness

фалическим барьером, тогда как периферическая часть — гематолабиринтный барьером. Вследствие этого некоторые лекарственные препараты могут воздействовать на одну часть вестибулярного анализатора, не затрагивая другую. Перспективным является использование таких лекарственных препаратов, которые могут одновременно воздействовать на периферический вестибулярный аппарат, проникая через гематолабиринтный барьер, и на вестибулярные ядра, проникая через гематоэнцефалический барьер. Такими характеристиками обладает препарат Арлеверт с двойным механизмом действия — дименгидринат, антигистаминный препарат центрального действия с антихолинэргическими свойствами, воздействующий на вестибулярные ядра и центры вегетативной регуляции, оказывая противорвотный эффект, а содержащийся циннаризин, блокатор кальциевых каналов, оказывает основное действие во внутреннем ухе, регулирует повышенную возбудимость лабиринта и препятствует сокращению сосудистой полоски, нормализуя ток эндолимфы.

Циннаризин, обладающий антигистаминным действием, широко используется при лечении вестибулярных расстройств. Циннаризин, помимо действия, блокирующего кальциевые каналы L-типа [44], действует как блокатор чувствительных к давлению калиевых каналов. Это может иметь значение в том, что касается преддверия, так как этот последний тип каналов может активироваться при развитии эндолимфатического гидропса внутреннего уха [45]. Кроме того, циннаризин обладает антигистаминным действием (действуя на H1-рецептор) и потенциальным (хотя и очень слабым) антагонизмом к никотиновым рецепторам [46]. Имеются сообщения, свидетельствующие о значительной эффективности циннаризина при лечении головокружения периферического происхождения. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании сравнивали эффективность циннаризина (150 мг/сут) с нимодипином (30 мг три раза в день). Через 12 нед лечения нимодипин уменьшил частоту умеренных приступов головокружения на 79% и тяжелых — на 85%; тогда как циннаризин уменьшал приступы умеренного головокружения на 66% и сильного головокружения — на 90% [47].

Исследования с использованием комбинации циннаризина и дименгидрината показывают, что эта комбинация может быть более эффективной, чем бетагистин, при лечении пациентов с синдромами головокружения периферического происхождения, что делает ее хорошей и безопасной альтернативой стандартной терапии бетагистином при лечении БМ, как при острых эпизодах заболевания, так и при длительной терапии [48, 49]. Комбинация двух препаратов позволяет использовать минимально эффективные дозы — препарат Арлеверт содержит 20 мг циннаризина и 40 дименгидрината, принимается по одной таблетке 3 раза в день в течение месяца.

Приблизительно у 10% пациентов наблюдаются стойкие прогрессирующие симптомы, несмотря на диету и фармакотерапию, что значительно снижает качество жизни пациентов. Таким пациентам предлагается интратимпанальное введение глюкокортикоидов. В случае неэффективности терапии глюкокортикоидами рассматривают деструктивную терапию в виде интратимпанального введения гентамицина, хирургическую лабиринтэктомию и вестибулярную нейрэктомию, которые позволяют уменьшить или устранить сигналы от пораженного лабиринта к мозгу, а также неинвазивные процедуры (декомпрессию или шунтирование эндолимфатического мешка), которые позволяют уменьшить накопление жидкости в эндолимфатических пространствах.

Заключение

Диагноз БМ во многих случаях можно установить на основании тщательного сбора жалоб и анамнеза. При наличии факторов риска инсульта пациентам с первым острым вестибулярным головокружением необходимо выполнить нейровизуализационное исследование. Консервативная терапия направлена на купирование приступов и их профилактику на основе низкосолевого питания, приема диуретиков, бетагистина или Арлеверта. Большинство пациентов достигают хорошего терапевтического эффекта. При отсутствии эффекта от лечения (учащение приступов головокружения) целесообразно обсуждение хирургических методов лечения головокружения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Дифференциальная диагностика и лечение вестибулярного головокружения *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(2):49–54. doi: 10.14412/2074-2711-2010-84 [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Differential diagnosis and treatment of vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2):49–54. doi: 10.14412/2074-2711-2010-84 (In Russ.)].
2. Baloh RW. Differentiating between peripheral and central causes of vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Jul;119(1):55–9. doi: 10.1016/S0194-5998(98)70173-1
3. Абдулина ОВ. Частота, причины, дифференциальный диагноз, лечение и прогноз острого вестибулярного головокружения в неотложной неврологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2007. [Abdulina OV. *Chastota, prichiny, differentsial'nyy diagnost, lecheniye i prognoz ostrogo vestibulyarnogo golovokruzheniya v neotlozhnoy nevrologii: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Frequency, causes, differential diagnosis, treatment and prognosis of acute vestibular vertigo in emergency neurology: Abstract of the thesis. diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2007 (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. *Неврологический журнал*. 2005;10(6):28–31. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Peripheral vestibulopathy simulating a stroke. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2005;10(6):28–31 (In Russ.)].
5. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 [Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 (In Russ.)].
6. Mira E. Improving the quality of life in patients with vestibular disorders: the role of medical treatments and physical rehabilitation. *Int J Clin Pract*. 2008 Jan;62(1):109–14. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01091.x. Epub 2007 May 30.

7. Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, et al. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Meniere's disease. *Ear Hear*. 2014 Jul-Aug;35(4):e162-9. doi: 10.1097/AUD.0000000000000041
8. Schessel DA, Minor LB, Nedzelski J. Meniere's disease and other peripheral vestibular disorders. In: Cummings CW, editor. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby; 1998. P. 2672.
9. Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Nov;133(5):762-8. doi: 10.1016/j.otohns.2005.06.015
10. Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaka M, et al. Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(5):305-9. doi: 10.1159/000089413. Epub 2005 Dec 15.
11. House JW, Doherty JK, Fisher LM, et al. Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol*. 2006 Apr;27(3):355-61. doi: 10.1097/00129492-200604000-00011
12. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Meniere's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2010 Jun;130(6):644-51. doi: 10.3109/00016480903382808
13. Harris JP, Alexander TH. Current-day prevalence of Meniere's syndrome. *Audiol Neurootol*. 2010;15(5):318-22. doi: 10.1159/000286213. Epub 2010 Feb 18.
14. Cha YH, Kane MJ, Baloh RW. Familial clustering of migraine, episodic vertigo, and Meniere's disease. *Otol Neurotol*. 2008 Jan;29(1):93-6. doi: 10.1097/mao.0b013e31815c2abb
15. Arweiler-Harbeck D, Horsthemke B, Jahnke K, Hennies HC. Genetic aspects of familial Meniere's disease. *Otol Neurotol*. 2011 Jun;32(4):695-700. doi: 10.1097/MAO.0b013e318216074a
16. Zhang W, Hui L, Zhang B, et al. The Correlation Between Endolymphatic Hydrops and Clinical Features of Meniere Disease. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E144-E150. doi: 10.1002/lary.28576. Epub 2020 Feb 21.
17. Kato M, Sugiura M, Shimono M, et al. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with atypical Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2013 Feb;133(2):123-9. doi: 10.3109/00016489.2012.726374. Epub 2012 Oct 29.
18. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Meniere's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol*. 2013 Sep;34(7):1210-4. doi: 10.1097/MAO.0b013e31829e83df
19. Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, et al. The relevance of migraine in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2007 Dec;127(12):1241-5. doi: 10.1080/00016480701242469
20. Rauch SD. Clinical hints and precipitating factors in patients suffering from Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Oct;43(5):1011-7. doi: 10.1016/j.otc.2010.05.003
21. Nadol JB Jr, Thornton AR. Ultrastructural findings in a case of Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987 Jul-Aug;96(4):449-54. doi: 10.1177/000348948709600420
22. Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S, et al. Relationship between the degree of endolymphatic hydrops and electrocochleography. *Audiol Neurootol*. 2010;15(4):254-60. doi: 10.1159/000258681. Epub 2009 Nov 17.
23. Coelho DH, Lalwani AK. Medical management of Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2008 Jun;118(6):1099-108. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816927f0
24. Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967 Aug;76(3):664-87. doi: 10.1177/000348946707600311
25. Yamamoto E, Mizukami C. Development of the vestibular aqueduct in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1993;504:46-50. doi: 10.3109/00016489309128121
26. Alleman AM, Dornhoffer JL, Arenberg IK, Walker PD. Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1997 Feb;107(2):211-5. doi: 10.1097/00005537-199702000-00013
27. Evans KL, Baldwin DL, Bainbridge D, Morrison AW. Immune status in patients with Meniere's disease. *Arch Otorhinolaryngol*. 1988;245(5):287-92. doi: 10.1007/BF00464632
28. Gates P. Hypothesis: could Meniere's disease be a channelopathy? *Intern Med J*. 2005 Aug;35(8):488-9. doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00891.x
29. Klockars T, Kentala E. Inheritance of Meniere's disease in the Finnish population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Jan;133(1):73-7. doi: 10.1001/archotol.133.1.73
30. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, et al. Migraine and Meniere's disease: is there a link? *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1700-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000036903.22461.39
31. Hoa M, Friedman RA, Fisher LM, Derebery MJ. Prognostic implications of and audiometric evidence for hearing fluctuation in Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2015 Dec;125 Suppl 12:S1-12. doi: 10.1002/lary.25579. Epub 2015 Sep 7.
32. Wu Q, Dai C, Zhao M, Sha Y. The correlation between symptoms of definite Meniere's disease and endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope*. 2016 Apr;126(4):974-9. doi: 10.1002/lary.25576. Epub 2015 Aug 29.
33. Gibson WP. Hypothetical mechanism for vertigo in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Oct;43(5):1019-27. doi: 10.1016/j.otc.2010.05.013
34. Lackner JR. Motion sickness: more than nausea and vomiting. *Exp Brain Res*. 2014 Aug;232(8):2493-510. doi: 10.1007/s00221-014-4008-8. Epub 2014 Jun 25.
35. Ozeki H, Iwasaki S, Murofushi T. Vestibular drop attack secondary to Meniere's disease results from unstable otolithic function. *Acta Otolaryngol*. 2008 Aug;128(8):887-91. doi: 10.1080/00016480701767390
36. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Sep;113(3):181-5. doi: 10.1016/S0194-5998(95)70102-8
37. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al; Classification Committee of the Barany Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otology and Neurotology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7. doi: 10.3233/VES-150549
38. Conlon BJ, Gibson WP. Electrocochleography in the diagnosis of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2000 Jun;120(4):480-3. doi: 10.1080/000164800750045965
39. Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG, et al. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol*. 2004 May;25(3):333-8. doi: 10.1097/00129492-200405000-00022
40. Lin MY, Timmer FC, Oriol BS, et al. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) can detect asymptomatic saccular hydrops. *Laryngoscope*. 2006 Jun;116(6):987-92. doi: 10.1097/01.mlg.0000216815.75512.03
41. Gottschlich S, Billings PB, Keithley EM, et al. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1995 Dec;105(12 Pt 1):1347-52. doi: 10.1288/00005537-199512000-00016
42. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2007 Mar;117(3):415-20. doi: 10.1097/MLG.0b013e31802c300c
43. Fiorino F, Pizzini FB, Beltramello A, Barbieri F. MRI performed after intratympanic gadolinium administration in patients with Meniere's disease: correlation with symptoms and signs. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Feb;268(2):181-7. doi: 10.1007/s00405-010-1353-5. Epub 2010 Aug 10.
44. Arab SF, Düwel P, Jüngling E, et al. Inhibition of voltage-gated calcium currents in type II vestibular hair cells by cinnarizine. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2004 Jun;369(6):570-5. doi: 10.1007/s00210-004-0936-3. Epub 2004 May 11.

