

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. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

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

д.м.н., проф. Б.А. Волець (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

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

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

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

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

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

д.п.н., проф. Ю.В. Минадзе (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. Фоякин (Москва)

## EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

## EDITORIAL BOARD

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. Kinkulkin, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

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

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

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. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

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

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

## ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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

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

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

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

Журнал включен  
в реферативную базу  
**Scopus**

2023, том 15, № **3**

Предпечатная подготовка:  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

Журнал 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(3):1–143.

Подписано в печать 20.06.2023.

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

**Л Е К Ц И Я**

<i>Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Демин Д.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И.</i> Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика .....	4
--	---

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

<i>Башлачев М.Г., Евзиков Г.Ю.</i> Периартикулярные кисты шейного отдела позвоночника .....	11
<i>Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гафарова А.В.</i> Ассоциация гена циркадного ритма <i>ARNTL/BMAL1</i> с личностной тревожностью среди лиц 25–64 лет (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» .....	16
<i>Лаврик С.Ю., Борисов А.С., Шпрах В.В., Михалевич И.М.</i> Практика ведения пациентов с позиционным головокружением: ошибки в диагностике и лечении .....	22
<i>Паникратова Я.Р., Абдуллина Е.Г., Лебедева И.С., Дмитренко К.Ю., Юзбашян П.Г., Ильина Е.В., Костюк Г.П., Андриященко А.В., Воронова Е.И., Дороженков И.Ю., Романов Д.В.</i> Функциональные характеристики вентральной лобной/переднеостровковой коры правого полушария в патогенезе бредовых убеждений: пилотное исследование .....	27
<i>Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А.</i> Безопасность и переносимость ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: анализ более 1200 сессий .....	35
<i>Зарубина Н.В., Спирин Н.Н.</i> Влияние депрессии на качество жизни больных рассеянным склерозом .....	41
<i>Кузнецова Е.Б., Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Кузнецов Н.С.</i> Биомаркеры воспаления и факторы роста у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием после перенесенной коронавирусной инфекции .....	48
<i>Борздыко А.А., Ершов В.И., Гумалатова Н.В., Лозинская Т.Ю., Луцай Е.Д.</i> Прогнозирование восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией .....	54
<i>Высокова В.О., Товина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В.</i> Психические нарушения в период пандемии новой коронавирусной инфекции: клинические особенности .....	60
<i>Азимова Ю.Э., Сиволап Ю.П., Ищенко К.А.</i> Клиническая эффективность и безопасность пролонгированной формы алимемазина у пациентов с генерализованным тревожным расстройством .....	68

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

<i>Пушкарь Т.Н., Власов П.Н., Белякова-Бодина А.И., Брутян А.Г.</i> Цефепим-индуцированная энцефалопатия .....	76
<i>Bidaki R., Salimi Z., Naderi Deh Ghotbadini R., Amiri Gavar S., Dehghani F.</i> Monozygotic twins with concordant female-to-male gender dysphoria with different temperament characteristics: a case report .....	82
<i>Головачева В.А., Табеева Г.Р., Головачева А.А.</i> Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике .....	85

**О Б З О Р Ы**

<i>Катунина Е.А., Залялова З.А., Похабов Д.В., Иванова М.З., Семенова А.М.</i> Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии .....	95
<i>Perez M., Zavadenko N.N., Skupetrova L.A., Smirnov I.I., Nestеровский Ю.Е.</i> Эффективность и безопасность дневного анксиолитика, содержащего технологически обработанные антитела к белку S100. Обзор клинических исследований .....	104
<i>Локшина А.Б., Гришина Д.А.</i> Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями .....	114
<i>Залялова З.А., Екушева Е.В.</i> Дефицит витамина В <sub>12</sub> и болезнь Паркинсона .....	121

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

<i>Громова О.А., Торшин И.Ю.</i> Молекулярные механизмы синергического противоболевого и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа .....	128
--	-----

**С О В Е Т Э К С П Е Р Т О В**

Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г. ....	139
--	-----

**LECTURE**

*Kulesh A.A., Yanishevsky S.N., Demin D.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I.*  
**Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack.**  
**Part 2. Secondary prophylaxis. . . . . 4**

**ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS**

*Bashlachev M.G., Evzikov G.Yu.*  
**Periarticular cysts of the cervical spine . . . . . 11**

*Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Panov D.O., Maksimov V.N., Gafarova A.V.*  
**Association of the circadian rhythm gene *ARNTL/BMAL1* with personal anxiety among people aged 25–64 (WHO international program “MONICA-psychosocial (MOPSY)”).** . . . . . 16

*Lavrik S.Yu., Borisov A.S., Shprakh V.V., Mikhalevich I.M.*  
**Managing patients with positional vertigo: diagnostic pitfalls and treatment . . . . . 22**

*Panikratova Ya.R., Abdullina E.G., Lebedeva I.S., Dmitrenko K.Yu., Yuzbashian P.G., Ilyina E.V., Kostyuk G.P., Andrushchenko A.V., Voronova E.I., Dorozhenok I.Yu., Romanov D.V.*  
**Functional characteristics of the right ventral frontal/anterior insular cortex in the pathogenesis of delusions: a pilot study . . . . . 27**

*Bakulin I.S., Zabiroya A.Kh., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Suponeva N.A., Piradov M.A.*  
**Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation: an analysis of over 1200 sessions . . . . . 35**

*Zarubina N.V., Spirin N.N.*  
**Impact of depression on the quality of life of patients with multiple sclerosis . . . . . 41**

*Kuznetsova E.B., Voskresenskaya O.N., Zakharova N.B., Kuznetsov N.S.*  
**Inflammatory biomarkers and growth factors in patients with chronic cerebrovascular disease after coronavirus infection . . . . . 48**

*Borzdyko A.A., Ershov V.I., Gumalatova N.V., Lozinskaya T.Yu., Lutsai E.D.*  
**Prediction of restoration of swallowing function in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia. . . . . 54**

*Vysokova V.O., Tyuvina N.A., Maksimova T.N., Prokhorova S.V.*  
**Mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection: clinical features . . . . . 60**

*Azimova Ju.E., Sivolap Yu.P., Ishchenko K.A.*  
**Clinical effectiveness and safety of prolonged release form of alimemazine in patients with generalized anxiety disorder. . . . . 68**

**CLINICAL OBSERVATIONS**

*Pushkar T.N., Vlasov P.N., Belyakova-Bodina A.I., Broutian A.G.*  
**Cefepime-induced encephalopathy . . . . . 76**

*Bidaki R., Salimi Z., Naderi Deh Ghotbadini R., Amiri Gavar S., Dehghani F.*  
**Monozygotic twins with concordant female-to-male gender dysphoria with different temperament characteristics: a case report. . . . . 82**

*Golovacheva V.A., Tabeeva G.R., Golovacheva A.A.*  
**Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice . . . . . 85**

**REVIEWS**

*Katunina E.A., Zalyalova Z.A., Pokhabov D.V., Ivanova M.Z., Semenova A.M.*  
**Parkinson’s disease. Focus on early stages . . . . . 95**

*Perez M., Zavadenko N.N., Skipetrova L.A., Smirnov I.I., Nesterovskiy Yu.E.*  
**Efficacy and safety of a daytime anxiolytic containing technologically processed antibodies to the S100 protein. Overview of clinical studies . . . . . 104**

*Lokshina A.B., Grishina D.A.*  
**Issues of management of patients with post-stroke cognitive impairment . . . . . 114**

*Zalyalova Z.A., Ekusheva E.V.*  
**Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and Parkinson’s disease. . . . . 121**

**EXPERIMENTAL STUDIES**

*Gromova O.A., Torshin I.Yu.*  
**Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis. . . . . 128**

**COUNCIL OF EXPERTS**

**Resolution of the Council of Experts on the topic “New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia”, March 31, 2023. . . . . 139**

# Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска.

## Часть 2. Вторичная профилактика

Кулеш А.А.<sup>1</sup>, Янишевский С.Н.<sup>2</sup>, Демин Д.А.<sup>3</sup>, Сыромятникова Л.И.<sup>1</sup>, Виноградов О.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; <sup>2</sup>Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>3</sup>Россия, 414004, Астрахань, ул. Покровская Роцца, 4; <sup>4</sup>Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Некардиоэмболический ишемический инсульт (ИИ) высокого и очень высокого риска включает в себя три группы пациентов: с тяжелым экстракраниальным атеросклерозом, с любым интракраниальным атеросклерозом, а также с атероматозом дуги аорты. Данный риск характерен также для пациентов с агрессивными фенотипами транзиторной ишемической атаки (ТИА). К стратегиям повышения эффективности вторичной профилактики можно отнести следующие: краткосрочная двойная антитромбоцитарная терапия с применением комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или тикагрелором при малом ИИ или ТИА высокого риска; долгосрочная двойная антитромботическая терапия с применением ацетилсалициловой кислоты и низких доз ривароксана при мультифокальном атеросклерозе с низким геморрагическим риском и нелакунарном инсульте; ранняя хирургическая реваскуляризация (каротидная эндартерэктомия или стентирование) при неинвалидирующем ИИ и urgentная реваскуляризация при ТИА высокого риска; интенсивная, в том числе комбинированная, гиполипидемическая терапия с применением высоких доз статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 или инклизирана для достижения уровня липопротеинов низкой плотности <1,4 ммоль/л; противодиабетическая терапия с применением в том числе ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа и агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа с достижением значения гликированного гемоглобина <7%; назначение антигипертензивной терапии и достижение целевых значений уровня артериального давления.

**Ключевые слова:** некардиоэмболический инсульт; атеротромботический инсульт; транзиторная ишемическая атака; вторичная профилактика; комбинированная антитромботическая терапия.

**Контакты:** Алексей Александрович Кулеш; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Для ссылки:** Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА, Сыромятникова ЛИ, Виноградов ОИ. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика. Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика. 2023;15(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10

### **Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis**

**Kulesh A.A.<sup>1</sup>, Yanishevsky S.N.<sup>2</sup>, Demin D.A.<sup>3</sup>, Syromyatnikova L.I.<sup>1</sup>, Vinogradov O.I.<sup>4</sup>**

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

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russia, St. Petersburg; <sup>3</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan; <sup>4</sup>N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; <sup>2</sup>2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia;

<sup>3</sup>4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan 414011, Russia; <sup>4</sup>70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Non-cardioembolic ischemic stroke (IS) of high and very high risk includes three groups of patients: with severe extracranial atherosclerosis, with any intracranial atherosclerosis, and with aortic arch atheromatosis. This risk is also characteristic of patients with aggressive transient ischemic attack (TIA) phenotypes. Effectiveness of secondary prophylaxis can be raised by these strategies: short-term dual antiplatelet therapy using a combination of acetylsalicylic acid with clopidogrel or ticagrelor in minor IS or high-risk TIA; long-term dual antithrombotic therapy with acetylsalicylic acid and low doses of rivaroxaban for multifocal atherosclerosis with low hemorrhagic risk and non-lacunar stroke; early surgical revascularization (carotid endarterectomy or stenting) for non-disabling IS and urgent revascularization for high-risk TIA; intensive, including combined, lipid-lowering therapy with high doses of statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, or inclisiran to achieve low-density lipoprotein levels <1.4 mmol/L; antidiabetic therapy using type 2 glucose-sodium cotransporter inhibitors and type 1 glucagon-like peptide agonists with glycosylated hemoglobin level of <7%; prescribing antihypertensive therapy and achieving target blood pressure level.

**Keywords:** non-cardioembolic stroke; atherothrombotic stroke; transient ischemic attack; secondary prevention; combined antithrombotic therapy.

**Contact:** Alexey Alexandrovich Kulesh; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**For reference:** Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, Syromyatnikova LI, Vinogradov OI. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10

Как было показано в первой части статьи [1], некардиоэмболический ишемический инсульт (ИИ) высокого и очень высокого риска включает в себя следующие три группы пациентов: с тяжелым экстракраниальным атеросклерозом (ЭКАС), с любым интракраниальным атеросклерозом (ИКАС), а также с атероматозом дуги аорты. Данный риск характерен также для пациентов с агрессивными фенотипами транзиторной ишемической атаки (ТИА):  $\geq 4$  баллов по шкале ABCD2; ТИА в вертебробазиллярном бассейне; рецидивирующие ТИА; предупреждающий капсулярный и мостовой синдромы. Благодаря результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) [2], POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) [3] и THALES (The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA [acetylsalicylic acid] for Prevention of Stroke and Death) [4] в последние годы произошла существенная трансформация подхода к вторичной профилактике при малом ИИ и ТИА высокого риска – сформировалось понимание наличия терапевтического окна (первые 24 ч) для назначения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и представление о ее максимальной эффективности в первые 3–4 нед инсульта, т. е. в пределах его острого периода [5]. Значительные успехи достигнуты в вопросах гиполипидемической, антигипертензивной и противодиабетической терапии. Накопленный опыт и результаты РКИ позволяют шире применять методы хирургической вторичной профилактики. Как результат, в настоящее время доступны эффективные способы предупреждения сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА высокого риска, однако их имплементация в повседневную клиническую практику требует детализации конкретных клинических сценариев, чему и посвящена данная часть статьи.

**Медикаментозная профилактика**

**Антитромботическая терапия.**

**Краткосрочная ДАТТ.** За последние 10 лет опубликованы результаты трех РКИ, которые доказали эффективность и безопасность краткосрочной ДАТТ после малого ИИ и ТИА высокого риска [2–4]. В таблице дана характеристика исследований POINT и THALES, выполненных на европейской популяции пациентов.

Совокупный анализ результатов исследований POINT и CHANCE (n = 10 051) подтвердил пользу от терапии АСК и клопидогрелом в первые 21 день малого ИИ или ТИА высокого риска [6]. Терапия комбинацией АСК и тикагрелора наиболее эффективна при наличии ипсилатерального атеросклероза [7], польза от нее достигается уже в первую неделю после ИИ/ТИА [8]. В настоящее время краткосрочная ДАТТ входит в рекомендации по вторичной профилактике ИИ и ТИА Европейского общества инсульта (European Stroke Organization, ESO) [9] и Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, AHA/ASA) [10]. По мнению экспертов ESO, комбинация АСК и тикагрелора должна рассматриваться лишь как альтернатива комбинации АСК и клопидогрела, в частности у пациентов с известной непереносимостью клопидогрела или при оценке 4–5 баллов по NIHSS при отсутствии противопоказаний [9]. В соответствии с научным положением AHA/ASA по ведению пациентов с ТИА (2023)

*Характеристика исследований POINT и THALES  
POINT and THALES studies characteristics*

Характеристики	Исследование	
	POINT	THALES
Год опубликования результатов	2018	2020
Число участников	4481	11 016
Популяция пациентов	Малый ИИ (NIHSS $\leq 3$ ) или ТИА высокого риска (ABCD2 $\geq 4$ )	Малый ИИ (NIHSS $\leq 5$ ) или ТИА высокого риска (ABCD2 $\geq 6$ )
Виды терапии	1-я группа – комбинация АСК (от 50 до 325 мг) и клопидогрела (600 мг в первый день с переходом на 75 мг); 2-я группа – АСК + плацебо	1-я группа – комбинация тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг с дальнейшим приемом 90 мг 2 раза в день) и АСК (300–325 мг в первый день с дальнейшим приемом 75–100 мг); 2-я группа – АСК + плацебо
Срок инициации ДАТТ	Первые 12 ч	Первые 24 ч
Длительность ДАТТ	90 дней	30 дней
Первичная конечная точка	ИИ, инфаркт миокарда, смерть от сосудистых причин через 90 дней	Повторный инсульт и смерть в течение 30 дней
Частота достижения первичной конечной точки	5,0% против 6,5% (ОР 0,75; p=0,02)	5,5% против 6,6% (ОР 0,83; p=0,02)
Частота больших кровотечений	0,9% против 0,4% (ОР 2,3; p=0,02)	0,5% против 0,1% (p=0,001)
Частота развития внутричерепного кровоизлияния	0,1% в обеих группах (p>0,05)	0,4% против <0,1% (p=0,01)

*Примечание.* АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – относительный риск.

комбинация АСК и клопидогрела показана при результате шкалы ABCD2  $\geq 4$  баллов, тогда как назначение комбинации АСК и тикагрелора можно рассмотреть при результате  $\geq 6$  баллов [11]. В рамках краткосрочной ДАТТ целесообразно выделять *инициальную* ДАТТ, подразумевающую назначение болюсных доз препаратов – 300 мг АСК + 300 мг клопидогрела или 180 мг тикагрелора.

**Долгосрочная ДАТТ.** Важным этапом на пути формирования концепции «панваскулярной медицины» стали результаты РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), продемонстрировавшие, что терапия комбинацией АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день позволяет снизить риск развития комбинированного первичного исхода (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда) на 24%, смерти – на 18%, инсульта – на 42% у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или атеросклерозом периферических артерий при увеличении риска развития больших кровотечений в 1,7 раза (без существенных различий в отношении внутричерепных и фатальных кровотечений) [12, 13]. В настоящее время возможность назначения комбинации АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг при инсульте (не ранее чем через месяц) в сочетании с ишемической болезнью сердца и/или атеросклерозом нижних конечностей при условии низкого риска кровотечений закреплена в согласительном документе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [14], ESO [15] и заключении российского совета экспертов [16].

Краткосрочная ДАТТ при малом некардиоэмболическом ИИ или ТИА высокого риска, а также отсроченная ДАТТ при ИИ или ТИА на фоне мультифокального атеросклероза являются универсальными стратегиями вторичной профилактики, которые должны применяться по умолчанию при соответствии пациента указанным характеристикам. В случае ИИ на фоне ЭКАС, не соответствующего критериям малого, назначается антитромбоцитарная монотерапия – АСК 50–325 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут [10]. Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов (European Society for Vascular Surgery, ESVS) 2022 г., в случае симптомного каротидного атеросклероза и монотерапии АСК возможно ее применение в дозе 300 мг/сут в течение первых 14 дней для максимального ингибирования биосинтеза тромбосана с последующим переходом на дозу 75–325 мг/сут.

Пациентам с ИИ или ТИА на фоне ИКАС может быть показана пролонгированная (до 3 мес) ДАТТ комбинацией АСК и клопидогрела [17]. В РКИ SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Therapy for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) агрессивная медикаментозная терапия, частью которой был прием АСК 325 мг в течение всего периода в сочетании с клопидогрелом в первые 3 мес, превзошла по эффективности стентирование стентом Wingspan у пациентов с симптомным ИКАС 70–99% и имела существенно лучшие показатели безопасности [18]. ИКАС  $\geq 30\%$  имел место у 9,4% популяции РКИ THALES [4]. В подгрупповом анализе THALES показано, что у пациентов с ипсилатеральным экстра- или интракраниальным атеросклерозом со стенозом  $\geq 30\%$  абсолютное снижение риска повторного инсульта или смерти выше при добавлении тикагрелора к АСК, чем у пациентов без ипсилатеральных стенозов (NNT=34) [7]. На наш взгляд, инициальная и краткосроч-

ная ДАТТ при ИКАС-ассоциированном ИИ или ТИА целесообразна с применением комбинации АСК и тикагрелора, после чего возможно перевести пациента на комбинацию АСК и клопидогрела еще на 2 мес или сразу со второго месяца назначить комбинацию АСК и низкой дозы ривароксабана при наличии мультифокального атеросклероза и низким геморрагическом риске.

Оптимальный режим антитромботической терапии при атероме дуги аорты не установлен [19], поэтому целесообразно придерживаться базовых принципов, рассмотренных выше.

При «предупреждающем синдроме внутренней капсулы» показана высокая эффективность ДАТТ [20, 21]. На наш взгляд, пациенты с агрессивными фенотипами ТИА (ТИА в вертебробазилярном бассейне, рецидивирующие ТИА, предупреждающий капсулярный и мостовой синдром) должны получить инициальную и краткосрочную терапию комбинацией АСК и тикагрелора.

**Гиполипидемическая терапия.** Снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – одна из основных целей ведения пациента с ИИ, так как каждый 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП уменьшает риск любого инсульта на 21% [22]. В исследовании TST (Treat Stroke to Target) показано, что достижение целевого уровня ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л (по сравнению с 2,3–2,8 ммоль/л) у пациентов с атеросклероз-ассоциированным ИИ или ТИА снижает риск повторного инсульта, инфаркта миокарда, новой потребности в каротидной или коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на 22% (8,5% против 10,9%) за средний период наблюдения 3,5 года. Пациенты с атеротромботическим ИИ относятся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска и должны подвергаться как минимум 50% снижению уровня ХС ЛПНП при целевом значении ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л [23]. При экстремально высоком риске, когда пациенты переносят второе атеросклероз-связанное сосудистое событие в течение двух лет на фоне приема максимально переносимой дозы статина (правило «двух двоек»), целевой уровень ХС ЛПНП составляет  $< 1$  ммоль/л [24]. Пациенту с атеротромботическим ИИ необходимо инициировать высокоинтенсивную терапию статинами (40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина) с последующим присоединением эзетимиба 10 мг/сут, а также ингибитора PCSK9 (алирокумаб/эволюкумаб) при недостижении целевого уровня ЛПНП [25, 26]. Однако при очень высоком риске атеросклероз-ассоциированных заболеваний начинает доминировать идеология не ступенчатой, а стартовой двойной терапии («комбинотерапии»). Так, в согласительном документе Европейского общества по атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) 2021 г. у пациентов с подтвержденным атеросклеротическим заболеванием без предшествующей гиполипидемической терапии при исходном уровне ХС ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л рекомендован старт с комбинации высокой дозы статина и эзетимиба [27]. Эффективность ингибиторов PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, связывается с рецепторами к ЛПНП, что приводит к их деградации) в отношении профилактики инсульта продемонстрирована в исследовании FOURIER, в котором эволюкумаб снижал риск ИИ на 25% без повышения риска внутричерепных кровоизлияний [28]. Весьма перспективно также использование инновационного препарата инклиз-

ран, представляющего собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую РНК, механизм действия которого основан на принципах естественного клеточного процесса подавления экспрессии гена *PCSK9*. Метаанализ РКИ по исследованию инклизирана показал, что концентрация ХС ЛПНП снижается на 51% (что и является традиционной целью в рекомендациях по вторичной профилактике инсульта) и данный вектор снижения уровня ХС ЛПНП ассоциирован с уменьшением частоты всех сердечно-сосудистых событий, в том числе инсультов, на 24% [29]. При этом частота использования инклизирана имеет высокий уровень комфорта для пациента: три раза в первый год, в последующем — два раза в год.

**Антигипертензивная терапия.** Артериальная гипертензия (АГ) является одним из значимых и модифицируемых факторов риска инсульта. В современных исследованиях доказана глобальная польза от интенсивного снижения артериального давления (АД) во вторичной профилактике ИИ [30] без негативного влияния на церебральный кровоток [31], белое вещество [32] и когнитивные функции [33]. Большинство исследований доказано снижение риска повторного ИИ при контроле АД с удержанием его на уровне <140/90 мм рт. ст. для лиц 70 лет и старше и <130/80 мм рт. ст. для пациентов моложе 70 лет [23]. При ИКАС антигипертензивная терапия направлена на профилактику нарастания стеноза внутричерепной артерии, однако в условиях гемодинамической компрометации целевой уровень АД должен достигаться после стабилизации неврологического статуса пациента [17].

**Противодиабетическая терапия.** Гипергликемия у пациентов с ИИ ассоциирована с худшим прогнозом [34]. При этом в ряде исследований [35–37] установлено, что строгий контроль гликемии (в диапазоне 3,9–7,5 ммоль/л) при остром ИИ не приносит дополнительной пользы и может быть опасным из-за развития гипогликемических состояний и ухудшения неврологического статуса. Таким образом, в острой фазе ИИ полезен менее строгий контроль глюкозы (<10 ммоль/л), а пациенты, перенесшие инсульт, должны подвергаться строгому долгосрочному контролю гликемии для минимизации риска повторных сердечно-сосудистых событий [38]. Пациенты с СД и ИИ требуют динамического наблюдения и удержания целевых показателей гликемии, в частности целевого уровня гликированного гемоглобина <7% [39, 40]. Ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа и агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа имеют преимущества перед другими классами препаратов из-за сочетания как высокой эффективности и безопасности в качестве сахароснижающих препаратов [40], так и дополнительных протективных эффектов при наличии сопутствующей коморбидной патологии, такой как хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИИ [41].

#### Хирургическая профилактика

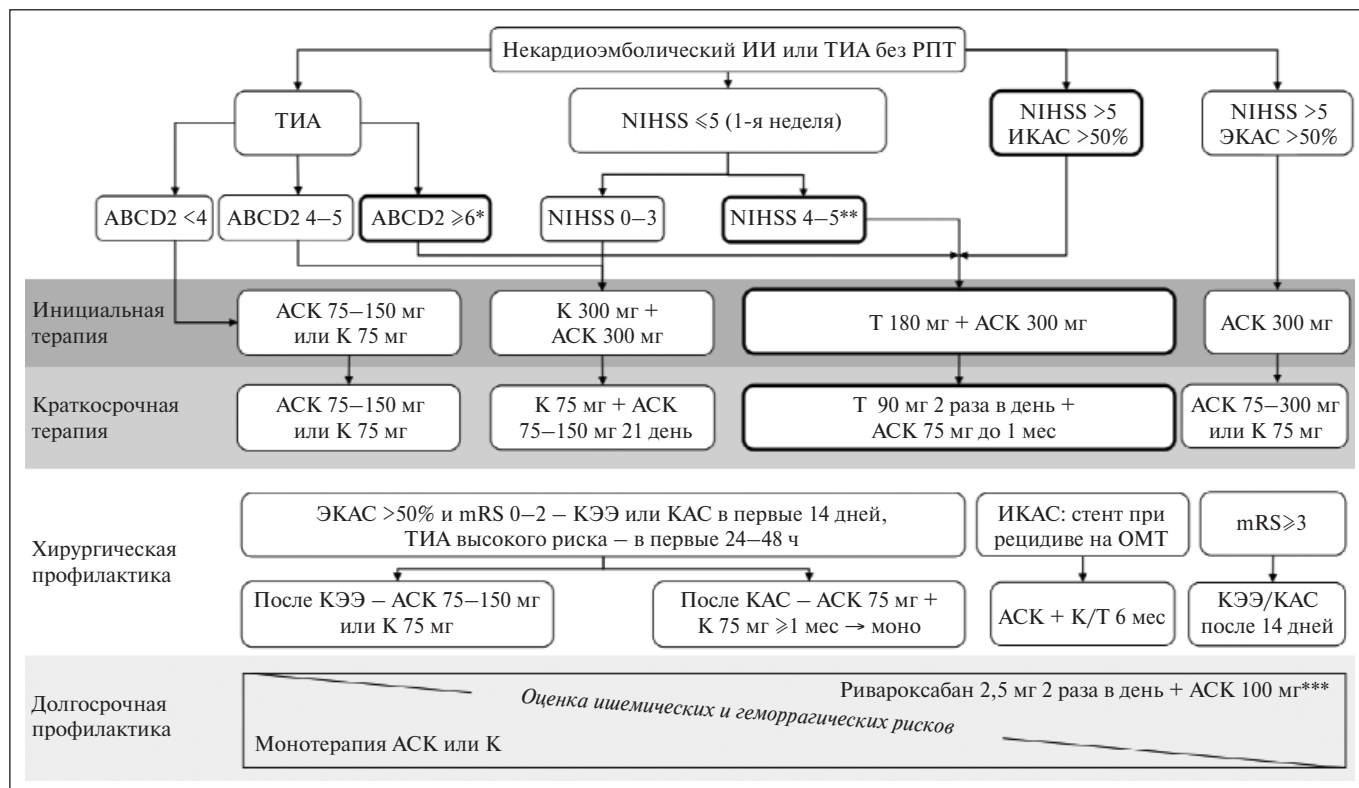
При симптомном каротидном стенозе  $\geq 50\%$  показано проведение хирургического лечения — каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) или каротидного стентирования (КАС) [10, 42, 43]. Самый высокий уровень доказательности (и качества имеющихся доказательств) соответствует оперативному лечению пациентов с симптомным стенозом 70–99%

[43]. Согласно рекомендациям ESVS 2022 г., КЭЭ у симптомных пациентов со стенозом 50–99% следует выполнять как можно скорее, предпочтительно в течение 14 дней после развития симптомов, а при ТИА типа «крещендо» — в течение 24 ч. Приоритет ранней хирургии продиктован высоким риском рецидива инсульта (у каждого 10-го пациента в течение 14 дней [44]) при приемлемом риске периоперационного инсульта / смерти во временном интервале 3–14 дней (2,5% для КЭЭ; 3,8% для КАС) [45]. При mRS  $\geq 3$  баллов, инфаркте  $>1/3$  бассейна средней мозговой артерии, а также нарушении сознания рекомендуется выполнить оперативное лечение отсроченно — обычно не ранее чем через 1 мес после инсульта [42]. Выбор между КАЭ и стентированием сонной артерии должен определяться сопутствующими заболеваниями пациента, особенностями сосудистой анатомии, а также особенностями локальной практики учреждения [46]. При выполнении каротидной эндартерэктомии, показанной при симптомном стенозе  $\geq 50\%$ , пациент должен получать антитромбоцитарную монотерапию (АСК или клопидогрел) [42], после КАС — комбинацию АСК и клопидогрела длительностью не менее 1 мес [42].

При первом церебральном событии у пациентов с ИКАС эндоваскулярное лечение уступает медикаментозному [17]. В недавнем РКИ CASSISS (n=358, Китай) также не показано преимуществ стентирования в дополнение к медикаментозной терапии в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с ТИА или неинвалидирующим неперфорантным ИИ вследствие 70–99% ИКАС по прошествии 3 нед с момента последнего эпизода ишемии [47]. Таким образом, ESO не рекомендует использовать ангиопластику и/или стентирование в качестве первой линии лечения у пациентов с ИИ/ТИА на фоне ИКАС высокой степени. Однако эксперты предлагают рассмотреть эндоваскулярное лечение в качестве терапии снижения риска у некоторых пациентов с симптомным ИКАС высокой степени после клинического рецидива несмотря на оптимальное медикаментозное лечение [17]. На наш взгляд, стентирование можно рассматривать при наличии у пациента явлений гемодинамической компрометации (появление стереотипной очаговой неврологической симптоматики в ответ на ортостаз, прием пищи или антигипертензивных препаратов). Следует отметить, что новые поколения стентов могут иметь лучшие технические результаты. Антитромботическая профилактика при стентировании мозговых артерий при ИКАС с использованием коронарных стентов должна соответствовать такой при коронарном стентировании — целесообразно назначение комбинации АСК и клопидогрела или тикагрелора на срок 6–12 мес.

Эксперты ESO и Американо-нейроанатомической академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN) в настоящее время не рекомендуют рутинное нейрохирургическое лечение (экстра-интракраниальный микроанастомоз) при ИКАС [48], однако выполнение данного вида вмешательства может рассматриваться у тщательно отобранных пациентов с рецидивирующим течением ИКАС-ассоциированного инсульта и доказанной перспективой восстановления кровотока в обход стеноза с применением ангиографии, особенно при множественных стенозах или окклюзии интракраниальной мозговой артерии.

Алгоритм вторичной профилактики при некардиоэмболическом инсульте или ТИА представлен на рисунке.



Алгоритм вторичной профилактики при некардиоэмболическом инсульте или ТИА.

\* – или фенотипы высокого риска («креcendo», капсулярные и мостовые, задняя циркуляция, ЭКАС до оперативного вмешательства, ИКАС); \*\* – или флуктуирующее/прогрессирующее течение при любом NIHSS; \*\*\* – при мультифокальном атеросклерозе и низком геморрагическом риске через 1 мес после ИИ. РПТ – реперфузионная терапия; К – клопидогрел; Т – тикагрелор; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

Algorithm for secondary prophylaxis in non-cardioembolic stroke or TIA.

\* – high-risk phenotypes (crescendo, capsular and pontine, posterior circulation, extracranial atherosclerosis before surgery, intracranial atherosclerosis); \*\* – fluctuating/progressive course with any NIHSS; \*\*\* – with multifocal atherosclerosis and low hemorrhagic risk 1 month after IS

**Заключение**

К стратегиям повышения эффективности вторичной профилактики при некардиоэмболическом ИИ или ТИА можно отнести следующие: краткосрочная ДАТТ с добавлением к АСК клопидогрела или тикагрелора при малом ИИ или ТИА высокого риска; долгосрочная ДАТТ с применением АСК и низких доз ривароксабана при мультифокальном атеросклерозе и низком геморрагическом риске и нелакунарном инсульте; ранняя хирургическая реваскуляризация (КЭЭ или КАС) при неинвалидирующем ИИ и ур-

гентная реваскуляризация при ТИА высокого риска; интенсивная, в том числе комбинированная, гиполипидемическая терапия с применением высоких доз статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 или инклисирана для достижения уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л; противодиабетическая терапия с применением в том числе ингибиторов глюкозонатриевого котранспортера 2-го типа и агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа с достижением значения гликированного гемоглобина <7%, антигипертензивная терапия с достижением целевых значений уровня АД.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke

or high-risk transient ischemic attack. Part 1. Diagnosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18 (In Russ.). 2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*.

2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340 3. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410



4. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2020 Jul 16;383(3):207-17. doi: 10.1056/NEJMoa1916870
5. Krishnan K, Law ZK, Minhas JS, et al. Antiplatelet treatment for acute secondary prevention of non-cardioembolic minor stroke / transient ischaemic attack: an update for the acute physician. *Clin Med (Lond).* 2022 Sep;22(5):449-54. doi: 10.7861/clinmed.2021-0597
6. Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1466-73. doi: 10.1001/jamaneuro.2019.2531
7. Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. THALES Steering Committee and Investigators\*. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke.* 2020 Dec;51(12):3504-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032239
8. Wang Y, Pan Y, Li H, et al. Time Course for Benefit and Risk of Ticagrelor and Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Neurology.* 2022 Jul 5;99(1):e46-e54. doi: 10.1212/WNL.0000000000200355
9. Dawson J, Merwick A, Webb A, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *Eur Stroke J.* 2021 Jun;6(2):VI. doi: 10.1177/23969873211027006
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
11. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM, et al. American Heart Association Emergency Neurovascular Care Committee of the Stroke Council and Council on Peripheral Vascular Disease. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2023 Mar;54(3):e109-e121. doi: 10.1161/STR.0000000000000418. Epub 2023 Jan 19.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
13. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation.* 2019 Feb 26;139(9):1134-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
14. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;42(39):4013-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehab390
15. Dawson J, Bejot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022 Sep;7(3):I-II. doi: 10.1177/23969873221100032
16. Арутюнов ГП, Амелин АВ, Вознюк ИА и др. Значение результатов исследования COMPASS в изменении подходов к лечению пациентов неврологического профиля. Заключение совета экспертов от 18 декабря 2021 г. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(4):1-6. doi: 10.17116/jnevro202212204194 [Arutyunov GP, Amelin AV, Voznyuk IA, et al. COMPASS study results as a foundation for new treatment approach for neurological patients. Opinion of the expert council of December 18, 2021. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(4):94-9. doi: 10.17116/jnevro202212204194 (In Russ.)].
17. Psychogios M, Brehm A, Lopez-Cancio E, et al. European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *Eur Stroke J.* 2022 Sep;7(3):III-IV. doi: 10.1177/23969873221099715
18. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014 Jan 25;383(9914):333-41. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3
19. Ntaios G, Pearce LA, Meseguer E, et al. Aortic Arch Atherosclerosis in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Exploratory Analysis of the NAVIGATE ESUS Trial. *Stroke.* 2019 Nov;50(11):3184-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025813
20. Hawkes MA, Braksick SA, Zhang W, et al. Can we stop the stuttering in stroke? Interventions in 40 patients with acute lacunes. *J Neurol Sci.* 2019 Jun 15;401:1-4. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.009
21. Berberich A, Schneider C, Reiff T, et al. Dual Antiplatelet Therapy Improves Functional Outcome in Patients With Progressive Lacunar Strokes. *Stroke.* 2019 Apr;50(4):1007-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023789
22. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453-63. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
24. Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Jul 23;7(4):324-33. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa077
25. Вознюк ИА, Шамалов НА, Ежов МВ и др. Оптимизация гипоплипидемической терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6):152-61. doi: 10.17116/jnevro2020120061152 [Voznyuk IA, Shamalov NA, Ezhov MV, et al. Optimization of lipid-lowering therapy in patients after ischemic stroke. Resolution of the Council of Experts. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(6):152-61. doi: 10.17116/jnevro2020120061152 (In Russ.)].
26. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2020;1(38):7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 (In Russ.)].
27. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis.* 2021 May;325:99-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039
28. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. FOURIER Investigators. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke.* 2020 May;51(5):1546-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027759
29. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020 Nov 1;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018

30. Hsu C, Saver JL, Oviagele B, et al. Association Between Magnitude of Differential Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis and Meta-Regression. *JAMA Neurol.* 2023 May 1;80(5):506-15. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0218
31. Dolui S, Detre JA, Gaussoin SA, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral Blood Flow: Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Apr 1;79(4):380-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0074
32. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA.* 2019 Aug 13;322(6):524-34. doi: 10.1001/jama.2019.10551
33. Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, et al. SPRINT Research Group. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control with Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):568-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0178
34. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(2):119-23. doi: 10.1159/000223436. Epub 2009 Jun 5.
35. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepień A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in nondiabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Mar-Apr;20(2):150-4. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2009.11.013. Epub 2010 Jul 10.
36. Rosso C, Corvol JC, Pires C, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke.* 2012 Sep;43(9):2343-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.657122. Epub 2012 Jun 14.
37. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul 23;322(4):326-35. doi: 10.1001/jama.2019.9346
38. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an independent risk factor for stroke recurrence in stroke patients: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1961-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.004
39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
40. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009
41. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Mar;145(9):e722-e759. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
42. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 May 20:S1078-5884(22)00237-4. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.04.011
43. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J.* 2021 Jun;6(2):1-XLVII. doi: 10.1177/23969873211012121
44. Eriksson H, Koskinen S, Nuotio K, et al. Predictive Factors for Pre-operative Recurrence of Cerebrovascular Symptoms in Symptomatic Carotid Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Dec;60(6):809-15. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.08.044
45. Cui CL, Dakour-Aridi H, Lu JJ, et al. In-Hospital Outcomes of Urgent, Early, or Late Revascularization for Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *Stroke.* 2022 Jan;53(1):100-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032410
46. Чернявский МА, Иртыга ОБ, Янишевский СН и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5284. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5284 [Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284 (In Russ.)].
47. Gao P, Wang T, Wang D, et al. CASSISS Trial Investigators. Effect of Stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Aug 9;328(6):534-42. doi: 10.1001/jama.2022.12000
48. Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, et al. Stroke Prevention in Symptomatic Large Artery Intracranial Atherosclerosis Practice Advisory: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2022 Mar 22;98(12):486-98. doi: 10.1212/WNL.00000000000200030

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
17.02.2023/22.05.2023/24.05.2023

#### 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.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>  
Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>  
Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>  
Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>  
Виноградов О.И. <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>

# Периартикулярные кисты шейного отдела позвоночника

Башлачев М.Г., Евзиков Г.Ю.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожневникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

*Периартикулярные кисты дугоотростчатых суставов встречаются относительно редко и преимущественно (95%) в поясничном отделе позвоночника, эффективность их хирургического лечения требует дальнейшего изучения.*

**Цель исследования** – подробное описание серии наблюдений пациентов с периартикулярными кистами шейного отдела позвоночника.