45. Düwel P, Haasler T, Jüngling E, et al. Effects of cinnarizine on calcium and pressure-dependent potassium currents in guinea pig vestibular hair cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2005 Jun;371(6):441-8. doi: 10.1007/s00210-005-1077-z. Epub 2005 Jul 23.
46. Rascol O, Hain TC, Brefel C, et al. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. *Drugs*. 1995 Nov;50(5):777-91. doi: 10.2165/00003495-199550050-00002
47. Pianese CP, Hidalgo LO, Gonzalez RH, et al. New approaches to the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study. *Otol Neurotol*. 2002 May;23(3):357-63. doi: 10.1097/00129492-200205000-00023
48. Hahn A, Sejna I, Stefflova B, et al. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig*. 2008;28(2):89-99. doi: 10.2165/00044011-200828020-00003
49. Novotny M, Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J*. 2002;8(2):115-23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.11.2022/26.01.2023/30.01.2023

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.

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Назаренко А.Г.²¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10

Современные фундаментальные и клинические исследования показывают, что молекулы хондропротекторов (хондроитина сульфата – ХС; глюкозамина сульфата – ГС) могут быть полезны в терапии нейровоспаления и так называемого «инфламейджинга» – хронического, вялотекущего системного воспаления, стимулирующего развитие нейродегенерации, атеросклероза, ишемии, остеоартрита и других патологий. Роли ХС и ГС в центральной нервной системе очевидны в свете концепций четырехкомпонентного синапса и перинейрональных сетей (ПНС). Молекулярные механизмы действия ХС и ГС на нейровоспаление включают: 1) взаимодействие с рецептором CD44, приводящее к ингибированию провоспалительного фактора NF-κB, антиатеросклеротическому и антикоагулянтному эффектам; 2) прямое участие в формировании ПНС, поддерживающих деление и дифференцировку нейронов; 3) ингибирование толл-подобных рецепторов; 4) антиоксидантные и нейропротекторные свойства посредством активации сигнального пути PKC/PI3K/Akt; 5) ингибирование матриксных металлопротеиназ. Эти молекулярные эффекты обуславливают нейропротекторные свойства ХС/ГС при ишемии, нейродегенерации и при болевых синдромах, связанных с нейровоспалением.

Ключевые слова: нейровоспаление; боль; нейродегенерация; ишемия; Хондрогард.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Назаренко АГ. Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):110–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-110-118

Chondroprotectors as modulators of neuroinflammationTorshin I. Yu.¹, Gromova O.A.¹, Nazarenko A.G.²¹Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow; ²N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²10, Priorova St., Moscow 127299, Russia

Modern fundamental and clinical studies show that chondroprotector molecules (chondroitin sulfate – CS; glucosamine sulfate – GS) can be useful in the treatment of neuroinflammation and so-called “inflammaging” – chronic, low-grade systemic inflammation that stimulates the development of neurodegeneration, atherosclerosis, ischemia, osteoarthritis and other pathologies. The role of CS and GS in the central nervous system are evident in the context of the concepts of the tetrapartite synapse and perineuronal nets (PNNs). Molecular mechanisms of action of CS and GS on neuroinflammation include: 1) interaction with the CD44 receptor, leading to inhibition of the pro-inflammatory factor NF-κB, antiatherosclerotic and anticoagulant effects; 2) direct contribution to the formation of the PNNs, which support the division and differentiation of neurons; 3) inhibition of Toll-like receptors; 4) antioxidant and neuroprotective properties through activation of the PKC/PI3K/Akt signaling pathway; 5) inhibition of matrix metalloproteinases. These molecular effects determine the neuroprotective properties of CS/GS in ischemia, neurodegeneration, and pain syndromes associated with neuroinflammation.

Keywords: neuroinflammation; pain; neurodegeneration; ischemia; Chondroguard.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Nazarenko AG. Chondroprotectors as modulators of neuroinflammation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):110–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-110-118

В настоящее время хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) успешно применяются в ревматологии. Однако фармакологические эффекты ХС/ГС отнюдь не ограничены их применением в качестве лекарств для реконструкции хрящевой и соединительной ткани суставов при остеоартрите. Современные данные о коморбидной остеоартриту патологии с отчетливым воспалительным компонентом и постгеномные исследования ХС и ГС указывают на целый горизонт новых применений ХС/ГС в нейроревматологии [1], в терапии и профилактике коморбидных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением и болью, поскольку ХС/ГС способ-

ствуют кардиопротекции, детоксикации, поддержке анти-вирусного/антибактериального иммунитета и нейропротекции [2].

Интеллектуальный анализ данных большого числа публикаций (n = 42 051), посвященных ХС/ГС, показал, что нарушения метаболизма ХС и ГС характерны для различных патологий центральной нервной системы (ЦНС) – ишемических, нейродегенеративных, судорожных и нейропсихических (шизофрения, аффективные расстройства) [3]. Молекулы ХС и ГС необходимы для синтеза гелевой основы внеклеточного матрикса (ВКМ) – сети гликопротеинов, коллагеновых и эластиновых волокон, являющейся ос-

новой соединительной ткани. Диффузный ВКМ распределен по всему мозгу, заполняет перисинаптическое пространство и соединяет нейроны в единое гибкое целое.

Важность ХС/ГС в функции ЦНС подчеркивается в концепции так называемого «четырёхкомпонентного синапса» — функциональной единицы ЦНС, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов (которые, собственно, и осуществляют передачу сигнала), но и «перинеурональные сети» (ПНС), образованные ВКМ и клетками глии (рис. 1). ПНС, структура которых контролируется и поддерживается астроцитами, вносят важный вклад в регуляцию пластичности синапсов и регенерацию аксонов [4], задают направление роста нейрональных конусов, способствуют созреванию синапсов, регулируют дифференцировку нервных стволовых клеток [5]. Эффекты воздействия ХС в составе ПНС на синапсы осуществляются, в частности, посредством взаимодействия с нейрональными рецепторами (RPTP σ , NgR1 и NgR3) [6].

ХС и ГС полезны тем, что являются селективными модуляторами нейровоспаления и так называемого «инфламейджинга» (буквально «воспаление-старение», от англ. *inflammation-aging*) — хронического, вялотекущего системного воспаления, приводящего к развитию хронической боли, депрессии, нейродегенерации, атеросклероза и др. Основными показателями нейровоспаления и инфламейджинга являются повышенные уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6), фактора некроза опухоли α (ФНО α) и др. — в крови и в других тканях. Причины возникновения хронического системного воспаления включают неполноценную (в том числе гиперкалорийную) диету, гиподинамию, хронический стресс и нарушения сна. Нейровоспаление стимулирует, в частности, дегенерацию клеток черной субстанции среднего мозга (что способствует развитию болезни Паркинсона) [7] и нарушения ремиелинизации при рассеянном склерозе [8].

Состояние ВКМ, которое зависит от ХС и ГС, влияет на нейровоспаление, ведь ВКМ регулирует миграцию, дифференцировку, деление и апоптоз клеток [9]. ПНС, сформированные эндогенными ХС и другими молекулами ВКМ, продуцируемыми нейронами и глией, влияют на гомеостаз синапсов. Снижение экспрессии компонентов нейронального ВКМ отрицательно сказывается на синаптической пластичности, миелинизации, регенерации нервной ткани. Хотя те-

рапевтическое использование ферментов, способствующих деградации ХС (хондроитиназа АВС и др.), способствует росту аксонов и синаптической пластичности после травмы или при болезни Альцгеймера; избыточная активность таких ферментов вызывает серьезное нарушение функции ВКМ и стимулирует нейродегенерацию. Таким образом, для снижения нейровоспаления и обеспечения физиологических условий для функционирования нейронов необходимо поддерживать тонкий баланс компонентов ВКМ [10]. Данная задача может быть решена посредством приема экзогенных молекул ХС/ГС, снижающих уровень нейровоспаления посредством специфических молекулярных механизмов.