**Материал и методы.** В нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней Сеченовского Университета в течение 10 лет (с 2012 по 2022 г.) находились на лечении восемь пациентов с периартикулярными кистами шейного отдела позвоночника. Всем пациентам были выполнены декомпрессивные операции. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли, степень инвалидизации – по индексу ограничения жизнедеятельности (ИОЖ) из-за боли в шее.

**Результаты.** После хирургического лечения болевого синдрома уменьшился с  $7,25 \pm 1,28$  до  $2,13 \pm 1,12$  балла по ВАШ ( $p < 0,01$ ), инвалидизация по ИОЖ снизилась с  $51,5 \pm 8,08$  до  $21,25 \pm 4,5$  балла ( $p < 0,01$ ), у всех пациентов достигнуто существенное (на 50% и более) снижение боли. Ни у одного пациента не отмечено осложнений при хирургическом лечении.

**Заключение.** Микрохирургическое удаление периартикулярных кист на шейном уровне позволяет существенно уменьшить боль и степень инвалидности.

**Ключевые слова:** периартикулярная киста; шейный стеноз.

**Контакты:** Михаил Григорьевич Башлачев; [bashlachev.m@gmail.com](mailto:bashlachev.m@gmail.com)

**Для ссылки:** Башлачев МГ, Евзиков ГЮ. Периартикулярные кисты шейного отдела позвоночника. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):11–15. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-11-15

## Periarticular cysts of the cervical spine

Bashlachev M.G., Evzikov G.Yu.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

*Periarticular cysts of the facet joints are relatively rare and occur predominantly (95%) in the lumbar spine, the effectiveness of their surgical treatment requires further study.*

**Objective:** to give a detailed description of a case series of patients with periarticular cysts of the cervical spine.

**Material and methods.** During 10 years (from 2012 to 2022) 8 patients with periarticular cysts of the cervical spine were treated in the neurosurgical department of the Clinic of Nervous System Diseases of Sechenov University. All patients underwent decompressive surgery. The severity of the pain syndrome was assessed by the visual analogue scale (VAS) of pain, the degree of disability – by the disability index (DI) due to neck pain.

**Results.** After surgical treatment, the pain syndrome decreased from  $7.25 \pm 1.28$  to  $2.13 \pm 1.12$  points according to VAS ( $p < 0.01$ ), disability according to DI decreased from  $51.5 \pm 8.08$  to  $21.25 \pm 4.5$  points ( $p < 0.01$ ), all patients achieved a significant (50% or more) reduction in pain. None of the patients had complications during surgical treatment.

**Conclusion.** Microsurgical removal of periarticular cysts at the cervical level can significantly reduce pain and disability.

**Keywords:** periarticular cyst; cervical stenosis.

**Contact:** Mikhail Grigorievitch Bashlachev; [bashlachev.m@gmail.com](mailto:bashlachev.m@gmail.com)

**For reference:** Bashlachev MG, Evzikov GYu. Periarticular cysts of the cervical spine. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):11–15. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-11-15

Периартикулярные кисты дугоотростчатых суставов являются редкой патологией. Среди пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника и клиническими признаками компрессионной радикулопатии частота их обнаружения составляет 0,5–1,5% [1–3]. В 95% случаев они возникают в поясничном отделе позвоночника, значительно реже – в шейном (3,5%) и грудном (1,5%) отделах [4]. Кисты шейного и грудного отделов позвоночника в литера-

туре описываются только в виде единичных клинических наблюдений или небольших серий, которые включают от двух до пяти пациентов. На настоящий момент в доступной литературе мы обнаружили описания только двух серий пациентов с кистами шейного отдела позвоночника, в которых рассматривался опыт лечения на примере групп, включавших более 10 пациентов: М.К. Lyons и соавт. [5] – 35 пациентов и Т. Uschold и соавт. [6] – 12 случаев. В целом име-

ются клинические описания менее чем 150 случаев, что говорит о низкой встречаемости данной патологии. Большинство неврологов в своей клинической практике очень редко сталкиваются с подобными больными и испытывают сложности при диагностике и определении лечебной тактики.

В связи с этим **целью** исследования является подробное описание серии наблюдений пациентов с периартикулярными кистами шейного отдела позвоночника, которое может быть полезно для неврологов, занимающихся лечением вертеброгенных болевых синдромов.

**Материал и методы.** В нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета в течение 10 лет (с 2012 по 2022 г.) находились на лечении восемь пациентов с периартикулярными кистами шейного отдела позвоночника (пять мужчин и три женщины в возрасте от 44 до 72 лет, средний возраст – 55 лет).

В пяти наблюдениях кисты располагались на уровне  $C_{VII}-T_1$ , по одному случаю – на уровне  $C_{II}-III$ ,  $C_{V}-VI$ ,  $C_{VI}-VII$ . Клиническая картина включала в себя проявления монорадикулопатии в четырех наблюдениях, сочетание радикулопатии с проявлениями миелопатического синдрома в двух наблюдениях и миелопатию у одного больного. При миелорадикулопатии во всех случаях радикулопатический син-

дром был односторонним. Таким образом, в семи из восьми наблюдений клинические проявления были четко латерализованы. Только у одного больного с двусторонними кистами (рис. 1), расположенными на уровне  $C_{VII}-T_1$ , в клинической картине доминировал миелопатический синдром с двусторонними клиническими проявлениями без грубой радикулопатии.

Диагноз во всех случаях был верифицирован в ходе МРТ-исследования. В одном случае, с целью дифференциальной диагностики с опухолью, пациенту выполнена МРТ с контрастным усилением, при которой отмечено накопление контрастного вещества кистой (рис. 2). В семи из восьми наблюдений с целью удаления кист выполнялась гемиламинэктомия и медиальная фасетэктомия. В одном наблюдении при двустороннем поражении была произведена ламинэктомия.

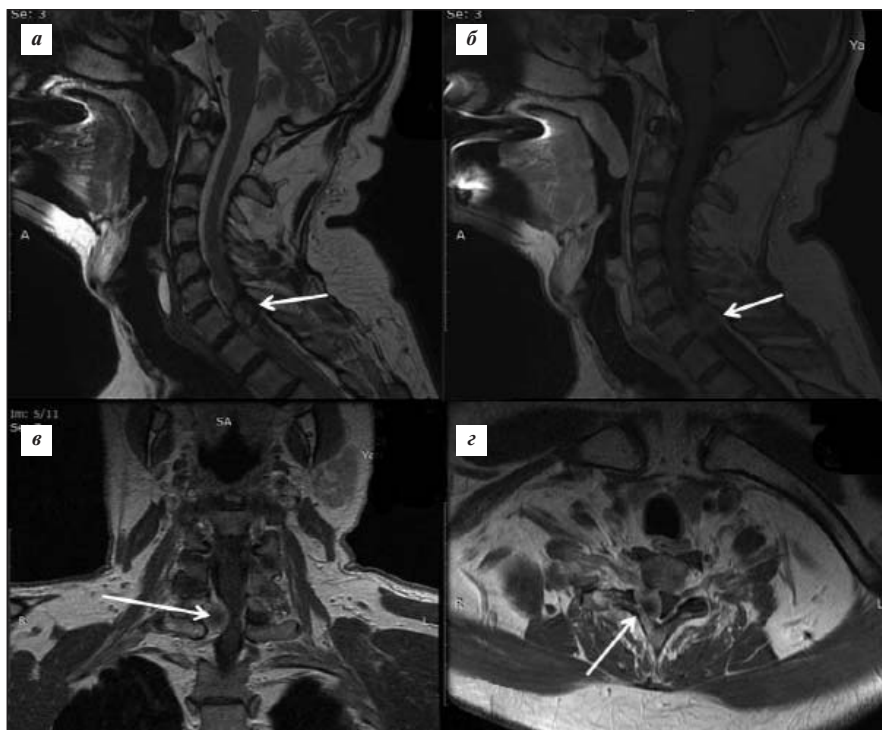
Инвалидность пациентов до и после хирургического лечения оценивали по индексу ограничения жизнедеятельности (ИОЖ) из-за боли в шее, болевой синдром – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

**Статистический анализ** полученных данных проводился на персональном компьютере под управлением операционной системы Windows 7 с помощью программного обеспечения SPSS.



**Рис. 1.** МРТ шейного отдела позвоночника пациента в сагитальной (а) и аксиальной (б) проекциях в режиме T2. Визуализируются двусторонние периартикулярные кисты на уровне  $C_{VII}-T_1$  (отмечены стрелками) с компрессией спинного мозга

**Fig. 1.** MRI of the patient's cervical spine in sagittal (a) and axial (b) projections in T2 mode. Bilateral periarticular cysts are visualized at the level of  $C_{VII}-T_1$  (marked by arrows) with compression of the spinal cord



**Рис. 2.** МРТ шейного отдела позвоночника пациента в сагитальной проекции в режиме T2 (а), сагитальной (б), корональной (в) и аксиальной (г) проекциях в режиме T1 с контрастным усилением. Визуализируется правосторонняя периартикулярная киста на уровне  $C_{VII}-T_1$  (отмечена стрелкой), при введении контрастного препарата отмечается его накопление по периферии кисты

**Fig. 2.** MRI of the patient's cervical spine in the sagittal projection in T2 mode (a), sagittal (b), coronal (c) and axial (d) projections in T1 mode with contrast enhancement. A right-sided periarticular cyst is visualized at the level of  $C_{VII}-T_1$  (marked with an arrow), with enhancement an accumulation of the contrast agent is noted along the periphery of the cyst

**Результаты.** Краткая характеристика наблюдений представлена в таблице.

После хирургического лечения болевой синдром уменьшился в среднем с  $7,25 \pm 1,28$  до  $2,13 \pm 1,12$  балла по ВАШ ( $p < 0,01$ ), инвалидизация по ИОЖ снизилась с  $51,5 \pm 8,08$  до  $21,25 \pm 4,5$  балла ( $p < 0,01$ ). У всех пациентов достигнуто существенное (на 50% и более) снижение боли. Миелопатические проявления уменьшились, но полного регресса миелопатии не удалось добиться ни в одном наблюдении. Не отмечено осложнений при хирургическом лечении.

**Обсуждение.** Боль в шее и спине представляет собой одну из наиболее частых причин обращения за консультацией к врачу. В структуре причин боли в шее и спине преобладают скелетно-мышечные причины, радикулопатия встречается реже, обычно она является дискогенной [7–10]. Значительно реже радикулопатия вызвана периапартулярными кистами, однако в этой группе пациентов естественный регресс симптомов маловероятен и показано хирургическое лечение, эффективность которого требует дальнейшего уточнения.

Результаты проведенного исследования показали эффективность удаления кист в виде уменьшения болевого синдрома и проявлений миелопатии, а также уменьшения степени инвалидности пациентов, что согласуется с данными других авторов [5, 6, 11, 12].

Патогенез формирования периапартулярных кист фасеточных суставов, их классификация и даже собственно название патологии остаются предметом дискуссии. На настоящий момент описаны две гистологические разновидности периапартулярных кист. В зависимости от наличия или отсутствия в полости кисты синовиального эпителия периапартулярные кистозные образования фасеточных суставов можно разделить на синовиальные и ганглионарные [1, 13, 14]. Синовиальные кисты сообщаются с полостью сустава, стенки кисты состоят из рыхлой миксоидной соединительной или фиброколлагеновой ткани с синовиальной выстилкой [2, 3, 14]. Ганглионарные кисты не сообщаются с полостью сустава, не выстланы синовиальными клетками и заполнены гелеобразным содержимым [2, 15–17]. К. Tofuku и соавт. [18] описали дифференциацию между синовиальными и ганглиозными кистами путем выполнения КТ-артрографии фасеточного сустава, при этом после введения контрастного вещества в сустав синовиальная киста также заполняется им.

Патогенез формирования синовиальных и ганглионарных кист, вероятно, представляет собой единый процесс, в ходе которого первично образуется синовиальная киста, которая при потере связи с полостью сустава постепенно преобразуется в ганглионарную.

В связи с предполагаемым единством патогенеза С.С. Као и соавт. [19] предложили объединить синовиальные и ганглиозные кисты, обозначив эту патологию термином «юктафасеточные кисты». Y. Shima и соавт. [20] предложили название «дегенеративная интраспинальная киста» как более точное описание кист позвоночного канала, возникающих из структур позвоночника вследствие дегенеративно-дистрофического процесса, включая в группу источников образования кист не только фасеточные суставы, но и связки и диск. P. Christophis и соавт. [21] предложили термин «кистозное образование подвижного отдела позвоночника». Мы придерживаемся традиционного наименования – «периапартулярная киста». Этот термин наиболее

употребим в русскоязычной литературе; предполагаем, что в будущем он закрепится в качестве единственного обозначения данной патологии.

Точный механизм формирования периапартулярных кист на настоящий момент не определен. Некоторые авторы считают, что артропатия фасеточных суставов на фоне нестабильности является основной причиной возникновения синовиальных кист [11, 22, 23]. Сторонники другой теории придают большое значение последствиям хронического воспаления, возникающего на фоне повышенной механической нагрузки на сустав [11, 22, 23]. Подобный взгляд обоснован тем, что в любом суставе под действием повышенной нагрузки повышается образование факторов воспаления. На этом фоне нарушается эластичность капсулы сустава и повышается риск экструзии синовиальной оболочки через микроскопические дефекты капсулы в периапартулярное пространство [11, 24]. Таким образом, можно сделать вывод, что повышение нагрузки на дугоотростчатые суставы на фоне дегенерации диска и гипермобильности пораженного сегмента может привести к нарушению целостности суставной капсулы и пролабированию в ее дефекты синовиальной оболочки, из которой постепенно в течение длительного времени формируется киста. Избыточное высвобождение медиаторов воспаления на фоне повышения механической нагрузки на сустав приводит к грубому спаечному процессу в пространстве, окружающем сустав и прилегающему к нему. В результате спаечного процесса киста может постепенно отграничиться от полости сустава. На этом фоне структура ее стенки будет постепенно меняться. В спаечный процесс активно вовлекаются дуральные структуры, прилежащие к кисте (корешок и дуральный мешок). Грубый спаечный процесс в окружающем кисту пространстве хорошо известен нейрохирургам и является своеобразной «визитной карточкой» этой патологии.

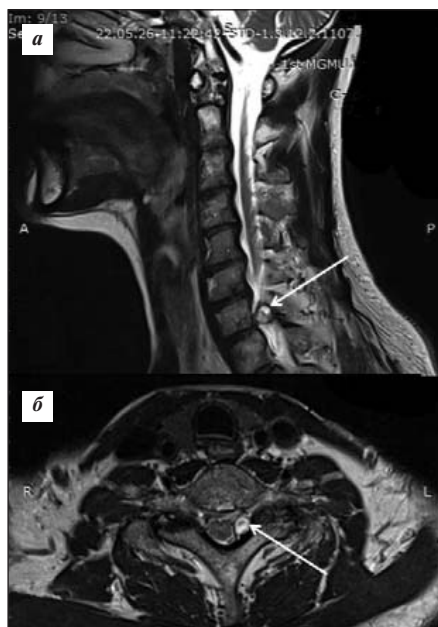
*Краткие сведения о пациентах с периапартулярными кистами шейного отдела позвоночника*  
*Brief information about patients with periarticular cysts of the cervical spine*

Пациент, пол, возраст	Локализация	Клиническая картина	Лечение
М., 56 лет	C <sub>VII</sub> –T <sub>I</sub>	Радикулопатия	Гемиламинэктомия, удаление кисты
М., 72 года	C <sub>VII</sub> –T <sub>I</sub>	«	То же
Ж., 47 лет	C <sub>II–III</sub>	«	« «
М., 64 года	C <sub>VII</sub> –T <sub>I</sub>	Миело-радикулопатия	« «
Ж., 68 лет	C <sub>V–VI</sub>	Радикулопатия	« «
М., 70 лет	C <sub>VI–VII</sub>	Миелопатия	Ламинэктомия, удаление кист
М., 62 года	C <sub>VII</sub> –T <sub>I</sub>	Миело-радикулопатия	Гемиламинэктомия, удаление кисты
Ж., 44 года	C <sub>VII</sub> –T <sub>I</sub>	Радикулопатия	То же

По данным литературы, периартикулярные кисты шейного отдела позвоночника более чем в половине случаев обнаруживаются на уровне  $C_{VII}-T_1$ , что связано с высокой осевой нагрузкой и подвижностью этого сегмента [12]. В нашей серии наблюдений также в пяти из восьми случаев кисты локализовались в шейно-грудном переходе.

По данным литературы, основанным на анализе нескольких исследований, в клинической картине периартикулярных кист шейного отдела позвоночника доминирует радикулопатия, которая была выявлена у 52,2% больных, миелопатия – у 44,8%, миелорадикулопатия – у 3% [12]. В нашем исследовании изолированная радикулопатия встретилась в пяти наблюдениях, миелорадикулопатия – в двух, миелопатия – в одном. Анализ клинических проявлений показывает, что миелопатический синдром при периартикулярных кистах шейного отдела позвоночника развивается менее чем в половине случаев, хотя кисты часто занимают значительную часть просвета позвоночного канала. Это связано с четкой латерализацией периартикулярных кист, которые всегда примыкают к фасеточному суставу и занимают по отношению к спинному мозгу латеральное или дорсолатеральное положение. Подобная локализация подразумевает высокий риск грубого стенозирования латерального рецессуса и сохранение значительной части просвета центрального канала, в котором лежит дуральный мешок. При этом спинной мозг может не только смещаться в противоположную от кисты сторону, но и деформироваться. Учитывая медленный темп формирования кист, процессы нейропластичности позволяют спинному мозгу адаптироваться к постепенно нарастающей латеральной компрессии – смещаться и деформироваться, занимая оптимальное для себя положение. Поэтому функция мозга во многих случаях значимо не страдает. Напротив, резкое сужение латерального рецессуса и вовлечение корешка в грубый спаечный процесс в абсолютном большинстве случаев приводит к развитию радикулопатического болевого синдрома.

Основой современной диагностики периартикулярных кист является МРТ-исследование. На МРТ кисты выглядят хорошо очерченными образованиями с гладкими стенками и экстрадуральным расположением, прилегающими к фасеточным суставам (рис. 3). На T2-взвешенных



**Рис. 3.** МРТ шейного отдела позвоночника пациента в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях в режиме T2.

Визуализируется левосторонняя периартикулярная киста на уровне  $C_{VII}-T_1$  (отмечена стрелкой)

**Fig. 3.** MRI of the patient's cervical spine in sagittal (a) and axial (b) projections in T2 mode. A left-sided periarticular cyst is visualized at the level of  $C_{VII}-T_1$  (marked with an arrow)

изображениях белковое содержимое кисты создает высокую интенсивность сигнала в сравнении с цереброспинальной жидкостью. Капсула кисты, напротив, имеет выраженный гипоинтенсивный сигнал, что создает типичную картину данной патологии. В нашей серии эти изменения были выявлены во всех наблюдениях. В режиме T1 содержимое кист имеет или слегка гиперинтенсивный сигнал в сравнении с ликвором, капсула более гиперинтенсивна. Эти изменения не столь специфичны, как картина в T2-режиме [25]. При контрастировании кисты могут накапливать контрастное вещество, что часто создает сложности в дифференциальной диагностике с опухолями позвоночного канала. В нашем исследовании контрастирование было проведено только в одном наблюдении. Киста накопила контрастный препарат. Поэтому контрастирование, с нашей точки зрения, не позволяет четко проводить дифференциальную диагностику между периартикулярными кистами и опухолями. Наиболее важным компонентом МР-семиотики периартикулярной кисты является картина сканирования в режиме T2. Реакция на введение контрастного препарата не является значимым диагностическим критерием.

**Заключение.** На настоящий момент нет общепринятой тактики лечения пациентов с периартикулярными кистами шейного отдела позвоночника, однако большинство авторов сходится во мнении, что симптоматические кисты следует лечить хирургическим путем, несмотря на то что есть единичные описания спонтанного регресса кист и успешного лечения путем аспирации содержимого кисты под КТ-контролем. Нет единого мнения по поводу объема операции. Учитывая патогенез формирования периартикулярных кист, связанный с гипермобильностью в пораженном суставе, некоторые авторы считают, что сегмент, в котором образовалась киста, после декомпрессии следует в обязательном порядке фиксировать. Эта точка зрения не является общепринятой. Большинство операций до настоящего времени сводятся к микрохирургическому удалению кисты без дополнительных стабилизирующих операций.

В своей работе мы также не производили дополнительной фиксации позвонков после выполнения декомпрессивного вмешательства. Повторных обращений в связи с рецидивом кист не было.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Евзиков ГЮ, Егоров ОЕ, Горбачева ЮВ. Поясничные периартикулярные кисты фасеточных суставов. Клинические наблюде-

ния и обзор литературы. *Неврологический журнал.* 2012;17(3):30-3.  
[Evzikov GYu, Egorov OE, Gorbacheva YuV.

Lumbar periarticular cysts: case series and literature review. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2012;17(3):30-3 (In Russ.).

2. Eck JC, Triantafyllou SJ. Hemorrhagic lumbar synovial facet cyst secondary to anticoagulation therapy. *Spine J*. 2005 Jul-Aug;5(4):451-3. doi: 10.1016/j.spinee.2005.01.005
3. Hsu KY, Zucherman JF, Shea WJ, Jeffrey RA. Lumbar intraspinal synovial and ganglion cysts (facet cysts). Ten-year experience in evaluation and treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Jan 1;20(1):80-9. doi: 10.1097/00007632-199501000-00015
4. Kotilainen E, Marttila RJ. Paraparesis caused by a bilateral cervical synovial cyst. *Acta Neurol Scand*. 1997 Jul;96(1):59-61. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00239.x
5. Lyons MK, Birch BD, Krauss WE, et al. Subaxial cervical synovial cysts: report of 35 histologically confirmed surgically treated cases and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Sep 15;36(20):E1285-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e31820709a8
6. Uschold T, Panchmatia J, Fusco DJ, et al. Subaxial cervical juxtafacet cysts: single institution surgical experience and literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Feb;155(2):299-308. doi: 10.1007/s00701-012-1549-0. Epub 2012 Nov 17.
7. Исайкин АИ, Насонова ТИ. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):98-104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 [Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):98-104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 (In Russ.)].
8. Рожков ДО, Шевцова КВ, Гринюк ВВ, Парфенов ВА. Результаты клинического неинтервенционного исследования ЭльБРУС. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):49-54. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-49-54 [Rozhkov DO, Shevtsova KV, Grinyuk VV, Parfenov VA. Results of ELBRUS clinical non-interventional study. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):49-54. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-49-54 (In Russ.)].
9. Исайкин АИ, Шмидт ТЕ, Шор ЮМ. Цервикальная радикулопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108 [Isaikin AI, Schmidt TE, Shor YuM. Cervical radiculopathy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108 (In Russ.)].
10. Парфенов ВА, Ламкова ИА. Хроническая скелетно-мышечная поясничная боль: коморбидные нарушения и терапия. *Медицинский совет*. 2021;(10):34-41. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-34-41 [Parfenov VA, Lamkova IA. Chronic musculoskeletal low back pain: comorbid disorders and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):34-41. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-34-41 (In Russ.)].
11. Kim HS, Damani N, Singh R, et al. Endoscopic Resection of Symptomatic Cervical Facet Cyst in Ankylosing Spondylitis. *World Neurosurg*. 2019 Jul;127:99-102. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.220. Epub 2019 Mar 29.
12. Pikiš S, Cohen JE, Barzilay Y, et al. Symptomatic facet cysts of the subaxial cervical spine. *J Clin Neurosci*. 2013 Jul;20(7):928-32. doi: 10.1016/j.jocn.2012.10.018. Epub 2013 May 16.
13. Cohen-Gadol AA, White JB, Lynch JJ, et al. Synovial cysts of the thoracic spine. *J Neurosurg Spine*. 2004 Jul;1(1):52-7. doi: 10.3171/spi.2004.1.1.0052
14. Kjerulf TD, Terry DW Jr, Boubelik RJ. Lumbar synovial or ganglion cysts. *Neurosurgery*. 1986 Sep;19(3):415-20. doi: 10.1227/00006123-198609000-00013
15. Jönsson B, Tufvesson A, Strömquist B. Lumbar nerve root compression by intraspinal synovial cysts. Report of 8 cases. *Acta Orthop Scand*. 1999 Apr;70(2):203-6. doi: 10.3109/17453679909011263
16. Khan AM, Synnot K, Cammisa FP, Girardi FP. Lumbar synovial cysts of the spine: an evaluation of surgical outcome. *J Spinal Disord Tech*. 2005 Apr;18(2):127-31. doi: 10.1097/01.bsd.0000156830.68431.70
17. Koenigsberg RA. Percutaneous aspiration of lumbar synovial cyst: CT and MRI considerations. *Neuroradiology*. 1998 Apr;40(4):272-3. doi: 10.1007/s002340050584
18. Tofuku K, Koga H, Komiya S. Facet arthrography of a cervical synovial cyst. *J Neurointerv Surg*. 2012 Jul;4(4):e17. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010017. Epub 2011 Jul 29.
19. Kao CC, Winkler SS, Turner JH. Synovial cyst of spinal facet. Case report. *J Neurosurg*. 1974 Sep;41(3):372-6. doi: 10.3171/jns.1974.41.3.0372
20. Shima Y, Rothman SL, Yasura K, Takahashi S. Degenerative intraspinal cyst of the cervical spine: case report and literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 Jan 1;27(1):E18-22. doi: 10.1097/00007632-200201010-00029
21. Christophis P, Asamoto S, Kuchelmeister K, Schachenmayr W. "Juxtafacet cysts", a misleading name for cystic formations of mobile spine (CYFMOS). *Eur Spine J*. 2007 Sep;16(9):1499-505. doi: 10.1007/s00586-006-0287-5. Epub 2007 Jan 4.
22. Eyster EF, Scott WR. Lumbar synovial cysts: report of eleven cases. *Neurosurgery*. 1989 Jan;24(1):112-5. doi: 10.1227/00006123-198901000-00021
23. Kim SW, Lee SM. Cauda equina syndrome caused by bilateral facet cyst accompanying spinal stenosis. *J Korean Neurosurg*. 2005;37:76-8.
24. Jost SC, Hsien Tu P, Wright NM. Symptomatic intraosseous synovial cyst in the cervical spine: a case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Sep 1;28(17):E344-6. doi: 10.1097/01.BRS.0000090501.42188.2A
25. Mak D, Vidoni A, James S, et al. Magnetic Resonance Imaging Features of Cervical Spine Intraspinial Extradural Synovial Cysts. *Can Assoc Radiol J*. 2019 Nov;70(4):403-407. doi: 10.1016/j.carj.2018.12.005. Epub 2019 Mar 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
17.02.2023/26.04.2023/28.04.2023

#### 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.

Башлачев М.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0442-4770>  
Евзиков Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

# Ассоциация гена циркадного ритма *ARNTL/BMAL1* с личностной тревожностью среди лиц 25–64 лет (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)»)

Гафаров В.В.<sup>1,2</sup>, Громова Е.А.<sup>1,2</sup>, Гагулин И.В.<sup>1,2</sup>, Панов Д.О.<sup>1,2</sup>, Максимов В.Н.<sup>1</sup>, Гафарова А.В.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

<sup>1,2</sup>Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

**Цель исследования** – изучить ассоциативные связи между личностной тревожностью (ЛТ) и однонуклеотидным полиморфизмом rs2278749 гена *ARNTL* среди лиц в возрасте 25–64 лет, проживающих в г. Новосибирске.

**Материал и методы.** По программе ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» была изучена случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет г. Новосибирска (725 мужчин, средний возраст – 43,4±0,4 года, респонс – 71,3%; 710 женщин, средний возраст – 44,8±0,4 года, респонс – 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в протокол программы ВОЗ.

Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкалы самооценки Спилбергера. У каждого второго респондента было проведено генотипирование изучаемых полиморфизмов гена *ARNTL*.

**Результаты.** Генотип С/С гена *ARNTL* встречался в общей популяции у 60,7% лиц (у 61,2% мужчин и 60,5% женщин); генотип С/Т встречался у 34,1% лиц (у 35,1% мужчин и 33,5% женщин) и генотип Т/Т в общей популяции выявлен у 5,2% лиц (у 3,7% мужчин и 6% женщин). Вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была в 2 раза выше ( $p<0,05$ ) в общей популяции и в 2,4 раза ( $p<0,05$ ) – среди женщин; среди носителей аллеля Т она была в 1,8 раза выше ( $p<0,05$ ) в популяции и в 2,1 раза ( $p<0,05$ ) – среди женщин. Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* 30,3% чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу ( $p=0,024$ ). Носители генотипа С/Т (21%) почти всегда, а носители генотипа Т/Т (27,8%) часто хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие ( $p=0,031$ ). Ответ «Я часто испытываю удовлетворение» преобладал (38,2%) среди носителей генотипа С/С, а ответ «Почти никогда не испытываю удовлетворение» – среди носителей генотипа С/Т (5,9%) гена *ARNTL* ( $p=0,044$ ).

**Заключение.** Установлено, что генотип С/С гена *ARNTL* чаще всего встречался в популяции; вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ, носителей аллеля Т в 2 раза выше, чем у носителей других генотипов гена *ARNTL*.

**Ключевые слова:** личностная тревожность; ген *ARNTL/BMAL1*; популяция.

**Контакты:** Валерий Васильевич Гафаров; [valery.gafarov@gmail.com](mailto:valery.gafarov@gmail.com)

**Для ссылки:** Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Панов ДО, Максимов ВН, Гафарова АВ. Ассоциация гена циркадного ритма *ARNTL/BMAL1* с личностной тревожностью среди лиц 25–64 лет (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):16–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-16-21

*Association of the circadian rhythm gene ARNTL/BMAL1 with personal anxiety among people aged 25–64*

*(WHO international program “MONICA-psycho-social (MOPSY)”)*

Gafarov V.V.<sup>1,2</sup>, Gromova E.A.<sup>1,2</sup>, Gagulin I.V.<sup>1,2</sup>, Panov D.O.<sup>1,2</sup>, Maksimov V.N.<sup>1</sup>, Gafarova A.V.<sup>1,2</sup>

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

<sup>1,2</sup>175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia

**Objective:** to study associations between personal anxiety (PA) and single nucleotide polymorphism rs2278749 of the *ARNTL* gene among individuals aged 25–64 years living in Novosibirsk.

**Material and methods.** Under the WHO program “MONICA-psycho-social (MOPSY)”, a random representative sample of the population aged 25–64 years in Novosibirsk was studied (725 men, mean age – 43.4±0.4 years, response – 71.3%; 710 women, mean age – 44.8±0.4 years, response – 72%). The general examination was carried out according to standard methods included in the protocol of the WHO program.

To assess PA, a form of Spielberger self-assessment scales was proposed. Every second respondent underwent genotyping of the studied polymorphisms of the *ARNTL* gene.

**Results.** The C/C genotype of the *ARNTL* gene was found in the general population in 60.7% of individuals (in 61.2% of men and 60.5% of women); the C/T genotype was found in 34.1% of individuals (in 35.1% of men and 33.5% of women) and the T/T genotype in the general population was found in 5.2% of individuals (in 3.7% of men and 6% women). The probability of PA development among carriers of the CT+TT genotypes of the *ARNTL* gene was 2 times higher ( $p<0.05$ ) in the general population and 2.4 times ( $p<0.05$ ) among women; among T allele car-



riers, it was 1.8 times higher ( $p < 0.05$ ) in the population and 2.1 times ( $p < 0.05$ ) among women. Carriers of the C/T genotype of the ARNTL gene were 30.3% more likely to believe that they almost always take everything too personally ( $p = 0.024$ ). Carriers of the C/T genotype (21%) almost always, and carriers of the T/T genotype (27.8%) often would like to be as happy as others ( $p = 0.031$ ). The answer “I often feel satisfaction” prevailed (38.2%) among the carriers of the C/C genotype, and the answer “Almost never feel satisfaction” among the carriers of the C/T genotype (5.9%) of the ARNTL gene ( $p = 0.044$ ).

**Conclusion.** It was found that the C/C genotype of the ARNTL gene was the most common in the population; the probability of PA occurrence among carriers of CT+TT genotypes, carriers of the T allele is 2 times higher than in carriers of other genotypes of the ARNTL gene.

**Keywords:** personal anxiety; gene ARNTL/BMAL1; population.

**Contact:** Valery Vasilyevich Gafarov; [valery.gafarov@gmail.com](mailto:valery.gafarov@gmail.com)

**For reference:** Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Panov DO, Maksimov VN, Gafarova AV. Association of the circadian rhythm gene ARNTL/BMAL1 with personal anxiety among people aged 25–64 (WHO international program “MONICA-psycho-social (MOPSY)”)*. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):16–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-16-21*

Циркадные ритмы – это приблизительно 24-часовые колебания поведенческих или физиологических процессов, которые позволяют организму предвидеть рутинные изменения окружающей среды и готовиться к соответствующему выравниванию, чтобы адаптироваться. Циркадные ритмы генерируются внутренними часами, основной водителем ритма которых расположен в супрахиазматических ядрах переднего гипоталамуса. Эти внутренние часы синхронизируются с внешними 24-часовыми часами, следуя сигналам, дающим время в первую очередь ежедневным переходам от света к темноте в среде обитания. Основные циркадные ритмы координируют периферические осцилляторы, которые поддерживают синхронизацию ряда физиологических функций, таких как высвобождение гормонов, температура тела, сердечно-сосудистая функция и физическая активность. В последнее время возрастает интерес к влиянию нарушения этих ритмов на здоровье [1]. На молекулярном уровне циркадные ритмы генерируются сетью белков. Белок CLOCK [2] соединяется с белком ARNTL (BMAL1) [3]. Белок NPAS2 [4] может заменить белки CLOCK и ARNTL2 (BMAL2) вместо ARNTL [5]. Парные гетеродимеры CLOCK/NPAS2 – ARNTL/ARNTL2 после этого активируют транскрипцию своих генов-мишеней [6].

В научной литературе генетические вариации в генах циркадных часов, как правило, рассматривают в связи с нарушениями сна [7]. Однако десинхронизация циркадных ритмов может приводить и к другим серьезным нарушениям, таким как нервно-психические заболевания, в том числе расстройства настроения, нейродегенеративным заболеваниям, нарушению обмена веществ, дисфункции сердечно-сосудистой системы, раку и нарушению регуляции иммунной системы [8].

Что касается вышеуказанных заболеваний, то определенные варианты гена ARNTL рассматривают в связи с расстройствами настроения [9], однако в некоторых случаях вышеупомянутые ассоциации противоречивы [10, 11], и поэтому установленные связи между полиморфизмом генов циркадных часов и предрасположенностью к заболеванию остаются неполными. Поэтому мы предположили, что генетическая изменчивость ключевых регуляторов циркадных ритмов – генов ARNTL – может способствовать риску развития тревожности.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования стало изучение ассоциативных связей между однону-

клеотидным полиморфизмом rs2278749 гена ARNTL и личностной тревожностью (ЛТ) в открытой популяции населения 25–64 лет г. Новосибирска.

**Материал и методы.** По программе ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [12] была изучена случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет г. Новосибирска (725 мужчин, средний возраст – 43,4±0,4 года, респонс – 71,3%; 710 женщин, средний возраст – 44,8±0,4 года, респонс – 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в протокол программы ВОЗ.

Участники скрининга, помимо стандартного эпидемиологического обследования, прошли психологическое тестирование, в котором определялся уровень ЛТ. Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкал самооценки Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [13], состоящий из 20 утверждений. Респонденты самостоятельно заполняли психосоциальный опросник. Для ответа на каждое утверждение было предусмотрено четыре градации по степени интенсивности проявления тревоги: 1 – «почти никогда», 2 – «иногда», 3 – «часто», 4 – «почти всегда». При анализе результатов самооценки имели в виду, что общий итоговый показатель мог находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов, причем чем выше итоговый показатель, тем выше уровень ЛТ. При интерпретации показателей использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкий уровень ЛТ (НУТ), 31–44 балла – умеренный уровень ЛТ (СУТ), ≥45 баллов – высокий уровень ЛТ (ВУТ). Опросник прошел строгую стандартизацию и проверку контроля качества в специализированных европейских центрах [14]. У каждого второго респондента 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).

**Статистический анализ** проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [15]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона [16]. Для оценки относительного риска развития заболевания методом логистической регрессии в качестве ковариат (факторов) использовались генетические параметры (генотипы

и аллели), тревога являлась зависимой переменной [17]. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости  $p \leq 0,05$  [15–17].