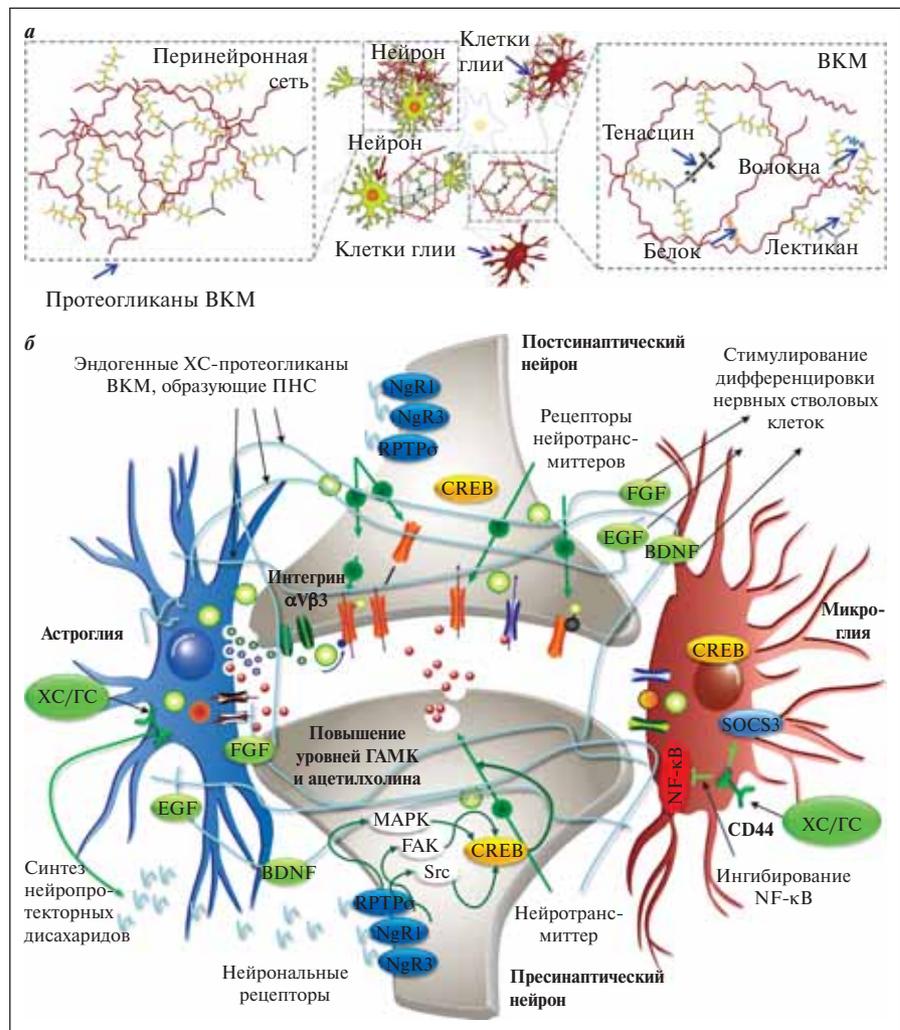


Рис. 1. ВКМ в ЦНС.

a — интерстициальный ВКМ слабо распределен в ЦНС и телах нейронов, тесно связан с ПНС и покрыт ими. Нервные ВКМ в основном состоят из протеогликанов и гиалуроновой кислоты с небольшим количеством волокнистой матрицы; *b* — концепция четырехкомпонентного синапса

Fig. 1. Extracellular matrix (ECM) in the CNS.

a — interstitial ECM is poorly distributed in the CNS and neuron bodies, closely associated with and covered by the PNNs. Neural ECMs are primarily composed of proteoglycans and hyaluronic acid with a small amount of fibrous matrix; *b* — the concept of tetrapartite synapse

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

Молекулярные механизмы нейротекторного действия ХС и ГС

ХС является важным «строительным материалом» хряща, а также оказывает противовоспалительный, анальгетический, антиоксидантный эффекты.

Во-первых, ХС/ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибируют транскрипционный фактор NF-κB, блокируя, таким образом, провоспалительные сигнальные пути с участием белков ADAMTS, MMP, ИЛ1β. ХС также ингибирует провоспалительные рецепторы TLR4, MyD88 и рецептор ФНОα на поверхности лимфоцитов [10]. ХС ингибирует воспаление, вызванное липополисахаридами (ЛПС) в астроцитах крысы, посредством предотвращения активации NF-κB. В концентрации 10 мкМ ХС предотвращал транслокацию белка NF-κB p65 в ядро клетки, снижал экспрессию генов ФНОα, циклооксигеназы-2 и индуцируемой синтазы оксида азота iNOS, тем самым уменьшая нейровоспаление [11] (рис. 2).

Нейровоспаление отягощается атеросклеротическими поражениями сосудов и гиперкоагуляцией. **Передача сигналов через каскад NF-κB в клетках эндотелия и в моноцитах играет ключевую роль в прогрессировании атеросклероза.** Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что ингибирование NF-κB посредством ХС/ГС будет тормозить формирование и рост

атеросклеротических бляшек, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления. **Ингибирование активности сигнального каскада NF-κB также необходимо для устранения эпигенетических нарушений** (абнормальное метилирование ДНК, нарушения динамики свертывания/развертывания хроматина, посттрансляционных модификаций гистонов), ассоциированных с повышенным риском атеросклероза [12].

Антикоагулянтные механизмы ХС осуществляются через ингибирование активации коагуляционного фактора 10, антиагрегантные – посредством активации рецептора CD44, приводящей к инактивации сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов. Ингибирование NF-κB тормозит коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов [13].

Во-вторых, не менее важным молекулярным механизмом действия ХС/ГС на нейровоспаление является прямое участие этих молекул в формировании ПНС. Эндогенный ХС служит своего рода каркасом, который облегчает регенерацию сетей нейронов в мозге. Усиление биосинтеза эндогенного ХС, происходящее как защитная реакция организма на воздействие ЛПС в модели нейровоспаления у мышей, было связано с уменьшением когнитивных поражений мозга. При воспроизведении модели изменения в экспрессии ХС-релевантных генов у мышей, получавших ЛПС, были более очевидны в дорсальном гиппокампе (когнитивный центр), чем в вентральном гиппокампе (эмоцио-

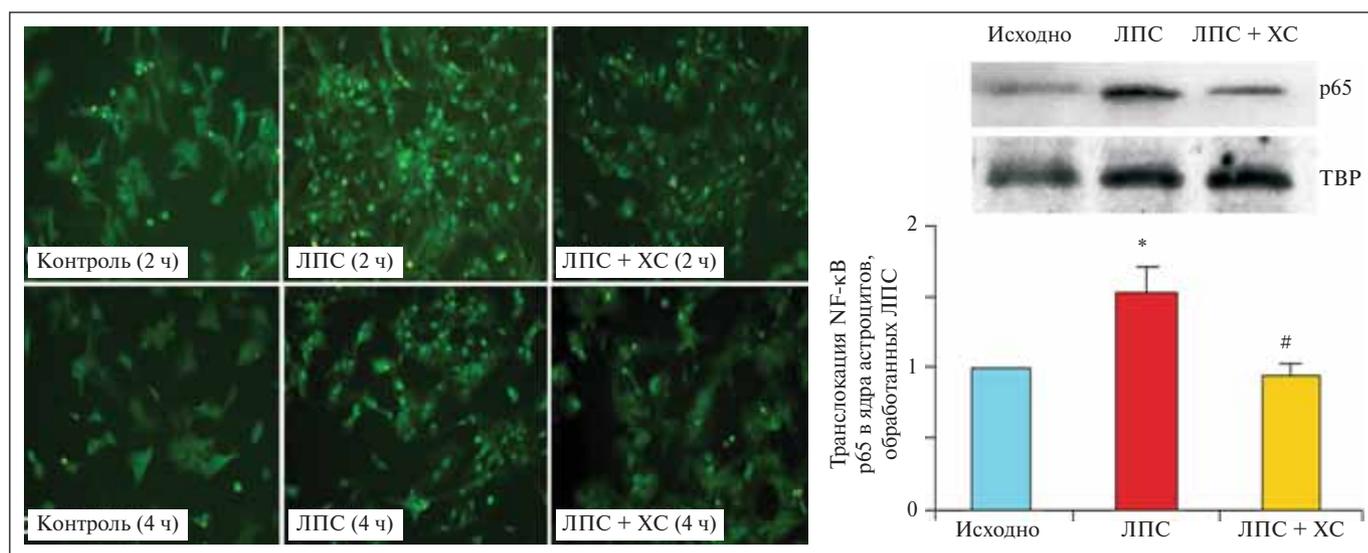


Рис. 2. ХС предотвращает транслокацию NF-κB p65 в ядра астроцитов, обработанных ЛПС (по данным работы [11]).

Слева: иммуноцитохимия p65 в контрольных астроцитах или астроцитах, подвергавшихся воздействию ЛПС (10 мкг/мл) в течение 2 или 4 ч в отсутствие или в присутствии ХС (10 мкМ). Обратите внимание на диффузное распределение NF-κB p65 в цитоплазме контрольных клеток, при воздействии ЛПС белок локализуется преимущественно в ядрах. Совместная инкубация ХС с ЛПС показывает, что NF-κB p65 расположен преимущественно в цитоплазме, особенно в астроцитах, подвергшихся воздействию ЛПС в течение 4 ч. Справа: анализ содержания белка NF-κB p65 в ядерных экстрактах контрольных клеток или астроцитов, подвергнутых в течение 4 ч воздействию только ЛПС или ХС. * – $p=0,05$ по сравнению с базовым; # – $p=0,01$ по сравнению с ЛПС

Fig. 2. CS prevents translocation of NF-κB p65 into the nuclei of astrocytes exposed to lipopolysaccharides (LPS) (according to [11]).

On the left: immunocytochemistry of p65 in the control astrocytes or astrocytes exposed to LPS (10 μg/ml) for 2 or 4 h in the absence or presence of CS (10 μM). Note the diffuse distribution of NF-κB p65 in the cytoplasm of control cells; upon exposure to LPS, the protein is localized predominantly in the nuclei. Co-incubation of CS with LPS shows that NF-κB p65 is located predominantly in the cytoplasm, especially in astrocytes exposed to LPS for 4 h. On the right: analysis of the content of the NF-κB p65 protein in nuclear extracts of control cells or astrocytes exposed for 4 hours to only LPS or CS. * – $p=0.05$ compared to the baseline; # – $p=0.01$ compared to LPS

нальный центр). Повышение синтеза эндогенного ХС снижало нарушения контекстуальной памяти, вызванные нейровоспалением [14].

Эндогенные ХС также необходимы для регулирования дифференцировки нейрональных клеток-предшественников. Так, в эксперименте показано, что недостаточность ХС в нервной пластинке эмбриона приводит к изменениям нормальной последовательности экспрессии нейрональных генов (например, снижению экспрессии гена *Sox2*). ХС способствует поддержанию нервных клеток в состоянии нейрональных клеток-предшественников (НКП) [5].

Интрацеребрально трансплантированные НКП, инкапсулированные в гидрогель на основе экзогенного ХС-А (хондроитин-4-сульфат), могут улучшать регенерацию после инсульта. Использование комбинации ХС + НКП после

воспроизведения модели инсульта влияет на реакцию микроглии/макрофагов, способствуя регенерации, повышению уровней микроглии/макрофагов, экспрессирующих PPAR γ , и уровней противовоспалительных белков – моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP1) и ИЛ10 [15].

Всасываясь внутрь нейронов, олигосахариды ХС оказывают противовоспалительное и анальгетическое действие, а воздействуя на нейрональные рецепторы (LAR, RPTP σ , NgR1 и NgR3) [6], осуществляют нейропротекцию. ХС-протеогликаны, связывающиеся с нейрональным рецептором тирозинфосфатазы (RPTP σ), могут способствовать ослаблению нейровоспаления, росту аксонов и их миелинизации (рис. 3). В частности, ингибирование RPTP σ способствует целостности белого вещества головного мозга и функциональному восстановлению после воспроизведе-

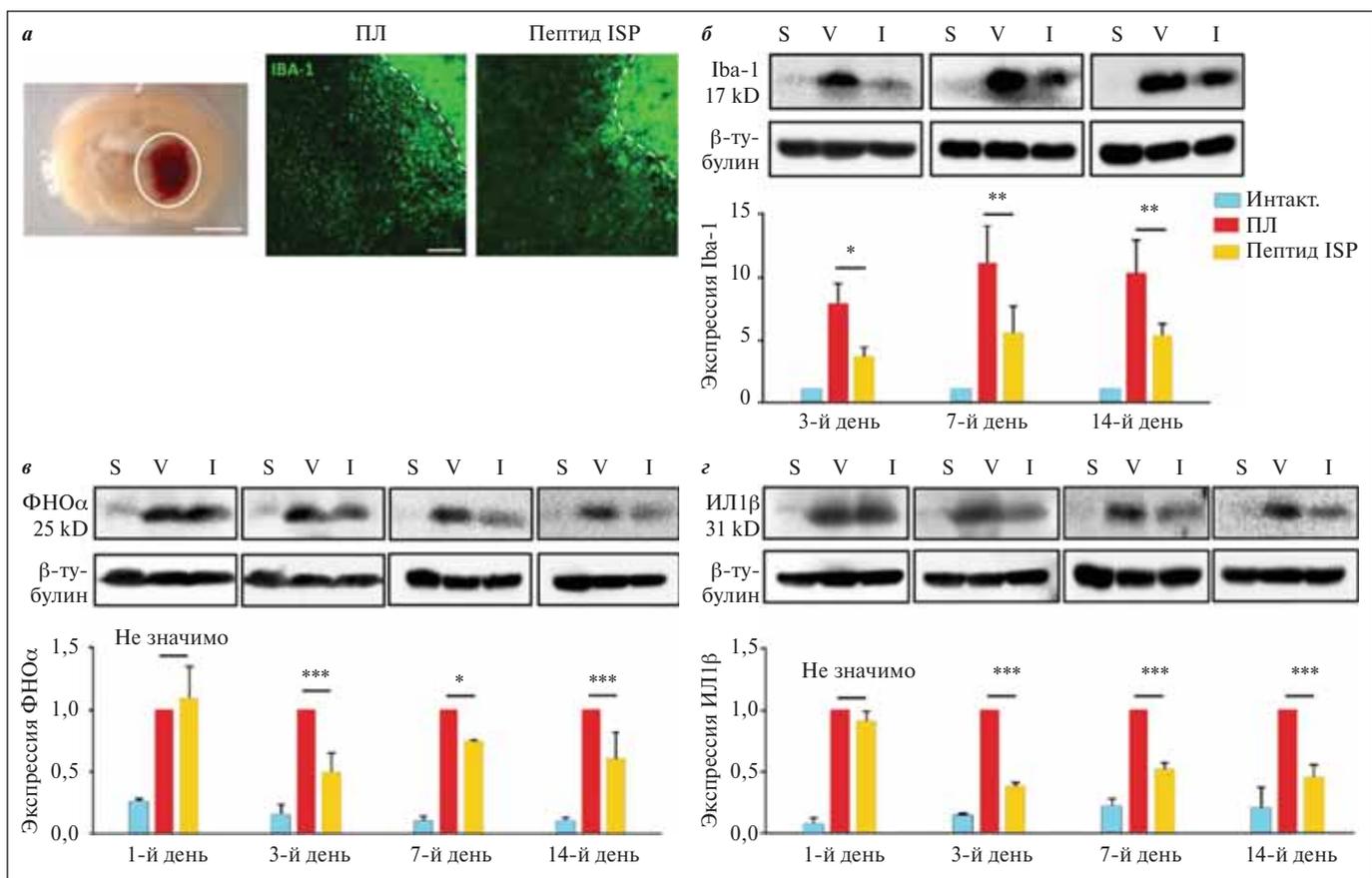


Рис. 3. Ингибирование RPTP σ способствует благоприятным воспалительным реакциям (по данным [16]).

а – слева: белок экстрагировали из ткани, окружающей ВМК, показанную белым кругом. Масштабная линейка – 2,5 мм. Справа: окрашивание белка Iba-1 вокруг гематомы на 14-й день после ВК. Масштабная линейка – 200 мкм; *б* – анализ содержания белка показал, что ингибирование RPTP σ посредством ISP снижало экспрессию белка Iba-1 в по сравнению с плацебо уже на 3-и сутки после ВК; *в, г* – анализ белков показал значительное снижение экспрессии белков ФНО α и ИЛ1 β в группе ISP по сравнению с группой, получавшей носитель, на 1, 3, 7 и 14-й дни после ВК. Данные нормализовали по экспрессии белка β -тубулина. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (тест ANOVA с последующим тестом Тьюки). ПЛ – плацебо (физиологический раствор)

Fig. 3. Inhibition of tyrosine phosphatase receptor σ (RPTP σ) promotes favorable inflammatory responses (according to [16]).

a – on the left: protein was extracted from the tissue surrounding the ECM, shown as a white circle. Scale bar – 2.5 mm. On the right: Iba-1 protein staining around the hematoma on day 14 after intracerebral hemorrhage (IH). Scale bar – 200 μ m; *б* – analysis of protein content showed that inhibition of RPTP σ by ISP reduced the expression of Iba-1b protein compared with placebo as soon as the 3rd day after IH; (*в, г*) Protein analysis showed a significant decrease in the expression of TNF α and IL1 β proteins in the ISP group compared to the group that received the vehicle on days 1, 3, 7, and 14 after IH. Data were normalized by β -tubulin protein expression.

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ (ANOVA test followed by Tukey's test)

ния модели геморрагического инсульта у мышей C57BL/6. Ингибирование RPTP σ внутриклеточным σ -пептидом ISP (который, подобно ХС, специфически взаимодействует с RPTP σ), улучшало целостность белого вещества (рис. 4) и сенсомоторное восстановление посредством иммуномодуляции (включая электрофизиологически оцениваемые сенсомоторные функции) в модели внутримозгового кровоизлияния (ВК). Ингибирование RPTP σ способствует миелинизации путем модулирования сигнального пути Erk/CREB [16].