**Результаты.** В табл. 1 представлены частоты аллелей, генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в открытой популяции населения 25–64 лет. Наиболее распространенным генотипом во всех группах был генотип С/С гена *ARNTL*: в общей популяции – у 60,7% лиц (среди мужчин – у 61,2%, среди женщин – у 60,5%). Гетерозиготный генотип С/Т встречался у 34,1% лиц (35,1% мужчин и 33,5% женщин). Генотип Т/Т в общей популяции был у 5,2% лиц (3,7% мужчин и 6% женщин).

При распределении частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в открытой популяции населения 25–64 лет в сравнении с уровнем ЛТ мы не нашли статистически значимых различий как в общей популяции, так и в популяции мужчин и женщин (табл. 2).

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей, генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в популяции 25–64 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 1. Frequency of occurrence of alleles, genotypes of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the *ARNTL* gene in the population aged 25–64 years in Novosibirsk, n (%)

Популяция	Аллель		Генотип			Соответствие равновесию Харди–Вайнберга
	С	Т	С/С	С/Т	Т/Т	
Общая	543 (77,8)	155 (22,2)	212 (60,7)	119 (34,1)	18 (5,2)	$\chi^2=0,2622$ С-аллель – частота 0,7888; Т-аллель – частота 0,2112
Мужчины	211 (78,7)	57 (21,3)	82 (61,2)	47 (35,1)	5 (3,7)	$\chi^2=0,1927$ С-аллель – частота 0,795; Т-аллель – частота 0,205
Женщины	332 (77,2)	98 (22,8)	130 (60,5)	72 (33,5)	13 (6,0)	$\chi^2=0,9394$ С-аллель – частота 0,7851; Т-аллель – частота 0,2149

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в популяции населения 25–64 лет г. Новосибирска в сравнении с уровнем тревожности, n (%)

Table 2. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the *ARNTL* gene in the population aged 25–64 years in Novosibirsk in comparison with the level of anxiety, n (%)

Показатель	Общая популяция			Мужчины			Женщины	
	НУТ	СУТ	ВУТ	НУТ	СУТ	ВУТ	СУТ	ВУТ
Генотип:								
С/С	4 (100,0)	57 (59,4)	151 (60,6)	4 (100,0)	36 (60,0)	42 (60,0)	21 (58,3)	109 (60,9)
С/Т	0	33 (34,4)	86 (34,5)	0	20 (33,3)	27 (38,6)	13 (36,1)	59 (33,0)
Т/Т	0	6 (6,2)	12 (4,8)	0	4 (6,7)	1 (1,4)	2 (5,6)	11 (6,1)
всего	4 (100)	96 (100)	249 (100)	4 (100)	60 (100)	70 (100)	36 (100,0)	179 (100,0)
		$\chi^2=4,29$ ; $df=4$ ; $p>0,05$			$\chi^2=6,673$ ; $df=4$ ; $p>0,05$		$\chi^2=0,137$ ; $df=2$ ; $p>0,05$	
Аллель:								
С	8 (100,0)	147 (76,6)	388 (77,9)	8 (100,0)	92 (76,7)	111 (79,3)	55 (76,4)	277 (77,4)
Т	0	45 (23,4)	110 (22,1)	0	28 (23,3)	29 (20,7)	17 (23,6)	81 (22,6)
всего	8 (100,0)	192 (100,0)	498 (100,0)	8 (100)	120 (100,0)	140 (100,0)	72 (100,0)	358 (100,0)
		$\chi^2=4,188$ ; $df=2$ ; $p>0,05$			$\chi^2=4,151$ ; $df=2$ ; $p<0,05$		$\chi^2=0,001$ ; $df=2$ ; $p>0,05$	

Вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была выше в 2 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,079–3,918;  $p<0,05$ ] в общей популяции и в 2,4 раза (95% ДИ 1,088–5,346;  $p<0,05$ ) среди женщин. Результаты построения логистической регрессионной модели показали, что вероятность возникновения ЛТ среди носителей аллеля Т гена *ARNTL* была выше в 1,8 раза (95% ДИ 1,066–3,298;  $p<0,05$ ) в общей популяции и в 2,1 раза (95% ДИ 1,064–4,302;  $p<0,05$ ) в популяции женщин (табл. 3).

Были рассмотрены отдельные вопросы Шкалы личностной тревожности Спилбергера среди носителей различных генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL*. Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* (30,3%) чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу ( $\chi^2=14,582$ ;  $df=6$ ;  $p=0,024$ ). Носители генотипа С/Т (21%) почти всегда, а носители генотипа Т/Т (27,8%) часто хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие ( $\chi^2=13,922$ ;  $df=6$ ;  $p=0,031$ ).

Вариант ответа «Я часто испытываю удовлетворение» преобладал (38,2%) среди носителей генотипа С/С, а «Почти никогда не испытываю удовлетворение» – среди носителей генотипа С/Т (5,9%) гена *ARNTL* ( $\chi^2=12,955$ ;  $df=6$ ;  $p=0,044$ ; табл. 4).

**Обсуждение.** Приблизительно 60–70% людей с тревожностью имеют серьезные проблемы со сном – жалуются на свой сон, сообщая о трудностях в его инициации и поддержании. Полисомнографические исследования показали, что по сравнению со здоровыми людьми для людей с тревожностью характерны более длительная латентность сна, увеличение времени бодрствования и снижение эффективности сна [18]. Посколь-

Таблица 3. Вероятность возникновения ЛТ среди носителей однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена ARNTL (логистический регрессионный анализ)

Table 3. Probability of PA occurrence among carriers of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the ARNTL gene (logistic regression analysis)

rs2278749 ARNTL	Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (р)	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)
<b>СТ+ТТ:</b>							
в общей популяции	0,721	0,329	4,801	1	0,028	2,056	1,079–3,918
в популяции женщин	0,880	0,406	4,697	1	0,030	2,412	1,088–5,346
<b>Аллель Т:</b>							
в общей популяции	0,629	0,288	4,766	1	0,029	1,876	1,066–3,298
в популяции женщин	0,761	0,356	4,555	1	0,033	2,140	1,064–4,302

ку цикл «сон – бодрствование» неотъемлемо регулируется циркадными часами, серьезные проблемы со сном при тревожности предполагают потенциальную роль циркадной дисфункции. Циркадные ритмы регулируют экспрессию генов нейронов и поведение животных [19]. Приблизительно 24-часовые ритмы эндогенно управляются транскрипционно-трансляционными петлями генетической обратной связи [20]. У млекопитающих транскрипционные факторы Clock и Bmal1 образуют гетеродимеры и активируют транскрипцию генов *Period (Per)* и *Cryptochrome (Cry)*. В свою очередь, белки Per и Cry связываются с гетеродимерами Clock-Bmal1, транслоцируются в ядро клетки и репрессируют транскрипцию собственных генов [21]. При расстройствах настроения часто обнаруживаются аномальные суточные профили циркадных биомаркеров, включая кортизол и мелатонин [22]. В совокупности эти доказательства подтверждают, что дисфункция системы циркадного ритма может способствовать патогенезу тревожности [23].

Ген *Arntl* (*Bmal1* или *Mop3*) функционирует в центре петель генетической обратной связи, которые управляют циркадной экспрессией генов в клетках [24]. Его делеция приводит к полной потере циркадных ритмов в клетках и мышцах [25]. Гены часов человека, непосредственно регулируемые *BMAL1*, были идентифицированы как гены риска расстройств настроения; например, в логистическом регрессионном анализе зимняя депрессия была связана с тремя генами циркадных часов – *PER2*, *ARNTL* и *NPAS2* [26].

В нашем исследовании мы установили, что вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была выше в 2 раза в общей популяции и в 2,4 раза среди женщин. Относительный шанс воз-

никновения ЛТ был выше среди носителей аллеля Т гена *ARNTL* в 1,8 раза в общей популяции и в 2,1 раза в популяции женщин.

Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* (30,3%) чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу, хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие, и почти никогда не испытывали удовлетворение от жизни. А носители генотипа Т/Т часто хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие.

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена ARNTL в популяции населения 25–64 лет г. Новосибирска в сравнении с отдельными вопросами Шкалы личностной тревожности Spielbergera, n (%)

Table 4. The frequency of occurrence of genotypes of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the ARNTL gene in the population aged 25–64 years in Novosibirsk in comparison with individual questions of the Spielberger Anxiety Scale, n (%)

Утверждение, генотип	Варианты ответа				
	почти никогда	иногда	часто	почти всегда	всего
<b>«Я принимаю все слишком близко к сердцу»:</b>					
С/С	24 (11,3)	57 (26,9)	83 (39,2)	48 (22,6)	212 (100)
С/Т	2 (1,7)	39 (32,8)	42 (35,3)	36 (30,3)	119 (100)
Т/Т	1 (5,6)	6 (33,3)	7 (38,9)	4 (22,2)	18 (100)
всего	27 (7,7)	102 (29,2)	132 (37,8)	88 (25,2)	349 (100)
$\chi^2=14,582; df=6; p=0,024$					
<b>«Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие»:</b>					
С/С	27 (12,7)	103 (48,6)	56 (26,4)	26 (12,3)	212 (100)
С/Т	10 (8,4)	63 (52,9)	21 (17,6)	25 (21,0)	119 (100)
Т/Т	3 (16,7)	10 (55,6)	5 (27,8)	0	18 (100)
всего	40 (11,5)	176 (50,4)	82 (23,5)	51 (14,6)	349 (100)
$\chi^2=13,922; df=6; p=0,031$					
<b>«Я испытываю удовлетворение»:</b>					
С/С	2 (0,9)	120 (56,6)	81 (38,2)	9 (4,2)	212 (100)
С/Т	7 (5,9)	60 (50,4)	42 (35,3)	10 (8,4)	119 (100)
Т/Т	0	12 (66,7)	6 (33,3)	0	18 (100)
всего	9 (2,6)	192 (55,0)	129 (37,0)	19 (5,4)	349 (100)
$\chi^2=12,955; df=6; p=0,044$					

Это еще раз подтверждает более раннее наше исследование, проведенное в открытой популяции мужчин. Носители генотипа С/Т чаще испытывали серьезные конфликты в семье, сильнее переживали свои разочарования, у них чаще были тревожные сновидения, и они просыпались уставшими и изнуренными; кроме того, у них чаще встречался высокий уровень жизненного истощения, и они быстрее расстраивались. Носители генотипа Т/Т чаще принимали неприятности «близко к сердцу» и являлись более пунктуальными [27].

**Заключение.** По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. Наиболее распространенным генотипом во всех группах был генотип С/С гена *ARNTL*: в общей популяции – у 60,7% лиц (среди мужчин – у 61,2%, среди женщин – у 60,5%). Гетерозиготный генотип С/Т встречался у 34,1% лиц (35,1% мужчин и 33,5% женщин). Генотип Т/Т в общей популяции был у 5,2% лиц (3,7% мужчин и 6% женщин).

2. Вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была выше в 2 раза (95% ДИ 1,079–3,918;  $p < 0,05$ ) в общей популяции и в 2,4 раза (95% ДИ 1,088–5,346;  $p < 0,05$ ) среди женщин. Относительный шанс возникновения ЛТ среди носителей аллеля Т гена *ARNTL* была выше в 1,8 раза (95% ДИ 1,066–3,298;  $p < 0,05$ ) в общей популяции и в 2,1 раза (95% ДИ 1,064–4,302;  $p < 0,05$ ) в популяции женщин.
3. Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* (30,3%) чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу ( $\chi^2=14,582$ ;  $df=6$ ;  $p=0,024$ ). Носители генотипа С/Т (21%) почти всегда, а носители генотипа Т/Т (27,8%) часто хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие ( $\chi^2=13,922$ ;  $df=6$ ;  $p=0,031$ ). Ответ «Я часто испытываю удовлетворение» преобладал (38,2%) среди носителей генотипа С/С, а «Почти никогда не испытываю удовлетворение» – среди носителей генотипа С/Т (5,9%) гена *ARNTL* ( $\chi^2=12,955$ ;  $df=6$ ;  $p=0,044$ ).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Подколотная ОА, Подколотная НН, Подколотный НЛ. Циркадные часы млекопитающих: геновая сеть и компьютерный анализ. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(4/2):928-38. [Podkolodnaya OA, Podkolodnaya NN, Podkolodny NL. Mammalian circadian clock: gene network and computer analysis. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2014;18(4/2):928-38 (In Russ.)].
2. Vitaterna MH, King DP, Chang AM, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior. *Science*. 1994;264(5159):719-25. doi: 10.1126/science.8171325
3. Ikeda M, Nomura M. cDNA cloning and tissue-specific expression of a novel basic helix-loop-helix/PAS protein (BMAL1) and identification of alternatively spliced variants with alternative translation initiation site usage. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;233(1):258-64. doi: 10.1128/MCB.16.4.1706
4. Zhou YD, Barnard M, Tian H, et al. Molecular characterization of two mammalian bHLH-PAS domain proteins selectively expressed in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(2):713-8. doi: 10.1073/pnas.94.2.713
5. Ikeda M, Yu W, Hirai M, et al. cDNA cloning of a novel bHLH-PAS transcription factor superfamily gene, BMAL2: Its mRNA expression, subcellular distribution, and chromosomal localization. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275(2):493-502. doi: 10.1006/bbrc.2000.3248
6. Sasaki M, Yoshitane H, Du NH, et al. Preferential inhibition of BMAL2-CLOCK activity by PER2 reemphasizes its negative role and a positive role of BMAL2 in the circadian transcription. *J Biol Chem*. 2009;284(37):25149-59. doi: 10.1074/jbc.M109.040758
7. Kovanen L, Saarikoski ST, Aromaa A, et al. ARNTL (BMAL1) and NPAS2 Gene Variants Contribute to Fertility and Seasonality. *PLoS One*. 2010;5(4):e10007. doi: 10.1371/journal.pone.0010007
8. Lavtar P, Rudolf G, Maver A, et al. Association of circadian rhythm genes *ARNTL/BMAL1* and *CLOCK* with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190601. doi: 10.1371/journal.pone.0190601
9. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(3):234-41. doi: 10.1002/ajmg.b.30252
10. Robilliard DL, Archer SN, Arendt J, et al. The 3111 clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects. *J Sleep Res*. 2002;11(4):305-12. doi: 10.1046/j.1365-2869.2002.00320.x
11. Pedrazzoli M, Louzada FM, Pereira DS, et al. Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population. *Chronobiol Int*. 2007;24(1):1-8. doi: 10.1080/07420520601139789
12. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
13. Spielberger CD. Anxiety as an emotional state. Anxiety: Current trends in theory and research. New York: Academic Press, 1972. Vol. 1. P. 24-49.
14. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003; 237 p.
15. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер с нем. СПб.: ООО «DiaSoftЮП». 2015. 608 с. Byuyul A, Tsefel P. *SPSS: iskussvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonomernostey* [SPSS: data processing art. Analysis of statistical data and restore hidden patterns]. Transl. from German. St. Petersburg: LLC "DiaSoftYuP". 2002. 608 p. (In Russ.)].
16. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;150(5):898-9. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009
17. Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;(4):5-26. [Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grzhibovskiy AM. Multivariable logistic regression using SPSS software in health research. *Nauka i zdravookhraneniye*. 2017;(4):5-26 (In Russ.)].
18. Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):229-36. doi: 10.1080/09540260500104524
19. Takahashi JS, Hong H-K, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: Implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9:764-75. doi: 10.1038/nrg2430
20. Rosbash M, Bradley S, Kadener S, et al. Transcriptional feedback and definition of the circadian pacemaker in *Drosophila* and animals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:75-83. doi: 10.1101/sqb.2007.72.062

21. Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Med.* 2019;11:82. doi: 10.1186/s13073-019-0704-0
22. Corbett BA, Schupp CW, Levine S, Mendoza S. Comparing cortisol, stress, and sensory sensitivity in children with autism. *Autism Res.* 2009;2:39-49. doi: 10.1002/aur.64
23. Landgraf D, Long JE, Proulx CD, et al. Genetic Disruption of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus Causes Helplessness, Behavioral Despair, and Anxiety-like Behavior in Mice. *Biol Psychiatry.* 2016;80(11):827-35. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.03.1050
24. Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S, Bradfield CA. The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:5474-9. doi: 10.1073/pnas.95.10.5474
25. Bungler MK, Wilsbacher LD, Moran SM, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell.* 2000;103:1009-17. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00205-1
26. Partonen T, Trettlein J, Alpman A, et al. Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. *Ann Med.* 2007;39:229-38. doi: 10.1080/07853890701278795
27. Гафаров ВВ, Гагулин ИВ, Громова ЕА и др. Ассоциация полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* с некоторыми компонентами аффективных расстройств и нарушениями сна в мужской Новосибирской популяции 25–44 лет. *Мир науки, культуры, образования.* 2016;6(61):315-9. [Gafarov VV, Gagulin IV, Gromova EA, et al. Association of polymorphism rs2278749 gene *ARNTL* with certain affective disorders and sleep disorders in the male population of Novosibirsk, aged 25–44. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya.* 2016;6(61):315-9 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.03.2023/01.06.2023/04.06.2023

#### 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>

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

## Практика ведения пациентов с позиционным головокружением: ошибки в диагностике и лечении

Лаврик С.Ю.<sup>1</sup>, Борисов А.С.<sup>1,2</sup>, Шпрах В.В.<sup>1</sup>, Михалевич И.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск  
<sup>1</sup>Россия, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; <sup>2</sup>Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Спектр заболеваний, проявляющихся позиционным головокружением, включает доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), вестибулярную мигрень, опухоли головного мозга, демиелинизирующие и некоторые другие заболевания.

**Цель исследования** – изучение типичной практики ведения пациентов с позиционным головокружением.

**Материал и методы.** Обследовано 64 пациента с жалобами на позиционное головокружение. Проводились клиническое и неврологическое обследование, отоневрологический осмотр, включающий позиционные диагностические пробы, оценку спонтанного нистагма в видеоочках Френцеля, тесты плавного слежения, саккад, встряхивания головы, тест Фукуды.

**Результаты.** В большинстве (70%) случаев правильными диагнозами в кабинет головокружения были хроническая ишемия мозга, синдром позвоночной артерии и вегетососудистая дистония. При этом ни один из этих диагнозов не подтверждался в качестве ведущей причины головокружения. Самой распространенной ошибкой (62,5%) являлась постановка диагноза лишь на основании жалоб, без проведения отоневрологического осмотра и позиционных тестов. В качестве наиболее частых причин головокружения установлены ДППГ (64,6%), вестибулярная мигрень (20,3%) и вестибулярный нейронит (12,5%).

**Заключение.** В диагностике позиционного головокружения ведущую роль играет оценка клинических проявлений, отоневрологических тестов и характеристик позиционного нистагма.

**Ключевые слова:** головокружение; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; позиционное головокружение; диагностика; отоневрологический осмотр; позиционные тесты.

**Контакты:** Сергей Юрьевич Лаврик; [slavrick@gmail.com](mailto:slavrick@gmail.com)

**Для ссылки:** Лаврик СЮ, Борисов АС, Шпрах ВВ, Михалевич ИМ. Практика ведения пациентов с позиционным головокружением: ошибки в диагностике и лечении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):22–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-22-26

### *Managing patients with positional vertigo: diagnostic pitfalls and treatment*

*Lavrik S. Yu.<sup>1</sup>, Borisov A.S.<sup>1,2</sup>, Shprakh V.V.<sup>1</sup>, Mikhalevich I.M.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk  
<sup>1</sup>100, microrayon Yubileyny, Irkutsk 664049, Russia; <sup>2</sup>1, Krasnogo Vosstanya St., Irkutsk 664003, Russia*

*The spectrum of diseases manifested by positional vertigo includes benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), vestibular migraine, brain tumors, demyelinating and some other diseases.*

**Objective:** *to study the common practice of managing patients with positional vertigo.*

**Material and methods.** *64 patients with complaints of positional vertigo were examined. Clinical and neurological examination, otoneurological examination, including positional diagnostic tests, assessment of spontaneous nystagmus in Frenzel video glasses, tests of smooth tracking, saccades, head shaking, Fukuda test were carried out.*

**Results.** *In the majority (70%) of cases, the referral diagnoses for vertigo were chronic cerebral ischemia, vertebral artery syndrome, and vegetative-vascular dystonia. However, none of these diagnoses was confirmed as the leading cause of vertigo. The most common mistake (62.5%) was making a diagnosis only on the basis of complaints, without an otoneurological examination and positional tests. The most common causes of vertigo were BPPV (64.6%), vestibular migraine (20.3%) and vestibular neuronitis (12.5%).*

**Conclusion.** *In the diagnosis of positional vertigo, the evaluation of clinical manifestations, otoneurological tests and characteristics of positional nystagmus plays a leading role.*

**Keywords:** *vertigo; benign paroxysmal positional vertigo; positional vertigo; diagnostics; otoneurological examination; positional tests.*

**Contact:** *Sergey Yurievich Lavrik; [slavrick@gmail.com](mailto:slavrick@gmail.com)*

**For reference:** *Lavrik SYu, Borisov AS, Shprakh VV, Mikhalevich IM. Managing patients with positional vertigo: diagnostic pitfalls and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):22–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-22-26*

Головокружение – одна из распространенных жалоб пациентов неврологического и общемедицинского профиля. Важным критерием дифференциальной диагностики является наличие провоцирующего фактора. Так, самым частым провокатором системного головокружения является перемена положения тела в пространстве. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – клинический вариант, на долю которого приходится до 90% всех обращений по поводу позиционного головокружения [1]. Патогенетическим механизмом возникновения ДППГ является попадание кристаллов карбоната кальция (отолитов) из отолитовой мембраны в просвет полукружного канала со свободным перемещением по нему (каналолитиаз) или фиксации на купуле (купулолитиаз). Существующие на сегодняшний день теории купуло- и каналолитиаза взаимодополняют друг друга, объясняя различные варианты позиционного нистагма, наблюдаемые у пациентов с ДППГ [2].

Доброкачественный характер ДППГ обусловлен возможностью спонтанного регресса симптомов, который наблюдается у 30–50% пациентов в срок до 1 мес. Однако у части пациентов ДППГ приобретает рецидивирующее течение, а в ряде случаев головокружение может сохраняться на протяжении многих лет. ДППГ может дебютировать в любом возрасте, однако идиопатическая форма чаще встречается у пожилых пациентов. Более 90% всех случаев ДППГ классифицируются как идиопатические, тогда как симптоматические варианты чаще всего вызваны черепно-мозговой травмой, осложнением болезни Меньера или вестибулярного нейронита [3–5].

Развитие отолитиаза связывают с дегенерацией отолитовой мембраны, в качестве вероятных причин которой в ряде исследований выступают остеопороз, нехватка витамина D, пожилой возраст, дефицит эстрогенов [6–8], однако достоверные причины этого процесса в большинстве случаев остаются неизвестными.

Помимо ДППГ причинами позиционного головокружения могут служить поражения центральной части вестибулярного анализатора [9, 10]. По данным литературы, доля случаев центрального позиционного головокружения достигает 12% среди пациентов с позиционным головокружением и нистагмом [11].

С учетом широкой распространенности позиционного головокружения, в практической деятельности невролога нередко наблюдаются существенные диагностические ошибки, поскольку к заболеваниям, которые могут сопровождаться центральным позиционным головокружением, относятся церебральный инсульт, вестибулярная мигрень, объемные образования задней черепной ямки, рассеянный склероз и некоторые другие болезни. При выявлении у больных признаков атипичного позиционного нистагма показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [10–15].

**Цель исследования** – изучение клинико-диагностических особенностей позиционного головокружения у пациентов на специализированном амбулаторном приеме и анализ основных ошибок в тактике их ведения.

**Материал и методы.** За период 2021–2022 гг. обследовано 64 пациента в возрасте от 31 года до 77 лет (средний возраст –  $62,3 \pm 11,2$  года) с жалобами на позиционное головокружение, направленных на специализированный прием в кабинеты головокружения Клиники нервных болезней им. проф. Х.Г. Ходоса и консультативно-диагностического центра Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Отоневрологический осмотр включал диагностические пробы: Дикса–Холлпайка, МакКлюра–Пагнини, Хальмаги, координаторные пробы, оценку спонтанного нистагма в видеоочках Френцеля, тесты: плавного слежения, саккад, встряхивания головы, тест Фукуды. Во всех атипичных случаях, а также при центральных механизмах позиционного головокружения выполнялась МРТ головного мозга.

**Критериями исключения** из исследования были персистирующее постурально-перцептивное головокружение; состояния, затрудняющие общение с пациентом и проведение клинических тестов (включая деменцию); отказ пациента от участия в исследовании.

Среди 64 пациентов отмечено существенное преобладание лиц женского пола – 57 (89,1%) и пожилых – 37 (57,8%; табл. 1).

У 41 пациента (64,1%) было диагностировано ДППГ, среди них поражение заднего полукружного канала выявлено у 37 (90,2%), горизонтального полукружного канала – у трех (7,3%), у одного больного (2,5%) имелось мультиканальное поражение (задний и горизонтальный полукружные каналы, с одной стороны).

У 15 (23,4%) пациентов было диагностировано центральное позиционное головокружение, из них вестибулярная мигрень – у 13 (86,6%) пациентов, опухоли головного мозга – у одного (6,7%), обострение рассеянного склероза – у одного (6,7%). У 8 (12,5%) пациентов с жалобами на позиционный характер головокружения был диагностирован вестибулярный нейронит.

Для лечения ДППГ переднего и заднего полукружных каналов применялись маневры Эпли и Семонта, для лечения ДППГ горизонтального полукружного канала – маневры Лемперта, Гуфони.

**Результаты.** Сопоставление диагнозов до и после специализированного обследования представлено в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, более чем в 70% случаев в качестве направительных диагнозов в кабинет головокружения выступали хроническая ишемия мозга, синдром позвоночной артерии и вегетосудистая дистония. При этом ни один такой диагноз не

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту  
Table 1. Distribution of patients by sex and age

Число пациентов	Возраст (годы)			
	молодой (18–44)	средний (45–59)	пожилой (60–74)	старческий (старше 75)
Мужчины	1	2	4	0
Женщины	4	15	33	5
Всего	5	17	37	5

фигурирует в качестве причины головокружения после специализированного обследования.

Самой распространенной ошибкой являлась постановка диагноза лишь на основании жалоб, т. е. без проведения отоневрологического осмотра и позиционных тестов — 40 (62,5%) пациентов.

Диагностической ошибкой являлось неправильное проведение позиционных тестов, которое отмечено у 6 из 13 пациентов с ДППГ.

При ДППГ, как правило, выявляется типичный нистагм, имеющий латентный период в 1–5 с, длительностью до 1 мин. В нашем исследовании у 37 пациентов при проведении позиционных тестов выявлялся типичный ротаторно-вертикальный нистагм, указывающий на раздражение заднего полукружного канала. У трех пациентов при проведении теста МакКлора–Пагинни геотропный нистагм имел горизонтальное направление (горизонтальный полукружный канал), а у одного пациента с мультиканальным процессом отмечалось сочетание данных видов нистагма.

У всех пациентов с вестибулярным нейронитом отмечался типичный периферический нистагм в горизонтальной плоскости, усиливающийся при взгляде в здоровую сторону. У трех из восьми пациентов нистагм определялся лишь при исследовании в очках Френцеля.

У пациентов с демиелинизирующим заболеванием, а также у пациента с объемным образованием головного мозга отмечался спонтанный вертикальный нистагм вниз, усиливающийся при проведении позиционных тестов.

Наиболее интересны характеристики нистагма у пациентов с вестибулярной мигренью. У 10 пациентов нистагм определялся лишь во время приступа (по анализу домашних видеозаписей глазодвижений и взора), при этом у семи из них отмечался горизонтальный нистагм, меняющий направление в зависимости от направления взора (признак центрального нистагма), а у трех определялся вер-

тикальный нистагм вниз. У трех пациентов нистагм был выявлен при проведении позиционных тестов, у двух из них отмечался горизонтальный геотропный нистагм длительностью более 3 мин, у одного — строго вертикальный нистагм в тесте Дикса–Холлпайка с двух сторон.

Репозиционные маневры до специализированного приема проводились лишь двум пациентам из 13 с установленным диагнозом ДППГ.

В качестве лечения пациентам с различными причинами позиционного головокружения (49 из 64 пациентов) без достаточных оснований назначались нейропротективные и вазоактивные средства, реже — противорвотные препараты, витаминные комплексы и БАДы.

**Обсуждение.** Работы ведущих авторов в области отоневрологии во всем мире указывают на то, что доля гемодинамических нарушений и патологии шейного отдела позвоночника в качестве причин позиционного головокружения крайне мала. При этом в эпидемиологических исследованиях в качестве самых частых причин позиционного головокружения указываются такие диагнозы, как ДППГ и вестибулярная мигрень, возможно и сочетание этих заболеваний у одного пациента [16, 17]. Ряд авторов также указывают на возможную дисфункцию отолитового аппарата, которая развивается в рамках вестибулярной мигрени и приводит к кратковременным приступам позиционного головокружения [18].

Наличие позиционного головокружения не характерно для хронического цереброваскулярного заболевания или патологии шейного отдела позвоночника. Часто при обращении по поводу вестибулярных жалоб проводится избыточное обследование: МРТ головного мозга, исследования брахиоцефальных сосудов, рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника, при проведении которых могут обнаруживаться неспецифические сосудистые или дегенеративные изменения, что приводит к диаг-

ностическим ошибкам, вследствие которых большее число пациентов, страдающих позиционным головокружением, не получают эффективного лечения [10].

Результаты проведенного исследования подтверждают недостаточный уровень диагностики позиционного головокружения на амбулаторном этапе. Самой распространенной ошибкой (62,5%) являлась постановка диагноза лишь на основании жалоб, без проведения отоневрологического осмотра и позиционных тестов. Несмотря на то что ДППГ в большинстве случаев возможно заподозрить при опросе пациента, для верификации диагноза необходимо проведение диагностических позиционных тестов с выявлением нистагма, имеющего необходимые для постановки диагноза характеристики (наличие латентного периода, стадий «крещендо–декрещендо», совпадение направления нистагма с плоскостью тестируемого канала).

Таблица 2. *Диагнозы (до и после обследования) у пациентов с жалобами на позиционное головокружение, n (%)*

Table 2. *Diagnoses (before and after examination) in patients with complaints of positional vertigo, n (%)*

Диагноз	До обследования (направительный диагноз)	После обследования (заключительный диагноз)
Синдром позвоночной артерии	25 (39,1)	—
Хроническая ишемия мозга	21 (32,8)	—
ДППГ	13 (20,3)	41 (64,6)
Вегетососудистая дистония	3 (4,7)	—
Вестибулопатия неуточненная	2 (3,1)	—
Вестибулярная мигрень	—	13 (20,3)
Вестибулярный нейронит	—	8 (12,5)
Объемное образование головного мозга	—	1 (1,3)
Демиелинизирующее заболевание	—	1 (1,3)
Всего	64 (100)	64 (100)



Второй по распространенности диагностической ошибкой являлось неправильное проведение позиционных тестов. Выяснилось, что при проведении позиционных тестов голова оставалась выше уровня горизонтали, не выдерживался латентный период возникновения нистагма, проводилась только проба Дикса–Холлпайка без проведения пробы МакКлюера–Пагинни.

При сравнении с исследованиями, оценивающими ошибки при диагностике причин головокружения [10, 19], обращает на себя внимание повышение осведомленности врачей о механизмах развития позиционного головокружения. Так, ДППГ в качестве верного направительного диагноза в нашем исследовании было установлено в восьми случаях против двух случаев от общего количества пациентов с ДППГ в рассматриваемом исследовании 2014 г. (12,5 и 5,4% соответственно). Однако эффективное лечение по-прежнему не проводится даже при правильном диагнозе, репозиционные маневры в нашем исследовании на амбулаторном этапе выполнялись лишь двум пациентам из 13 (15,4%). Чаще всего в качестве лечения традиционно назначаются нейропротективные и вазоактивные средства, реже противорвотные препараты, витаминные комплексы и БАДы.

В связи с этим среди пяти пациентов с направительным диагнозом ДППГ после специализированного отоневрологического обследования в трех случаях была диагностирована вестибулярная мигрень, в одном случае — вестибулярный нейронит и в одном — демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

Следует иметь в виду, что спонтанный нистагм при периферическом поражении вестибулярного анализатора можно ошибочно принять за позиционный нистагм при ДППГ, а позиционный нистагм может быть вызван центральными причинами. Самыми частыми причинами центрального позиционного головокружения являются вестибулярная мигрень, демиелинизирующие заболевания,

токсические поражения центральной нервной системы, опухоли мозга, инсульт, вестибулярная пароксизмия [9, 14]. В связи с этим при выявлении признаков атипичного позиционного нистагма, когда нистагм не затухает длительное время либо отсутствует его латентный период в позиционных тестах, показано проведение МРТ головного мозга.

В организационном плане, помимо необходимости приобретения знаний и освоения практических навыков, определенным препятствием к выявлению и оценке нистагма может быть и отсутствие элементарного инвентаря, в частности очков Френцеля. Не всегда при наличии позиционного нистагма выполняется оценка спонтанного и взор-индуцированного нистагма, а также скрытого нистагма в пробе со встряхиванием головы. Так, при наличии вестибулярного нейронита спонтанный горизонтальный нистагм может присутствовать и при проведении позиционных диагностических тестов. Выключение фиксации зора при помощи очков Френцеля или видеочков позволяет усилить позиционный нистагм периферического происхождения и более точно определить его характеристики.

**Заключение.** При диагностике позиционного головокружения необходимо использовать общепринятые методики отоневрологического осмотра, неправильное проведение или игнорирование которых часто приводит к диагностическим ошибкам. Типичные характеристики нистагма и клинические особенности головокружения позволяют уже на амбулаторном приеме выявлять ДППГ и при его лечении проводить репозиционные маневры и назначать вестибулярную гимнастику. Атипичные характеристики позиционного нистагма (вертикальный нистагм, строго торсионный нистагм, длительный, незатухающий позиционный нистагм без латентного периода), а также позиционная рвота без нистагма требуют проведения МРТ головного мозга и должны насторожить врача в отношении центральных причин позиционного головокружения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee SH, Kim JS. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Clin Neurol.* 2010 Jun;6(2):51-63. doi: 10.3988/jcn.2010.6.2.51
- Dix MR, Hallpike CS. The pathology symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Med.* 1952 Jun;45(6):341-54. doi: 10.1177/0145561319871234
- Türk B, Akpınar M, Kaya KS, et al. Benign Paroxysmal Positional Vertigo: Comparison of Idiopathic BPPV and BPPV Secondary to Vestibular Neuritis. *Ear Nose Throat J.* 2021 Aug;100(7):532-5. doi: 10.1177/0145561319871234
- Yetiser S. Review of the pathology underlying benign paroxysmal positional vertigo. *J Int Med Res.* 2020 Apr;48(4):30060519892370. doi: 10.1177/0300060519892370
- Кутлубаев МА, Пальчун ВТ, Гусева АЛ и др. Различные формы головокружения и нарушения равновесия при болезни Меньера. *Вестник оториноларингологии.* 2021;86(1):90-5. doi: 10.17116/otorino20218601190
- [Kutlubaev MA, Pal'chun VT, Guseva AL, et al. Various types of vertigo and balance disorders in patients with Meniere's disease. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2021;86(1):90-5. doi: 10.17116/otorino20218601190 (In Russ.)].
- Jeong SH, Kim JS, Kim HJ, et al. Prevention of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D supplementation: A randomized trial. *Neurology.* 2020 Sep 1;95(9):e1117-e1125. doi: 10.1212/WNL.0000000000010343
- Jeong SH, Lee SU, Kim JS. Prevention of recurrent benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D supplementation: a meta-analysis. *J Neurol.* 2022 Feb;269(2):619-26. doi: 10.1007/s00415-020-09952-8
- Кутлубаев МА, Рахматуллин АР. Нарушения костно-минерального обмена в развитии доброкачественного позиционного пароксизмального головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(12):139-42. doi: 10.17116/jnevro2019119121139
- [Kutlubaev MA, Rakhmatullin AR. The impairment of bone-mineral metabolism in the development of benign paroxysmal positional vertigo. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(12):139-42. doi: 10.17116/jnevro2019119121139 (In Russ.)].
- Choi JY, Kim JH, Kim HJ, et al. Central paroxysmal positional nystagmus: Characteristics and possible mechanisms. *Neurology.* 2015 Jun 2;84(22):2238-46. doi: 10.1212/WNL.0000000000001640
- 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 psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 (In Russ.)].

11. Кунельская НЛ, Байбакова ЕВ, Заоева ЗО и др. Вертикальный нистагм вниз при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(5):22-7. doi: 10.17116/otorino20218605122 [Kunelskaya NL, Baybakova EV, Zaeva ZO, et al. Vertical downbeat nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021;86(5):22-7. doi: 10.17116/otorino20218605122 (In Russ.)].
12. Lemos J, Strupp M. Central positional nystagmus: an update. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1851-60. doi: 10.1007/s00415-021-10852-8
13. Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 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 psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 (In Russ.)].
14. Зайцева ОВ, Оверченко КВ, Хирнеткина АФ. Вестибулярная мигрень в структуре головокружения: современные представления. *Лечащий врач*. 2019;(10):20-4. doi: 10.26295/OS.2019.57.92.004 [Zaytseva OV, Overchenko KV, Khirnetkina AF. Vestibular migraine in vertigo structure: modern views. *Lechashchii vrach*. 2019;(10):20-4. doi: 10.26295/OS.2019.57.92.004 (In Russ.)].
15. Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):4. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 [Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 (In Russ.)].
16. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67-82. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4
17. Strupp M, Dlugaiczyk J, Ertl-Wagner BB, et al. Vestibular Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Apr 24;117(17):300-10. doi: 10.3238/arztebl.2020.0300
18. Yu J, Yu Q, Guan B, et al. Pseudo-Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Retrospective Study and Case Report. *Front Neurol*. 2020 Mar 24;11:187. doi: 10.3389/fneur.2020.00187
19. Бестужева НВ, Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):26-30. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-26-30 [Bestuzheva NV, Parfenov VA, Antonenko LM. Benign paroxysmal positional vertigo in outpatient practice: Diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):26-30. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-26-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
03.02.2023/06.05.2023/07.05.2023

### 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.

Лаврик С.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3125-0486>  
Борисов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-6909-5058>  
Шпрах В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>  
Михалевич И.М. <https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

# Функциональные характеристики вентральной лобной/переднеостровковой коры правого полушария в патогенезе бредовых убеждений: пилотное исследование

Паникратова Я.Р.<sup>1</sup>, Абдуллина Е.Г.<sup>1</sup>, Лебедева И.С.<sup>1</sup>, Дмитренко К.Ю.<sup>2</sup>, Юзбашян П.Г.<sup>2</sup>, Ильина Е.В.<sup>2</sup>, Костюк Г.П.<sup>2,3</sup>, Андрущенко А.В.<sup>3</sup>, Воронова Е.И.<sup>1,2</sup>, Дороженок И.Ю.<sup>1,2</sup>, Романов Д.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; <sup>3</sup>Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 2

Ранее на модели органических поражений головного мозга было показано, что вентральная лобная/переднеостровковая кора правого полушария (п-ВЛ/ПО) и ее функциональные связи (ФС) могут играть важную роль в оценке собственных убеждений и формировании бреда различного содержания.