ХС способствует формированию эндогенных «ниш» в ПНС, *повышающих выживаемость нейронов* после травматических повреждений мозга. В эксперименте при инкапсуляции НКП субвентрикулярной зоны мозга крысы в культуре с добавлением ХС жизнеспособность клеток составила $88 \pm 6\%$, тогда как в контроле – всего лишь 6% [17]. Действительно, ХС-протеогликан специфически взаимодействует с факторами роста (BDNF, плейотрофин, EGF, FGF и др.) и молекулами, направляющими рост нейронов [18]. ХС-протеогликан версикан V1 индуцирует дифференцировку нейронов и способствует росту нейритов на линии клеток PC12 в культуре посредством активации сигнальных ферментов-киназ (MAPK и Src) [19]. ХС-протеогликан также тормозит дифференцировку НКП в астроциты, что необходимо для восстановления поврежденных нейронов [20].

В эксперименте показано, что интрапаренхимальное введение ХС способствует поддержанию выживаемости стволовых нейрональных клеток и нейропротекции после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Крысам вводили взвесь клеток НКП и смеси ХС (86% ХС-4, 5% ХС-6, 6% ХС-4,6) непосредственно в очаг ЧМТ. Окрашивание по Нисслю че-

рез 4 нед после воспроизведения ЧМТ продемонстрировало значительно улучшенную нейропротекцию у животных, получавших ХС, по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [21].

В-третьих, важным механизмом действия ХС/ГС на нейровоспаление является ингибирование толл-подобных рецепторов (ТЛР, от англ. toll-like receptors). ТЛР распознают бактериальные ЛПС и другие антигены бактерий, вирусов и грибков, активируя соответствующие ответы врожденного клеточного иммунитета. ТЛР, как правило, локализуются на клеточной мембране; они обостряют воспалительные реакции инфекционного и неинфекционного генеза и переводят воспаление в хроническую форму.

Компьютерный анализ текстов 52 312 публикаций, посвященных ТЛР, позволил систематически описать механизмы, посредством которых ХС/ГС могут способствовать снижению активности ТЛР. В частности, механизмы действия ТЛР включают усиление синтеза/секреции NF- κ B-зависимых цитокинов (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, α - и γ -интерферонов), изменение активности хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2 и др.), повышение синтеза провоспалительных простагландинов, усиление дегрануляции эозинофилов. Обострение воспаления (вне зависимости от того, носит оно инфекционный или неинфекционный характер) ассоциировано с повышением риска формирования и более тяжелого течения хронических коморбидных патологий: нарушения функции почек, печени, ишемических и инфекционных поражений головного мозга и поражения хрящевой ткани. Результаты хемореактивного анализа позволяют утверждать, что дисахариды ХС именно ингибируют, а не активируют ТЛР типов 2/4/7/8/9 [22].

Низкомолекулярный экзогенный ХС ослабляет патологические изменения в модели болезни Альцгеймера у мы-

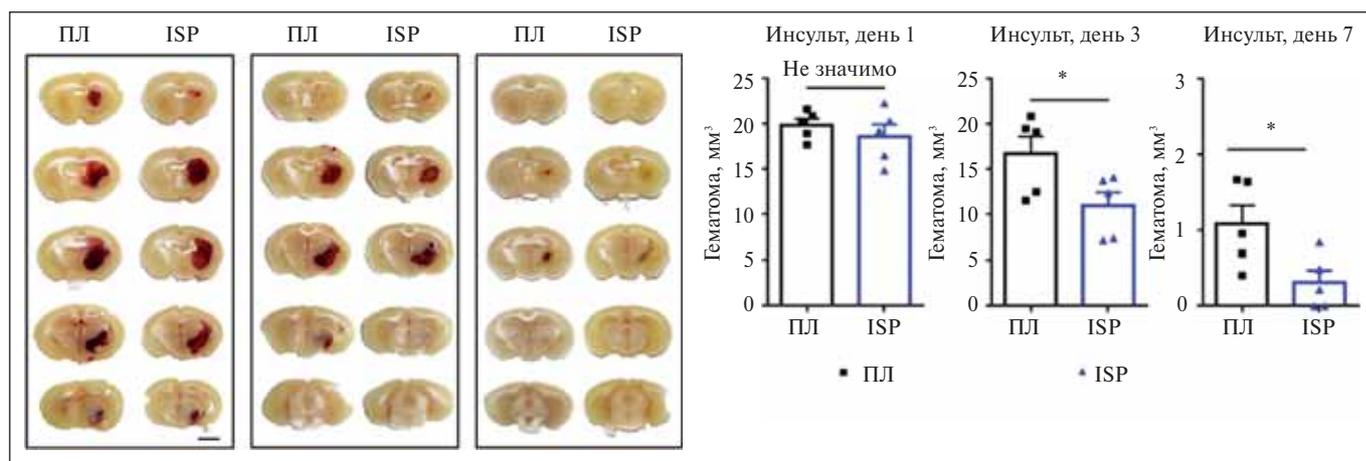


Рис. 4. Ингибирование RPTP σ посредством ISP улучшает состояние белого вещества головного и шейного спинного мозга в долгосрочной перспективе после ВК (по данным [16]). Слева: репрезентативные сериальные коронарные срезы головного мозга, показывающие объем гематомы красного оттенка, у мышей, получавших ISP, были значительно меньше, чем у мышей, получавших плацебо. Масштабная линейка – 2,5 мм. Справа: количественная оценка объемов гематомы была основана на фотографиях последовательных срезов головного мозга, сделанных на 1, 3 и 7-й день после ВК.

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; ns – различия не значимы. ПЛ – плацебо (физиологический раствор)

Fig. 4. Inhibition of RPTP σ by ISP improves the state of the white matter of the brain and cervical spinal cord in the long term after IH (according to [16]). On the left: representative serial coronal sections of the brain in mice, who received ISP, showing the significantly less volume of red-tinted hematoma than in mice treated with placebo. Scale bar – 2.5 mm. On the right: quantification of hematoma volumes was based on photographs of consecutive brain sections taken on days 1, 3, and 7 after IH.

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; ns – differences are not significant

шей (трансгенная линия 5XFAD). После 4-месячного приема ХС *per os* (через желудочный зонд) уровни белка – предшественника амилоида APP и пресенилина-1 в головном мозге значительно снизились. Подавление нейровоспаления сопровождалось снижением экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и TLR2 в нейронах, снижением продукции активных форм кислорода и уровня фосфорилированного тау-белка в головном мозге на фоне ингибирования секреции провоспалительных ИЛ1 β , ФНО α и ИЛ6 [23].

Нейровоспаление, осуществляемое при воздействии ЛПС на TLR, стимулирует демиелинизацию и другие повреждения нейронов. В частности, хроническое потребление этанола запускает выработку медиаторов воспаления (через активацию TLR4). Интоксикация этанолом подавляет белки, участвующие в миелинизации (протеолипидный белок PLP, основной белок миелина MBP, миелин-олигодендроцитный гликопротеин, 2,3-циклический нуклеотид-3-фосфодиэстераза, миелин-ассоциированный гликопротеин и др.), что приводит к негативным изменениям морфологии миелина и к гибели олигодендроцитов (о чем свидетельствует увеличение количества каспазы-3-положительных олигодендроцитов). Делеция гена *TLR4* отменяет большинство изменений миелина [24]. Таким образом, ингибирование TLR посредством ХС/ГС позволяет предполагать благоприятное воздействие при воспалительной полиневропатии и нейродегенерации.

В-четвертых, экзогенный ХС проявляет антиоксидантные и нейропротекторные свойства за счет активации сигнального пути РКС/PI3K/Акт, что приводит к повышению уровней антиоксидантного фермента гемоксигеназы-1. Кроме того, ХС защищает нейроны от эксайтотоксичности за счет подавления активации каспазы-3. Для получения нейропротекторных, противовоспалительных и противопоптотических эффектов на клетках в культуре ХС следует добавлять по крайней мере за 24 ч до создания оксидативного стресса (добавление H₂O₂ и т. п.). Нейропротекторными свойствами обладают и олигосахариды N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, получаемые при деградации ХС [11].

В-пятых, олигосахариды, образующиеся из экзогенного ХС, ингибируют матриксные металлопротеиназы (ММП) – ММП1, ММП3 (избыточная активность которых деградирует соединительнотканную основу), ММП16 (деградирует коллаген III), ММП24 (медиатор воспалительной гипералгезии) и др. Заметим, что снижение активности ММП1 и ММП3 было установлено в ходе фармакопротеомных исследований стандартизированной фармацевтической субстанции ХС [25].

В геноме человека присутствует не менее 25 генов ММП, которые фрагментируют большинство компонентов внеклеточной матрицы: интерстициальные коллагены, коллагены базальной мембраны, ХС и другие протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин и т. п. [26]. Избыточная активность ММП ассоциирована с рядом заболеваний, протекающих на фоне хронического воспаления (артрит, атеросклероз, опухолевые заболевания и др.) [27]. Практически все ММП характеризуются весьма сходной полноатомной структурой индивидуальных молекул белка; каждая молекула фермента включает четыре обязательных иона Ca²⁺ и два иона Zn²⁺. При обработке клеток ХС было ус-

тановлено выраженное повышение уровней тромбоспондина-1 (TSP1) и дозозависимое снижение уровней ММП в условиях окислительного стресса [28].

Таким образом, ХС-протеогликаны в составе ПНС играют существенную роль в поддержании связности нервной ткани и функционирования нейронов. Воздействие экзогенных ХС/ГС поддерживает структуру ПНС и способствует снижению нейровоспаления посредством различных молекулярных механизмов.