**Цель** исследования — проверка гипотезы о связи функциональных характеристик данной области с бредовыми идеями у пациентов психиатрической клиники.

**Материал и методы.** Выборка включала 16 пациентов с бредовым расстройством и параноидной шизофренией. Анализировали ФС области в п-ВЛ/ПО с остальными вокселями в головном мозге, а также локальную согласованность и амплитуду низкочастотных колебаний BOLD-сигнала в этой области.

**Результаты.** «Убежденность» (Браунская шкала оценки убеждений, VABS) положительно коррелировала с ФС зоны интереса и области в затылочной коре правого полушария (преимущественно в затылочной части веретеновидной извилины и затылочном полюсе, а также в язычной извилине и нижней части латеральной затылочной коры). Корреляций клинических характеристик, связанных с бредовыми убеждениями, с локальной согласованностью и амплитудой низкочастотных колебаний BOLD-сигнала в области интереса обнаружено не было.

**Заключение.** Выявленные корреляции между бредовой убежденностью и ФС областей, связанных с оценкой убеждений и зрительным восприятием, могут отражать aberrantные нисходящие и/или восходящие процессы либо циклические процессы, описанные в байесовских моделях бреда.

**Ключевые слова:** бред; шизофрения; бредовое расстройство; функциональная магнитно-резонансная томография покоя; функциональные связи.

**Контакты:** Яна Романовна Паникратова; panikratova@mail.ru

**Для ссылки:** Паникратова ЯР, Абдуллина ЕГ, Лебедева ИС, Дмитренко КЮ, Юзбашян ПГ, Ильина ЕВ, Костюк ГП, Андрущенко АВ, Воронова ЕИ, Дороженок ИЮ, Романов ДВ. Функциональные характеристики вентральной лобной/переднеостровковой коры правого полушария в патогенезе бредовых убеждений: пилотное исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):27–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-27-34

## Functional characteristics of the right ventral frontal/anterior insular cortex in the pathogenesis of delusions: a pilot study

Panikratova Ya.R.<sup>1</sup>, Abdullina E.G.<sup>1</sup>, Lebedeva I.S.<sup>1</sup>, Dmitrenko K.Yu.<sup>2</sup>, Yuzbashian P.G.<sup>2</sup>, Ilyina E.V.<sup>2</sup>,

Kostyuk G.P.<sup>2,3</sup>, Andrushchenko A.V.<sup>3</sup>, Voronova E.I.<sup>1,2</sup>, Dorozhenok I.Yu.<sup>1,2</sup>, Romanov D.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Center, Moscow; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>3</sup>Psychiatric Hospital No. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow

<sup>1</sup>34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>2, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

Brain lesion studies demonstrated that the right ventral frontal/anterior insular cortex (r-VF/AI) and its functional connectivity (FC) can play an important role in belief evaluation and delusions of various content.

**Objective:** to test the hypothesis about the associations between the functional characteristics of this region and delusions in patients with mental disorders.

**Material and methods.** The sample included 16 patients with delusional disorder and paranoid schizophrenia. We analyzed the whole-brain FC of the r-VF/AI as well as the local coherence and amplitude of low-frequency fluctuations of BOLD signal in this region.

**Results.** The “Conviction” item of the Brown Assessment of Beliefs Scale was positively correlated with the FC between the region of interest and a cluster in the right occipital cortex (located predominantly in the occipital fusiform gyrus and the occipital pole and slightly extending to the

lingual gyrus and inferior lateral occipital cortex). Local coherence and amplitude of low-frequency fluctuations in the region of interest were not associated with clinical characteristics related to delusions.

**Conclusion.** The correlations of delusional conviction with FC between the regions involved in belief evaluation and visual perception may reflect aberrant top-down/bottom-up or cyclic processes described within the Bayesian models of delusions.

**Keywords:** delusions; schizophrenia; delusional disorder; resting-state functional magnetic resonance imaging; functional connectivity.

**Contact:** Yana Romanovna Panikratova; [panikratova@mail.ru](mailto:panikratova@mail.ru)

**For reference:** Panikratova YaR, Abdullina EG, Lebedeva IS, Dmitrenko KYu, Yuzbashian PG, Ilyina EV, Kostyuk GP, Andrushchenko AV, Voronova EI, Dorozhenok IYu, Romanov DV. Functional characteristics of the right ventral frontal/anterior insular cortex in the pathogenesis of delusions: a pilot study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):27–34.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-3-27-34

Бред определяется как стойкие убеждения, не соответствующие реальности и/или не разделяемые другими людьми той же культуры, обычно основанные на неверных выводах, устойчивые и ограниченно поддающиеся изменениям в свете противоречащих им данных [1]. Фабулы (содержательный комплекс, основная тема) разнообразны: бред преследования, воздействия, ущерба, величия, ипохондрический, эротоманический, дисморфобический бред и пр. Бредовые феномены, будучи транснозологическим образованием, могут возникать при широком круге психических заболеваний — при органическом поражении центральной нервной системы, аффективных заболеваниях, расстройствах шизофренического спектра. Устойчивость бреда значительно варьирует — от транзиторных до персистирующих/хронических форм. В случае патологии шизофренического спектра персистирующий бред может длительное время определять состояние, прежде всего при шизофрении (параноидная форма, F20.0 в МКБ-10) и бредовом расстройстве (F22 в МКБ-10). Соответственно, параноидная шизофрения и бредовое расстройство могут выступать в качестве адекватной исследовательской модели состояний, определяющихся в первую очередь стойкими бредовыми феноменами, а в случаях бредового расстройства — ограниченными практически исключительно бредом.

Бред изучается с клинической, психологической, социокультурной, биологической и других точек зрения, в частности, интерес исследователей уже более полувека вызывают мозговые корреляты бредовых убеждений. Такие исследования могут способствовать улучшению системы терапевтических интервенций (например, транскраниальная магнитная стимуляция) и разработке психофармакотерапевтических вмешательств, а также уточнению нейрокognитивных моделей бреда.

Одним из методов, применяемых для изучения мозговых коррелятов бредовых убеждений, является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) покоя. Подобные исследования на текущий момент немногочисленны. Анализ мозговых коррелятов бреда часто является лишь небольшим фрагментом работ, в которых пациенты с шизофренией сопоставляются с группами контроля по ряду нейровизуализационных показателей, а затем проводится анализ их корреляций с различными симптомами заболевания.

В части исследований используется эксплораторный подход: анализируются характеристики локальной согласованности BOLD-сигнала (ReHo [2]) и функциональных связей (ФС) во всем объеме головного мозга [3, 4]. Так, в исследовании T. Li и соавт. [4] у пациентов с хронической шизо-

френией выраженность бредовых убеждений была ассоциирована с ФС между таламусом и лобными (верхняя и средняя лобные извилины) и теменными (постцентральная извилина) областями мозга. В соответствии с данными B. Gao и соавт. [2], при шизофрении с преобладанием бреда в клинической картине наблюдается изменение локальной согласованности сигнала в передней поясной / верхней лобной извилине (с которым коррелирует выраженность бредовых убеждений) и затылочных областях. V. Vicens и соавт. [3] обнаружили у пациентов с бредовым расстройством снижение ФС островковой коры с остальными областями головного мозга.

В других работах авторы фокусируют внимание на ФС определенных зон интереса или функциональных сетей: например, таламус, островковая кора, лобно-подкорковые сети, дефолтная и фронто-париетальная сети, сеть определения значимости (salience network). По результатам этих работ, выраженность бреда ассоциирована со следующими показателями: ФС таламуса со средней височной извилиной правого полушария и мозжечком [5], ФС задней островковой коры правого полушария и таламуса [6], ФС стриатума с остальными вокселями внутри сети определения значимости [7], эффективные связи (effective connectivity) передней поясной извилины с таламусом [8] и дорсолатеральной префронтальной коры со стриатумом [9].

Как можно увидеть из приведенного краткого обзора, результаты исследований и применяемые в них методы анализа достаточно гетерогенны и на данный момент не позволяют однозначно описать мозговые механизмы формирования и поддержания бредовых убеждений [10, 11].

Наше внимание привлекла работа R. Darby и соавт. [12], в которой мозговые механизмы бреда рассматриваются на основании данных, полученных на модели мозговых поражений. Отталкиваясь от того, что бред встречается при совершенно различных по локализации поражениях, авторы предположили, что причиной возникновения симптома являются не поражения сами по себе, а нарушение ФС пораженных участков мозга с одними и теми же областями, работа которых, в свою очередь, нарушается по механизму диашиза. В исследовании применялся оригинальный многоступенчатый подход, включавший несколько метаанализов фМРТ-исследований активации интактного мозга при выполнении задач, а также анализ *lesion network mapping*<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Анализ *lesion network mapping* предполагал создание зон интереса, соответствующих индивидуальной локализации мозговых поражений, для последующего исследования их ФС с остальными вокселями во всем объеме головного мозга на основе данных фМРТ покоя большой выборки здоровых испытуемых.

Было показано, что области мозга, соответствующие локализации поражений у пациентов с бредом различного содержания, функционально связаны с лобной корой правого полушария, в том числе с областью в лобной/переднеостровковой коре. Те же области в лобной и лобной/переднеостровковой коре правого полушария активировались в задачах, связанных с оценкой убеждений.

В других работах также отмечается ведущая роль лобной коры правого полушария для функционирования «системы оценки убеждений», вносящей весомый вклад в поддержание бредовых идей вне зависимости от их содержания [13]. Тем не менее, насколько нам известно, до сих пор не было проведено исследований, направленных на проверку гипотезы о связи функциональных характеристик правой лобной/переднеостровковой коры с бредовыми убеждениями на основе данных фМРТ покоя пациентов психиатрической клиники без поражений головного мозга. Кроме того, остается неясным, важны ли функциональные характеристики самой этой области, ее ФС с другими областями мозга или и то, и другое.

**Целью** данного исследования стала проверка гипотезы об ассоциациях клинических показателей, связанных с бредовыми убеждениями, и функциональных характеристик лобной/переднеостровковой коры правого полушария (локальная согласованность сигнала, амплитуда низкочастотных флуктуаций, ФС с остальными вокселями во всем объеме головного мозга) по данным фМРТ покоя пациентов с бредовым расстройством и шизофренией. Зона интереса была создана на основе данных R. Darby и соавт. [12].

Дополнительно были проанализированы ассоциации между клиническими показателями, связанными с бредом, и когнитивными показателями, отражающими состояние регуляторных функций. Регуляторные функции в этом контексте вызывают особый интерес, так как, предположительно, вносят весомый вклад в оценку собственных убеждений. Так, их сохранность необходима для успешной детекции и оценки событий, противоречащих ожиданиям (conflict monitoring, prediction error [14]), для переключения между интерпретациями поступающей информации и отторгивания нерелевантных интерпретаций [15].

**Материал и методы.** Исследование проводилось согласно принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. В исследовании приняли участие 24 пациента, данные восьми из которых были исключены из анализа в связи с наличием либо признаков патологии головного мозга по данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ), либо выраженных артефактов движения на функциональных изображениях (более 15% выбросов по яркости изображений и величине движения). Итоговая выборка состояла из 16 пациентов с персистирующим бредом (9 женщин и 7 мужчин), средний возраст составил  $39,6 \pm 8,5$  года. Среди пациентов 10 имели диагноз бредового расстройства (F22) и шесть – диагноз параноидной шизофрении (F20.00). Бредовая фабула имела различное содержание: ипохондрический/соматический бред ( $n=7$ ), персекуторный ( $n=3$ ), воздействия ( $n=4$ ), отношения ( $n=1$ ), эротоманический ( $n=1$ ). Длительность заболевания (с момента манифестации бредового синдрома) составляла  $6,4 \pm 7,5$  года. Все пациенты получали индивидуально

подобранную антипсихотическую терапию. Величины дневной дозы нейролептиков оценивались в виде хлорпромазинового эквивалента, в среднем по группе –  $557,8 \pm 634$  мг/сут.

Пациенты находились на стационарном лечении в клиниках Научного центра психического здоровья в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств и в отделениях психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева г. Москвы, а также наблюдались амбулаторно на базе психотерапевтического отделения университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета и Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

**Критерии включения:** шизофрения параноидная, непрерывный тип (F20.00), бредовое расстройство (F22); возраст на момент обследования 18–65 лет включительно, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** затяжные аффективные психозы: мания с психотическими симптомами (F30.2); депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами (F32.3); органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство (F06.2); шизофреноподобное расстройство (F1x.50), бредовое расстройство (F1x.51), вызванные употреблением психоактивных веществ; наличие тяжелых неврологических и соматических заболеваний, противопоказаний к МРТ, психомоторного возбуждения и дезорганизации поведения на момент обследования.

Допустимый размер выборки определялся на основе размера эффекта корреляции выраженности бредовых идей и показателей ФС в работе A. Rotarska-Jagiela и соавт. [16]. Коэффициент корреляции Пирсона ( $-0,66$ ) был сконвертирован в  $f^2$  Коэна (по формулам [17]; <https://stats.oarc.ucla.edu/other/mult-pkg/faq/general/effect-size-power/faqhow-is-effect-size-used-in-power-analysis/>) и составил 1,595. Чтобы получить такой размер эффекта с вероятностью ошибки первого рода ( $\alpha$ ) 0,05 и мощностью 0,95 с использованием линейной множественной регрессии, требуемый размер выборки составляет 12 человек (G\*Power 3.1.9.7 [18]).

**Клиническая оценка.** Оценка выраженности клинических симптомов проводилась по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS [19]; русский перевод Левинского М.В., Афтанаса Л.И., 1992) и Браунской шкале оценки убеждений (Brown Assessment of Beliefs Scale, BABS [20, 21]). Суммарная оценка по шкале PANSS для группы составляла  $90,19 \pm 14,02$ , оценка по субшкале позитивных симптомов –  $22,13 \pm 4,51$ , негативных симптомов –  $23,19 \pm 5,62$ , симптомов общей психопатологии –  $44,88 \pm 8,04$  балла. Оценки по шкале BABS и отдельным пунктам шкалы PANSS представлены в табл. 1.

**Магнитно-резонансная томография.** Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). Функциональные T2\*-изображения получали с помощью последовательности EPI: TR = 2 с, TE = 35 мс, FA = 90°, 300 объемов, 34 среза, матрица  $64 \times 64$ , размер вокселя  $3,12 \times 3,12 \times 3,41$  мм, межсрезовое расстояние – 0,31 мм, время сканирования – 10 мин 6 с.

Участникам исследования давали инструкцию в течение функционального сканирования избегать любой систематической мыслительной деятельности («не фиксироваться на одной мысли, позволить мыслям свободно течь»), не засыпать и лежать неподвижно с закрытыми глазами. Для каждого участника исследования функциональные изображения были дополнены T1-взвешенными изображениями, полученными с использованием последовательности TFE: TR = 7,9 мс; TE = 3,5 мс, FA = 8°, 170 срезов, матрица 256×256, размер вокселя 1×1×1 мм, межсрезовое расстояние – 0 мм.

Предварительную обработку МР-изображений проводили с использованием пакета SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). Изображения ориентировали параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры. Производили коррекцию временного сдвига при получении отдельных срезов в рамках одного объема головного мозга; коррекцию артефактов движения в функциональных изображениях; совмещение (пространственную корегистрацию) функциональных изображений с анатомическими; сегментацию анатомических изображений на объемы серого, белого вещества и спинномозговой жидкости; приведение всех изображений к координатам пространства MNI; пространственное сглаживание функциональных изображений с использованием фильтра Гаусса (8 мм).

Дальнейшую обработку данных фМРТ проводили с помощью пакета CONN 19.c ([www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn)).

Вначале корректировали артефакты, связанные с движением головы испытуемых, и физиологические артефакты (ART-based identification of outlier scans for scrubbing, aCompCor, частотный фильтр 0,008–0,09 Гц; включение индивидуальных параметров движения в модель в качестве ковариат первого уровня). Далее с применением общей линейной модели со случайными эффектами анализировали корреляции клинических показателей, связанных с бредовыми убеждениями (все показатели из табл. 1), с ФС зоны интереса с остальными вокселями в головном мозге; были рассчитаны T-контрасты (seed-based connectivity; seed-to-voxel analysis;  $p < 0,001$  повоксельно с поправкой FDR на уровне кластера). Зона интереса – сфера радиусом 7 мм с координатами центра {42; 22; 0}, объемом 1432 мм<sup>3</sup> (рис. 1) – была создана с помощью пакета marsbar (<https://marsbar-toolbox.github.io/>) на основе данных R. Darby и соавт. [12] (в публикации авторов – Fig. 4C). В данной области (вентральная лобная / переднеостровковая кора правого полушария – п-ВЛ/ПО) было обнаружено пересечение результатов метаанализа фМРТ-исследований и анализа *lesion network mapping*: эта область демонстрировала как активацию в задаче на оценку убеждений, так и ФС практически со всеми областями мозга, пораженными у пациентов с бредом, независимо от его содержания [12]. Поскольку отдельные анализы были проведены для каждого клинического показателя (всего 9 анализов), статистический порог на уровне кластера был дополнительно скорректирован ( $p_{FDR} < 0,05/9$ , т. е.  $p_{FDR} < 0,006$ ).