Нейропротекторные свойства ХС/ГС при ишемии

Экзогенное введение фармацевтических форм ХС снижает гибель нейронов в срезах гиппокампа крыс в культуре в условиях дефицита кислорода и глюкозы на фоне ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы MAPK-p38 и фактора NF- κ B [29]. Эксперименты на нейронах линии SH-SY5Y показали, что ХС проявляет антиоксидантное и нейропротекторное действие через индукцию гемоксигеназы-1 и подавление активации каспазы-3. Дисахариды, полученные в результате метаболизации экзогенного ХС, защищают нейроны, уменьшая секрецию ФНО α и блокируя NF- κ B [30].

ГС является одним из ингибиторов O-глюкозамин-N-ацетилтрансферазы [28], которая осуществляет O-гликозилирование нейрональной синтетазы азота, способствующее апоптозу нейронов при эксайтотоксическом воздействии глутамата. Ингибирование O-гликозилирования синтетазы азота защищает нейроны от избыточного апоптоза [31]. Прием производных ГС гипертензивными крысами с моделью ишемического инсульта (обратимая окклюзия средней мозговой артерии) приводил к значительному снижению воспаления, объема инфаркта и пенумбры на фоне улучшения неврологических симптомов [32]. Внутривентрикулярное введение ГС значимо уменьшало объем инфаркта и способствовало преодолению неврологического дефицита [33].

Нейропротекторный и нейротрофический эффекты ГС были показаны на модели окклюзии сонной артерии у мышей. Глюкозамин улучшал поведенческую дисфункцию, восстанавливал индуцированное ишемией повреждение полосатого тела и подавлял индуцированную ишемией активацию провоспалительных генов в ткани полосатого тела. Анализ клеток *in vitro* с участием нейрональных стволовых клеток / НКП из субвентрикулярной зоны показал, что глюкозамин увеличивает количество крупных нейросфер (скоплений нейронов) наряду с повышением уровня мРНК маркеров деления нейронов (Nestin, NeuroD1 и Sox2). Срезы головного мозга, содержащие полосатую область с субвентрикулярной зоной, показали повышенное количество BrdU-позитивных клеток и DCX-позитивных клеток у мышей с ишемией, получавших глюкозамин, что является маркером вновь дифференцирующихся и незрелых нейронов [34].

Участие ХС/ГС в торможении нейродегенеративных процессов

Восстановление физиологической микросреды нейронов возможно посредством использования фармацевтических форм ХС. *In vitro* защитные эффекты перорального приема низкомолекулярных форм ХС на очаги мозга, поврежденные бета-амилоидом, проявляются в снижении

уровней активных форм кислорода, деполяризации митохондриальной мембраны, экспрессии белка каспазы-3 и, как следствие, уменьшения апоптоза нейронов. *In vivo* применение фармацевтических форм ХС у мышей с амилоидным повреждением мозга повышало уровни холинацетилтрансферазы, супероксиддисмутазы-1, глутатионпероксидазы, уменьшал уровни малонового диальдегида и ацетилхолинэстеразы [35], что способствовало повышению выживаемости нейронов и уменьшению когнитивного дефицита.

Физические нагрузки способствуют повышению в крови уровней глюкозамина, который оказывает противовоспалительное действие по описанным выше механизмам. Произвольный бег в колесе улучшает когнитивные функции у молодых мышей с моделью болезни Альцгеймера (трансгенная линия APP/PS1). Мышей линии APP/PS1, молодых (9 нед) и среднего возраста (24 нед), случайным образом распределили на контроль и группу с физической нагрузкой (неограниченный доступ к беговому колесу в течение 16 нед). Добровольные упражнения улучшали когнитивные функции у молодых мышей на фоне снижения нейровоспаления, уменьшения фосфорилирования тау-белка за счет ингибирования активности киназы GSK3 β и повышения уровней белков синаптической пластичности. Кроме того, физические упражнения также повышают уровень глюкозамина в крови и улучшают профили микробиоты кишечника (например, повышенный уровень *Oscillibacter*, *Allobaculum* и сниженный уровень *Alistipes*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *Bacteroides* и *Faecalibacterium*). Повышение уровней глюкозамина и других метаболитов, наряду с улучшением состояния кишечного микробиома, также важно для предотвращения снижения когнитивных функций при нейродегенерации [36].

ХС/ГС и торможение болевых синдромов

Пероральный прием ХС (300 мг/кг в сутки, курс — 20 дней) приводил к преодолению тактильной аллодинии, вызванной частичной перевязкой седалищного нерва у мышей. При этом ХС способствовал снижению фосфорилирования p38 митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и ингибировал киназу c-Fos в ипсилатеральных нейронах дорсального рога спинного мозга, на которые поступал сигнал от ноцицептивных нервов [37]. Пероральный прием ХС (600 мг/кг в сутки, курс — 10 дней) ослабляет постоянную тактильную аллодинию, индуцированную формалином, что также сопровождалось ингибированием МАРК-p38 и c-Fos [38]. В клиническом исследовании препарата на основе ХС подтверждено влияние на нейровоспаление у пациентов с хронической болью в нижней части спины (n=41), включая снижение баллов визуальной аналоговой шкалы, опросника DN4 для определения степени нейропатического компонента боли, опросника Роланда—Морриса, индекса ак-

тивности боли в поясничном отделе (Sciatica Bothersomeness Index — SBI) и уровней ФНО α в плазме крови [39].

Важно отметить, что рассмотренные выше эффекты экзогенных ХС и ГС против нейровоспаления возможны только в случае применения высокоочищенных и стандартизированных форм ХС/ГС. Дело в том, что примеси токсичных металлов (свинца, ртути, кадмия и др.) и белковых аллергенов, присутствующие в низкокачественных субстанциях ХС/ГС, будут провоцировать воспаление и аллергические реакции. Примером субстанций ГС и ХС надлежащего качества являются микрокристаллические субстанции, концентрированные до 99% действующего вещества (производитель «Биоиберика», Испания): ГС в составе препарата Сустагард Артро и ХС в составе Хондрогарда («Сотекс», Россия).

Возрастает интерес к фармацевтическим композициям, содержащим ХС, ГС и неденатурированный коллаген II типа (НК-II), который воздействует на аутоиммунный компонент заболеваний хряща, дискоидиновые рецепторы коллагена и способствует снижению активности провоспалительных цитокинов, дополняя тем самым описанные выше действия ХС и ГС. Хондрогард ТРИО (порошок для приготовления раствора для приема внутрь) — пример такой усиленной комбинации (1200 мг ХС + 1500 мг ГС + 40 мг НК-II), специально разработанной для оптимизации восстановительных процессов в хрящевой ткани суставов и позвоночника.

Заключение

Нейровоспаление — патофизиологическая основа для старта различных неврологических заболеваний центральной и периферической нервной системы. Молекулы ХС и ГС способствуют подавлению хронического, вялотекущего нейровоспаления посредством пяти молекулярных механизмов: 1) взаимодействие с рецептором CD44, приводящее к ингибированию NF- κ B; 2) формирование ПНС, поддерживающих деление и дифференцировку нейронов, направленные свойства через активацию пути РКС/PI3K/Акт; 3) ингибирование ТЛР; 4) антиоксидантные свойства через активацию пути РКС/PI3K/Акт; 5) ингибирование ММП. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что экзогенно вводимые стандартизированные фармацевтические формы ХС и ГС могут тормозить нейровоспаление и осуществлять нейропротекцию при ишемии мозга, ЧМТ, нейродегенеративных заболеваниях (полиневропатии, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и другие нарушения миелинизации).

Благодарность. Расчеты выполнены по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сарвилина ИВ, Лиля АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ. Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции. *Современная ревматология*. 2022;16(2):92-8. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-92-98

[Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu. Analysis of the mechanisms of development of neuro-rheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):92-8. doi: 10.14412/1996-7012-

2022-2-92-98 (In Russ.)].

2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*.

- 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
[Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136 (In Russ.)].
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 (In Russ.)].
4. Chelini G, Pantazopoulos H, Durning P, Berretta S. The tetrapartite synapse: a key concept in the pathophysiology of schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2018 Apr;50:60-9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.02.003. Epub 2018 Mar 2.
5. Canning DR, Brelsford NR, Lovett NW. Chondroitin sulfate effects on neural stem cell differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016 Jan;52(1):35-44. doi: 10.1007/s11626-015-9941-8
6. Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: Key modulators in the developing and pathologic central nervous system. *Exp Neurol*. 2015 Jul;269:169-87. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.04.006
7. Белова ОВ, Арефьева ТИ, Москвина СН. Иммуновоспалительные аспекты болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 [Belova OV, Aref'eva TI, Moskvina SN. Immunological aspects of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 (In Russ.)].
8. Ghorbani S, Yong VW. The extracellular matrix as modifier of neuroinflammation and remyelination in multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Aug 17;144(7):1958-73. doi: 10.1093/brain/awab059
9. Jang DG, Sim HJ, Song EK, et al. Extracellular matrixes and neuroinflammation. *BMB Rep*. 2020 Nov;53(10):491-9. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.10.156
10. Bosiacki M, Gassowska-Dobrowolska M, Kojder K, et al. Perineuronal Nets and Their Role in Synaptic Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 22;20(17):4108. doi: 10.3390/ijms20174108
11. Canas N, Gorina R, Planas AM, et al. Chondroitin sulfate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rat astrocytes by preventing nuclear factor kappa B activation. *Neuroscience*. 2010 May 19;167(3):872-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.069
12. Лила АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043 [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043 (In Russ.)].
13. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2020;(7):44-8. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2020;(7):44-8 (In Russ.)].
14. Yamada J, Maeda S, Soya M, et al. Alleviation of cognitive deficits via upregulation of chondroitin sulfate biosynthesis by lignan sesamin in a mouse model of neuroinflammation. *J Nutr Biochem*. 2022 Oct;108:109093. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109093
15. McCrary MR, Jiang MQ, Jesson K, et al. Glycosaminoglycan scaffolding and neural progenitor cell transplantation promotes regenerative immunomodulation in the mouse ischemic brain. *Exp Neurol*. 2022 Nov;357:114177. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114177. Epub 2022 Jul 20.
16. Yao M, Fang J, Li J, et al. Modulation of the proteoglycan receptor PTP σ promotes white matter integrity and functional recovery after intracerebral hemorrhage stroke in mice. *J Neuroinflammation*. 2022 Aug 18;19(1):207. doi: 10.1186/s12974-022-02561-4
17. Karumbaiah L, Enam SF, Brown AC, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Hydrogels Create Endogenous Niches for Neural Stem Cells. *Bioconjug Chem*. 2015 Dec 16;26(12):2336-49. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00397
18. Rauvala H, Paveliev M, Kuja-Panula J, Kuleskaya N. Inhibition and enhancement of neural regeneration by chondroitin sulfate proteoglycans. *Neural Regen Res*. 2017 May;12(5):687-91. doi: 10.4103/1673-5374.206630
19. Wu Y, Sheng W, Chen L, et al. Versican V1 isoform induces neuronal differentiation and promotes neurite outgrowth. *Mol Biol Cell*. 2004 May;15(5):2093-104. doi: 10.1091/mbc.e03-09-0667
20. Liu C, Fan L, Xing J, et al. Inhibition of astrocytic differentiation of transplanted neural stem cells by chondroitin sulfate methacrylate hydrogels for the repair of injured spinal cord. *Biomater Sci*. 2019 Apr 23;7(5):1995-2008. doi: 10.1039/c8bm01363b
21. Betancur MI, Mason HD, Alvarado-Vélez M, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Matrices Promote Neural Stem Cell Maintenance and Neuroprotection Post-Traumatic Brain Injury. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Mar 13;3(3):420-30. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00805
22. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 (In Russ.)].
23. Zhao N, Wu L, Zhang X, et al. Low molecular weight chondroitin sulfate ameliorates pathological changes in 5XFAD mice by improving various functions in the brain. *Neuropharmacology*. 2021 Nov 1;199:108796. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108796
24. Alfonso-Loeches S, Pascual M, Gomez-Pinedo U, et al. Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse. *Glia*. 2012 May;60(6):948-64. doi: 10.1002/glia.22327
25. Calamia V, Lourido L, Fernandez-Puente P, et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 2;14(5):R202. doi: 10.1186/ar4040
26. Cauwe B, van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2007 May-Jun;42(3):113-85. doi: 10.1080/10409230701340019
27. Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. *Biochem Cell Biol*. 1996;74(6):759-75. doi: 10.1139/o96-083
28. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 (In Russ.)].
29. Martin-de-Saavedra MD, del Barrio L, Canas N, et al. Chondroitin sulfate reduces cell death of rat hippocampal slices subjected to oxygen and glucose deprivation by inhibiting

- p38, NFκB and iNOS. *Neurochem Int.* 2011 May;58(6):676-83. doi: 10.1016/j.neuint.2011.02.006
30. Egea J, Garcia AG, Verges J, et al. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun;18 Suppl 1:S24-7. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.016
31. Chen R, Gong P, Tao T, et al. O-GlcNAc Glycosylation of nNOS Promotes Neuronal Apoptosis Following Glutamate Excitotoxicity. *Cell Mol Neurobiol.* 2017 Nov;37(8):1465-75. doi: 10.1007/s10571-017-0477-1
32. Fluri F, Grunstein D, Cam E, et al. Fullerenols and glucosamine fullerenes reduce infarct volume and cerebral inflammation after ischemic stroke in normotensive and hypertensive rats. *Exp Neurol.* 2015 Mar;265:142-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.01.005
33. Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, et al. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia.* 2010 Nov 15;58(15):1881-92. doi: 10.1002/glia.21058
34. Jhelum P, Radhakrishnan M, Paul ARS, et al. Neuroprotective and Proneurogenic Effects of Glucosamine in an Internal Carotid Artery Occlusion Model of Ischemia. *Neuromolecular Med.* 2022 Sep;24(3):268-73. doi: 10.1007/s12017-021-08697-5
35. Zhang Q, Li J, Liu C, et al. Protective effects of low molecular weight chondroitin sulfate on amyloid beta (Aβ)-induced damage *in vitro* and *in vivo*. *Neuroscience.* 2015 Oct 1;305:169-82. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.002
36. Wang G, Zhou HH, Luo L, et al. Voluntary wheel running is capable of improving cognitive function only in the young but not the middle-aged male APPSwe/PS1De9 mice. *Neurochem Int.* 2021 May;145:105010. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105010
37. Nemoto W, Yamada K, Nakagawasai O, et al. Effect of repeated oral administration of chondroitin sulfate on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in mice. *J Pharmacol Sci.* 2018 Aug;137(4):403-6. doi: 10.1016/j.jphs.2018.03.003. Epub 2018 Mar 23.
38. Nemoto W, Yamada K, Ogata Y, et al. Chondroitin sulfate attenuates formalin-induced persistent tactile allodynia. *J Pharmacol Sci.* 2016 Aug;131(4):275-8. doi: 10.1016/j.jphs.2016.07.009
39. Самарцев ИН, Живолупов СА, Баранцевич ЕР, Данилов АБ. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(2):24-30. doi: 10.17116/jnevro202112102124 [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Barantsevich ER, Danilov AB. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(2):24-30. doi: 10.17116/jnevro202112102124 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.12.2022/27.01.2023/30.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Назаренко А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1314-2887>

Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии»

Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Приводятся комментарии к статье, посвященной вопросу ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), опубликованной в №6 журнала «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» за 2022 г. Основные комментарии касаются вопросов ведения пациентов с ЗСОНМ, не имеющих антител к аквапорину-4, и методов выявления этих антител.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; антитела к аквапорину-4; ведение пациентов.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН. Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):119–122.

DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122

Comments on the article “Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy”

Boyko A.N.^{1,2}

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

Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Comments were provided on the article on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD), published in the journal “Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics” No. 6 for 2022. The main comments relate to the management of patients with NMOSD who do not have antibodies to aquaporin-4 (AQP4-Ab), and methods for detecting these antibodies.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum diseases; antibodies to aquaporin-4; management of patients.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN. Comments on the article “Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy”. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):119–122. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122

Публикация В.С. Краснова и соавт. [1] является важным этапом в разработке Клинических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), чаще называемых «оптиконевромиелит» (ОНМ). Ранее известное как болезнь Девика [2, 3], это заболевание долгое время считалось тяжелым «азиатским» вариантом рассеянного склероза (РС) с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [4]. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных с здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) ОНМ кодируется как G36 (в МКБ-11 – 8A43). В 2007 г., после того как были описаны различные формы клинической картины заболевания, помимо оптических невритов и миелитов, был введен термин «ЗСОНМ» [5],

а в 2015 г. опубликованы новые критерии диагностики [6]. В настоящее время отмечается увеличение количества случаев ЗСОНМ во всем мире [7, 8], в том числе на территории Российской Федерации и соседних стран [9, 10], что может быть связано с совершенствованием методов диагностики [6], хотя нельзя исключить и истинное увеличение заболеваемости в связи с общим увеличением числа случаев аутоиммунной патологии [11]. Подготовка клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЗСОНМ имеет большое значение для практической неврологии на современном этапе.

Открытие в 2004 г. патогенного IgG-антитела (АТ), нацеленного на аквапорин-4 (АКВ4, или АQP4; мембранный белок водных каналов), как маркера специфического

аутоиммунного процесса при ОНМ стало важной вехой в дифференциации ОНМ от РС [12]. АКВ4 в центральной нервной системе (ЦНС) в высокой степени сконцентрирован на концевых ножках астроцитов, имеющих большое значение в формировании гематоэнцефалического барьера, поддержании метаболизма нейронов и олигодендроцитов, врожденном иммунитете и т. д. [13, 14]. Критерии диагностики ЗСОНМ 2015 г. [6] используются и в настоящее время [15]. Основные клинические проявления ЗСОНМ включают оптические невриты (часто тяжелые двусторонние), острый миелит (захватывающий более трех сегментов спинного мозга, в том числе тяжелые варианты поперечного миелита и длинного продольного миелита), синдром *area postrema* (синдромы постремной области, включающие икоту, тошноту и рвоту), острый синдром поражения ствола головного мозга, симптоматическую нарколепсию, острый диэнцефальный клинический синдром и, реже, острый рассеянный энцефаломиелит [6; 16; 17, т. 1, с. 527-33]. По критериям 2015 г. допускается наличие серонегативных по АКВ4-АТ пациентов с ЗСОНМ. Часть из них представляют подгруппу АКВ4-АТ-негативных пациентов с фенотипом ЗСОНМ и АТ к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) [18]. МОГ экспрессируется на поверхности олигодендроцитов и миелиновых оболочках, повреждающее действие МОГ-АТ не связано с поражением астроцитов [18]. Высказываются аргументы в пользу того, что обусловленная МОГ-АТ патология ЦНС является отдельным заболеванием, иммунопатогенетически отличным как от РС, так и от ЗСОНМ [19, 20]. Не исключается возможность патологического влияния АТ к другим белкам ЦНС, приводящего к развитию клинической картины ЗСОНМ [21]. Для пациентов с наличием АКВ4-АТ (серопозитивных) обнаружения по крайней мере одного основного клинического проявления достаточно для диагностики ЗСОНМ, в то время как серонегативным пациентам требуется два клинических проявления, включая оптический неврит, миелит или синдром *area postrema* [6]. Лечение ЗСОНМ разделяют на лечение обострений, с развитием которых связана инвалидизация, патогенетическое лечение, направленное на предупреждение повторных обострений, и индивидуально подобранное симптоматическое лечение и реабилитацию [17, т. 2, с. 485-502; 22].

Большое внимание к своевременной диагностике ЗСОНМ связано с принципиальными различиями патогенеза и методов патогенетического лечения ЗСОНМ и РС. При ранней диагностике ЗСОНМ возможно раннее назначение специфического лечения, отличающегося от лечения РС и существенно улучшающего прогноз при ЗСОНМ [23]. Это очень важно с практической точки зрения, так как использование многих препаратов патогенетического лечения РС может вызвать катастрофическое ухудшение состояния пациентов с ЗСОНМ [17, т. 2, с. 485-502; 22-27]. При анализе первых данных, относящихся к российской популяции, у 28% пациентов с ЗСОНМ был первоначально диагностирован РС, лечение которого привело к ухудшению состояния пациентов во всех случаях [28].

Несмотря на большое значение опубликованного консенсусного мнения, представленный в статье материал нуждается в ряде комментариев с точки зрения подготовки и обсуждения клинических рекомендаций по ЗСОНМ. Это касается в первую очередь методов выявления АКВ4-АТ.

Авторы статьи аргументированно сконцентрировали свое внимание только на случаях ЗСОНМ, при которых выявляются АКВ4-АТ (серопозитивных), хотя это и не нашло отражения в названии статьи. В инструкции для препаратов специфического лечения ЗСОНМ (экулизумаба и сатрализумаба) включены показания именно для серопозитивных случаев [29-31]. В исследования сатрализумаба включались и серонегативные пациенты, но клинические результаты были существенно лучше у серопозитивных больных [30, 31]. В то же время, как уже отмечалось, по существующим на данный момент диагностическим критериям возможна постановка диагноза ЗСОНМ без выявления этих АТ [6]. В таких случаях не исключается патогенетическое значение других АТ (например, МОГ-АТ, АТ к другим белкам ЦНС), а также наличие полностью серонегативных на момент обследования случаев.

Доступность тестирования образцов крови на АКВ4-АТ и МОГ-АТ пока ограничена в большинстве неврологических клиник России, что является большой проблемой, которую необходимо преодолевать. Частота и достоверность выявления АКВ4-АТ во многом определяются методом, с помощью которого выявляются эти АТ. В настоящее время в нашей стране определение АКВ4-АТ в подавляющем большинстве случаев если и осуществляется, то только иммуноферментным анализом (ИФА или ELISA, с использованием соответствующих наборов), проводится в коммерческих лабораториях и не входит в номенклатуру медицинских услуг и государственных гарантий. Убедительно показано, что наиболее информативен метод выявления АКВ4-АТ на трансгенной культуре клеток (*cell-based assay*) [16, 28, 32]. Чувствительность этого метода составляет от 55,6 до 96,7%, специфичность – от 96,6 до 99,8%, его предлагается выполнять при наличии любого характерного для ЗСОНМ клинического признака [32-36]. Исследование проводится с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции на трансгенной культуре клеток (производства Euroimmune, Германия, и др.). Используемый коммерческими лабораториями в России метод ИФА имеет более низкую чувствительность и является потенциальной причиной ложноотрицательных результатов [32]. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование ЗСОНМ в Российской Федерации показало, что при постановке диагноза ЗСОНМ определение титра АКВ4-АТ вообще не проводилось в 65% случаев [9]. На результаты ИФА большое влияние могут оказывать время забора крови, предшествующее лечение, характеристики используемых наборов для тестирования и другие причины. В 28% случаев, когда российские неврологи ставили диагноз ЗСОНМ по клиническим критериям, результаты исследования на АКВ4-АТ были негативными [9].

Оказание специализированной помощи при демиелинизирующих заболеваниях в Российской Федерации имеет ряд особенностей [37], которые необходимо учитывать при подготовке клинических рекомендаций. Учитывая основную цель клинических рекомендаций – создание единой методологии для диагностики и лечения заболеваний человека, которая может быть использована во всех регионах нашей страны, – включение в них АКВ4-АТ-негативных случаев ЗСОНМ представляется очень важным. Пока нет однозначных рекомендаций, когда надо проводить исследования крови на АКВ4-АТ. Клиническая практика показывает,

что часто неврологи начинают планировать это исследование после проведения пульсового курса глюкокортикоидов или плазмафереза для ургентного лечения обострения, после чего исследование уровня АТ малоинформативно. В этих случаях высока вероятность ложноотрицательных результатов, постановки диагноза РС и начала лечения, которое не

улучшает, а потенциально ухудшает прогноз при ЗСОНМ [17, т. 2, с. 485–502; 22–27].

Эти комментарии не снижают значение представленного в статье консенсусного мнения, но должны учитываться при подготовке клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЗСОНМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдосенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139–48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):139–48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
2. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107–14. doi: 10.1212/WNL.53.5.1107
3. Журавлёв МН, Сиверцева СА, Молокова МЮ и др. Оптикомиелит или болезнь Девика — патогенез, клиника, диагностика и опыт лечения с использованием бетаферона и митоксантрона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(Спец. выпуск «Рассеянный склероз» 4):106–12. [Zhuravlev MN, Sivertseva SA, Molokova MYu, et al. Opticomyelitis or Devik's disease — pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment experience using betaferon and mitoxantrone. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;107(S1.4):106–12 (In Russ.)].
4. Kira J. Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1142:58–71. doi: 10.1196/annals.1444.002
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805–15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8
6. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
7. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020 Jun 26;11:501. doi: 10.3389/fneur.2020.00501
8. Шерман МА, Бойко АН. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7-2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 [Sherman MA, Boyko AN. Epidemiology of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7-2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 (In Russ.)].
9. Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):130–41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis (opticoneuromyelitis, Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennye problem zdavoookhraneniya i meditsinskoj statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130–41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
10. Хайбуллин ТН, Кириллова ЕВ, Бикбаев РМ, Бойко АН. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и оптиконевромиелита в Центральной Азии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):12–7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 [Khaibullin TN, Kirillova EV, Bikbaev RM, Boyko AN. Clinical-epidemiological characteristics of multiple sclerosis and neuroopticomylitis in the Central Asia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2-2):12–7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 (In Russ.)].
11. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369–95. doi: 10.1111/joim.12395
12. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106–12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
13. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):535–44. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3
14. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):663–79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
15. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116 (2-2):32–40. doi:10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boyko AN, Belova EM. Diagnostic criteria of opticomyelitis-associated disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2-2):32–40. doi:10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].
16. Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконевромиелит и заболевания спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):35–48. doi: 10/17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasiliev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):35–48. doi: 10/17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
17. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство. В 2-х т. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. Т. 1. 608 с.; Т. 2. 572 с. [Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyu skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide]. In 2 volumes. Moscow: ROOI "Human Health"; 2020. Vol. 1. 608 p.; Vol. 2. 572 p. (In Russ.)].
18. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-MOG syndromes. *Biomedicine*. 2019;7:42. doi: 10.3390/biomedicine7020042
19. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: International recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflamm*. 2018;15:134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2
20. Carnero Contentti E, Marrodan M, Correale J. Emerging drugs for the treatment of adult MOG-IgG-associated diseases. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(2):75–8. doi: 10.1080/14728214.2021.1919082

21. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:85. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9
22. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflamm*. 2021;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1
23. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, et al. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869
24. Popiel M, Psujek M, Bartosik-Psujek H. Severe disease exacerbation in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder during treatment with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:204-6. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.011
25. Lee DH, Laemmer AB, Waschbisch A, et al. Neuromyelitis optica presenting with relapses under treatment with natalizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:155. doi: 10.1186/1752-1947-8-155
26. Yamout BI, Beaini S, Zeineddine MM, Akkawi N. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2017;23(9):1297-300. doi: 10.1177/1352458517694086
27. Kira JJ. Unexpected exacerbations following initiation of disease-modifying drugs in neuromyelitis optica spectrum disorder: Which factor is responsible, anti-aquaporin 4 antibodies, B cells, Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, or others? *Mult Scler*. 2017;23(9):1300-2. doi: 10.1177/1352458517703803
28. Краснов ВС, Тотолян НА, Назаров ВД и др. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконеуромиелита при определении антител к аквапорину-4 в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 [Krasnov VS, Totolyan NA, Nazarov VD, et al. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 (In Russ.)].
29. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866
30. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
31. Traboulsee 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;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
32. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012;78:665-71. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1
33. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol*. 2013;23(6):661-83. doi: 10.1111/bpa.12084
34. Sato DK, Nakashina I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013;80:2210-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296ea08
35. Waters P, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014;5(3):290-303. doi: 10.1111/cen3.12107
36. Pittock SJ, Lennon VA, Bashi N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1433-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1581
37. Boyko A, Fernandez O, Alifirova V, et al. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Russian Federation in comparison to European data. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103201. doi: 10.1016/j.msard.2021.103201. Epub 2021 Aug 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.12.2022/29.12.2022/30.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

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