Таблица 1. Клинические характеристики, связанные с бредовыми убеждениями  
Table 1. Clinical characteristics associated with delusional beliefs

Шкала, субшкала	Баллы, M±SD
<i>BABS</i>	
Убежденность (степень убежденности пациента в истинности существующей идеи)	2,81±1,22
Восприятие мнения других (оценка пациентом точки зрения окружающих относительно существующей идеи)	1,94±1,18
Объяснение различий во взглядах (объяснение пациентом различий в его собственных взглядах и оценке окружающих по поводу существующей идеи)	3,00±1,03
Непоколебимость (стойкость, ригидность) убеждений	3,00±1,21
Попытки опровергнуть собственные убеждения (наличие либо отсутствие собственных попыток пациента опровергнуть существующую идею)	2,81±1,28
Инсайт (осознание и признание того, что идея имеет психиатрическую/психологическую причину)	2,38±1,63
Общий балл (сумма 6 пунктов)	15,94±5,94
<i>PANSS</i>	
П1 Бред	5,25±0,86
П6 Подозрительность, идеи преследования	4,13±1,09

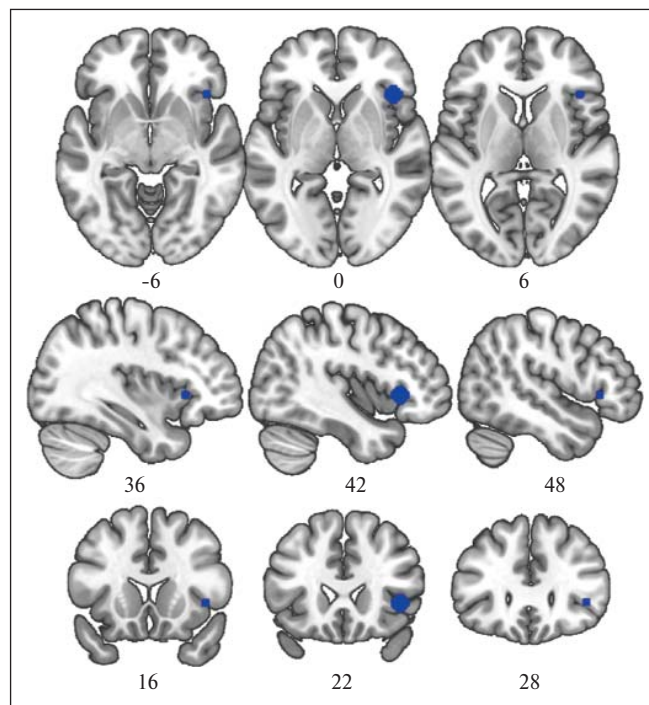


Рис. 1. Зона интереса в п-ВЛ/ПО, наложенная на шаблон MNI

Fig. 1. Region of interest in the r-VF/AI overlaid on the MNI template

<sup>3</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [nnp.ima-press.net](http://nnp.ima-press.net)

Также с применением общей линейной модели со случайными эффектами анализировались корреляции вышеуказанных клинических показателей (см. табл. 1) с локальной согласованностью BOLD-сигнала (local correlation, LCOR) и амплитудой низкочастотных колебаний BOLD-сигнала (amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) внутри выбранной зоны интереса. Статистические пороги для каждого из анализов:  $p < 0,001$  повоксельно,  $p_{FDR} < 0,006$  на уровне кластера.

Возраст и количество объемов головного мозга, искаженных из-за движения (выбросы), были включены во все модели в качестве ковариат второго уровня. Все ковариаты были центрированы.

**Нейропсихологическое обследование.** Регуляторные функции пациентов оценивались с помощью ряда тестов батареи «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS [22]; русская адаптация [23]): «Последовательность чисел», «Семантические вербальные ассоциации», «Фонологические вербальные ассоциации», «Башня Лондона». Нейропсихологическое обследование прошли 15 из 16 пациентов. Для анализа использовались сырые баллы. В табл. 2 представлены средние по группе результаты выполнения данных тестов.

Ассоциации между клиническими и нейропсихологическими показателями анализировались с помощью коэффициента корреляции Спирмена с поправкой на множественную проверку гипотез по методу FDR Бенджамини–Хохберга (5% ложноположительных результатов).

**Результаты.** Оценки по субшкале BABS «Убежденность» положительно коррелировали с ФС между п-ВЛ/ПО и кластером, расположенным преимущественно в затылочной части веретеновидной извилины и затылочном полюсе, незначительно распространяющимся на язычную извилину и нижнюю часть латеральной затылочной коры правого полушария (объем кластера 1824 мм<sup>3</sup>, {24; -92; -08};  $T(12) = 7,03$ ;  $p_{uncorrected} < 0,001$ ;  $p_{FDR} = 0,0049$  на уровне кластера; Cohen's  $f = 2,03$ ; рис. 2).

Корреляций клинических характеристик, связанных с бредовыми убеждениями, с локальной согласованностью и амплитудой низкочастотных флукуаций BOLD сигнала в п-ВЛ/ПО обнаружено не было.

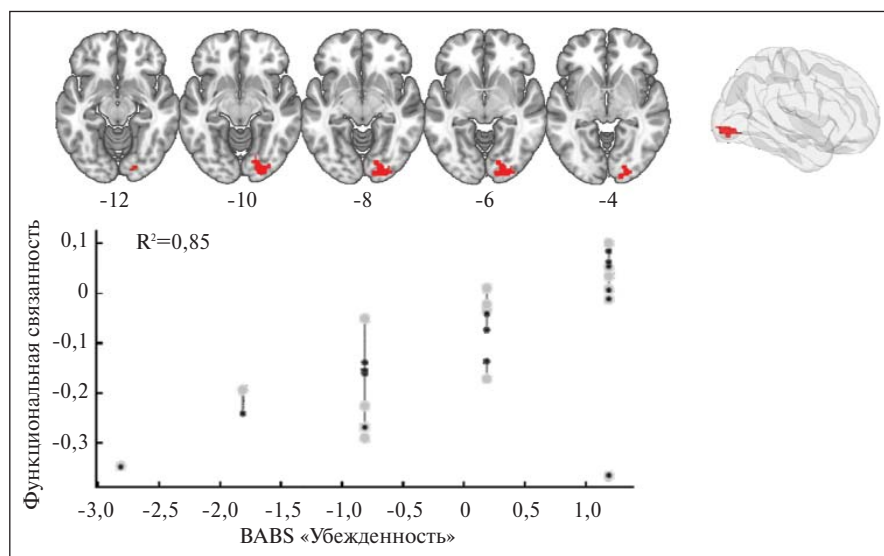
Выполнение теста «Башня Лондона» коррелировало с субшкалами BABS «Объяснение различий во взглядах» ( $r_s = -0,602$ ;  $p = 0,018$ ) и «Попытки опровергнуть собственные убеждения» ( $r_s = -0,516$ ;  $p = 0,049$ ). Продуктивность семантических вербальных ассоциаций коррелировала с субшкалой PANSS «Подозрительность, идеи преследования» ( $r_s = -0,627$ ;  $p = 0,012$ ). Однако эти результаты не проходили поправку на множественный анализ.

**Обсуждение.** В исследовании были обнаружены значимые ассоциации между бредовой убежденностью и ФС п-ВЛ/ПО с областью в затылочной коре правого полушария в группе пациентов с бредовым расстройством и шизофренией. Эти результаты согласуются с данными R. Darby и соавт. [12] об участии п-ВЛ/ПО в оценке собственных убеждений, которая операционализировалась через задачи на детекцию/оценку нарушающих ожидания событий. Высокая бредовая убежденность, оцениваемая по соответствующей субшкале BABS, предполагает, что противоречащие бредовым убеждениям события не распознаются как таковые или им не придается должный вес. Результаты нашего исследования также поддерживают ги-

Таблица 2. Сырые баллы по показателям шкалы BACS

Table 2. Raw BACS scores

Тест	Сырые баллы, M±SD
Последовательность чисел	19,53±3,38
Семантические вербальные ассоциации (животные)	17,07±4,43
Фонологические вербальные ассоциации (сумма по двум субтестам: слова на букву С, Б)	25,13±7,54
Башня Лондона	13,93±5,87



**Рис. 2.** Корреляции между субшкалой BABS «Убежденность» и ФС п-ВЛ/ПО с кластером в затылочных отделах правого полушария. Вверху — данный кластер, наложенный на шаблон головного мозга в пространстве MNI. Внизу — диаграмма значений ФС и центрированных баллов по субшкале «Убежденность» BABS.

Большие светлые точки — реальные значения (observed values), маленькие темные точки — предсказания модели (fitted values)

**Fig. 2.** Correlations between the BABS subscale “Conviction” and FC of the r-VF/AI with a cluster in the occipital regions of the right hemisphere. At the top: this cluster overlaid on the MNI template. At the bottom: a diagram of the FC values and centered scores for the BABS “Conviction” item. Large bright dots are the observed values and small dark dots are the fitted values

потезу R. Darby и соавт. о роли ФС п-ВЛ/ПО в патогенезе бреда независимо от его содержания и дополняют данные этих авторов, полученные на материале анализа *lesion network mapping*, с точки зрения функционирования мозга пациентов с бредовыми убеждениями без поражений головного мозга.

Обе области мозга, ФС между которыми коррелировали с выраженностью бредовой убежденности, располагались в правом полушарии. В литературе обсуждается его вклад в формирование и поддержание бредовых убеждений с точки зрения его роли в невербальной коммуникации, интеграции перцептивного опыта, бдительности (*attentional surveillance/vigilance*), обнаружении аномалий/новизны и обновлении убеждений [13]. Данные процессы могут обеспечивать возможность выдвижения адекватной объяснительной гипотезы относительно нового опыта, оценки этой гипотезы в контексте предшествующего опыта и фильтрации нерелевантной информации [13]. Примечательно, что психоз, и бред в частности, отмечается значительно чаще при поражении правого полушария, однако следует учитывать, что речевые нарушения у пациентов с левополушарными поражениями могут затруднять выявление психоза [24].

Кластер в затылочной коре правого полушария включал области, связанные как с низкоуровневыми, так и с более высокоуровневыми процессами зрительного восприятия: поля V1–V4 (в соответствии с вероятностным атласом [25]), а также области в латеральной затылочной коре и веретеновидной извилине. Первые обрабатывают информацию об отдельных характеристиках зрительных стимулов (ориентация, глубина, форма, цвет, движение), а вторые связаны с восприятием предметов и лиц [26]. Зрительная модальность является важным источником данных о внешнем мире, которые могут аномальным образом обрабатываться на разных уровнях при бреде различного содержания [27, 28].

В ряде работ также были получены данные о связи бредовых убеждений или позитивных симптомов в целом с функциональными характеристиками затылочной коры. Так, у пациентов с бредовыми убеждениями наблюдается снижение локальной согласованности BOLD-сигнала (ReHo) в верхней затылочной извилине левого полушария [2]. У представителей общей популяции с более выраженными субклиническими бредовыми идеями отмечается аномальная ФС стриарной/экстрастриарной зрительной коры с миндалиной, наиболее отчетливо проявляющаяся в группе с устойчивыми во времени субклиническими бредовыми убеждениями [29]. Выраженность позитивной симптоматики при шизофрении коррелирует с ФС внутри затылочной сети покоя, а также с ФС между затылочной сетью и рядом ассоциативных сетей, в том числе сети воображения [30]. Веретеновидная извилина в обоих полушариях отмечается среди областей мозга, функционирование которых изменено у пациентов с бредовыми убеждениями, независимо от содержания последних [10].

Подобные результаты рассматриваются некоторыми авторами с точки зрения первичного нейрокогнитивного дефицита восходящих (bottom-up) процессов, что перекликается с теорией Б. Мейхера [31] о бреде как об основной на нормативных когнитивных процессах интер-

претации аномального перцептивного опыта. В то же время существуют и точки зрения, согласно которым формирование бреда включает нарушения нисходящих (top-down) процессов в виде наличия у пациента исходных когнитивных искажений, которые влияют на восприятие или приводят к бредовым интерпретациям сенсорного опыта [32]. Иерархические байесовские модели бреда, в свою очередь, вообще отрицают разделение процессов получения/обработки информации на восприятие и мышление (оценку убеждений) как условное и не соответствующее реальности и настаивают на передаче информации в двух направлениях или по кругу: например, нарушение определения точности информации приводит к переоценке сенсорных данных по сравнению с априорными ожиданиями, следовательно, ожидания в значительной степени обновляются в соответствии с ошибкой предсказания и далее влияют на интерпретацию новых входящих сенсорных данных [33]. Байесовские модели на сегодняшний день являются влиятельными и, по нашему мнению, наиболее полно объясняют формирование и поддержание бредовых убеждений. Мы можем с осторожностью предположить, что aberrantные нисходящие и/или восходящие процессы либо циклические процессы, описанные в байесовских моделях, нашли отражение в полученной нами корреляции между бредовой убежденностью и ФС областей, связанных с оценкой убеждений и зрительным восприятием.

Наши результаты указывают на то, что с анализируемыми клиническими показателями бреда (шкалы BABS, PANSS) ассоциированы ФС п-ВЛ/ПО, а не ее внутренние функциональные характеристики (ALFF, LCOR). Однако этот результат нуждается в дальнейшей проверке, например в исследованиях с применением фМРТ, связанной с выполнением задачи.

Кроме того, как и ожидалось, мы выявили корреляции между показателями регуляторных функций (тесты «Башня Лондона» и «Семантические вербальные ассоциации») и клиническими характеристиками, связанными с бредовыми убеждениями, но эти результаты не прошли поправку на множественную проверку гипотез.

К ограничениям нашего исследования относятся небольшой размер выборки, обусловленный невысокой распространенностью бредового расстройства и шизофрении с преобладанием бреда в клинической картине. Также участниками данного исследования являлись пациенты с бредом различного содержания. Это соответствовало целям исследования (анализ функциональных характеристик мозга, ассоциированных с бредовыми убеждениями независимо от их содержания), однако полностью ограничивало возможность выявления особенностей, связанных с различными по содержанию бредовыми убеждениями. Отсутствие неклинической контрольной группы не позволяет делать выводы о том, являются ли ФС п-ВЛ/ПО и области в затылочной коре правого полушария в группе пациентов с бредовыми убеждениями аномально измененными.

**Заключение.** Таким образом, результаты нашего пилотного исследования поддерживают гипотезу R. Darby и соавт. [12] об участии п-ВЛ/ПО в оценке собственных убеждений и в патогенезе бреда независимо от его содержания. Ассоциация ФС внутри правого полушария с бре-



довой убежденностью согласуется с данными литературы о его значительной роли в формировании и поддержании бредовых идей. Выявленные корреляции между бредовой убежденностью и ФС областей, связанных с оценкой убе-

ждений и зрительным восприятием, могут отражать аберрантные нисходящие и/или восходящие процессы либо циклические процессы, описанные в байесовских моделях бреда.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
- Gao B, Wang Y, Liu W, et al. Spontaneous Activity Associated with Delusions of Schizophrenia in the Left Medial Superior Frontal Gyrus: A Resting-State fMRI Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133766. doi: 10.1371/journal.pone.0133766
- Vicens V, Radua J, Salvador R, et al. Structural and functional brain changes in delusional disorder. *Br J Psychiatry*. 2016;208(2):153-9. doi: 10.1192/bjp.bp.114.159087
- Li T, Wang Q, Zhang J, et al. Brain-Wide Analysis of Functional Connectivity in First-Episode and Chronic Stages of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017;43(2):436-48. doi: 10.1093/schbul/sbw099
- Ferri J, Ford JM, Roach BJ, et al. Resting-state thalamic dysconnectivity in schizophrenia and relationships with symptoms. *Psychol Med*. 2018;48(15):2492-9. doi: 10.1017/S003329171800003X
- Chen X, Duan M, He H, et al. Functional abnormalities of the right posterior insula are related to the altered self-experience in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;256:26-32. doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.09.006
- Orliac F, Naveau M, Joliot M, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):74-80. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.007
- Csukly G, Szabo A, Polgar P, et al. Fronto-thalamic structural and effective connectivity and delusions in schizophrenia: a combined DTI/DCM study. *Psychol Med*. 2021 Sep;51(12):2083-93. doi: 10.1017/S0033291720000859. Epub 2020 Apr 24.
- Limongi R, Mackinley M, Dempster K, et al. Frontal-striatal connectivity and positive symptoms of schizophrenia: implications for the mechanistic basis of prefrontal rTMS. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(1):3-15. doi: 10.1007/s00406-020-01163-6
- Arjmand S, Kohlmeier KA, Behzadi M, et al. Looking into a Deluded Brain through a Neuroimaging Lens. *Neuroscientist*. 2021;27(1):73-87. doi: 10.1177/1073858420936172
- Joyce EM. Organic psychosis: The pathobiology and treatment of delusions. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(7):598-603. doi: 10.1111/cns.12973
- Darby RR, Laganieri S, Pascual-Leone A, et al. Finding the imposter: brain connectivity of lesions causing delusional misidentifications. *Brain*. 2017;140(2):497-507. doi: 10.1093/brain/aww288
- Gurin L, Blum S. Delusions and the Right Hemisphere: A Review of the Case for the Right Hemisphere as a Mediator of Reality-Based Belief. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29(3):225-35. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16060118
- Perianez JA, Lubrini G, Garcia-Gutierrez A, Rios-Lago M. Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021;36(1):99-111. doi: 10.1093/arclin/aaaa034
- Petrolini V. When emotion and cognition do (not) work together: Delusions as emotional and executive dysfunctions. *Behav Brain Sci*. 2015;38:e84. doi: 10.1017/S0140525X14000995
- Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knochel V, et al. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;117(1):21-30. doi: 10.1016/j.schres.2010.01.001
- Walker DA. JMASM9: Converting Kendall's Tau For Correlational Or Meta-Analytic Analyses. *J Modern Appl Stat Meth*. 2003;2(2):525-30. doi: 10.22237/jmasm/1067646360
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91. doi: 10.3758/bf03193146
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
- Eisen JL, Phillips KA, Baer L, et al. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):102-8. doi: 10.1176/ajp.155.1.102
- Ассанович МВ, Ассанович МА. Оценка психометрических характеристик и минимально значимых клинических различий Браунской шкалы оценки убеждений (BABS – Brown Assessment of Beliefs Scale) при шизофрении. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019;10(1):61-8.
- [Assanovich MV, Assanovich MA. Evaluation of psychometric properties and minimally clinically important differences of the Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS) in schizophrenia. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya = Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2019;10(1):61-8 (In Russ.)].
- Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):283-97. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.011
- Саркисян ГР, Гурович ИЯ, Киф РС. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(3):13-9. [Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Keefe RS. Normative data for the Russian population and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Scale. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry*. 2010;20(3):13-9 (In Russ.)].
- Stangeland H, Orgeta V, Bell V. Poststroke psychosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):879-85. doi: 10.1136/jnnp-2017-317327
- Wang L, Mruczek RE, Arcaro MJ, Kastner S. Probabilistic Maps of Visual Topography in Human Cortex. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3911-31. doi: 10.1093/cercor/bhu277
- Grill-Spector K, Malach R. The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:649-77. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144220
- Nielsen KM, Nordgaard J, Henriksen MG. Delusional Perception Revisited. *Psychopathology*. 2022;55(6):325-34. doi: 10.1159/000524642. Epub 2022 May 19.
- Abdel-Hamid M, Brune M. Neuropsychological aspects of delusional disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(3):229-34. doi: 10.1007/s11920-008-0038-x
- DeCross SN, Farabaugh AH, Holmes AJ, et al. Increased amygdala-visual cortex connectivity in youth with persecutory ideation. *Psychol Med*. 2020;50(2):273-83. doi: 10.1017/S0033291718004221
- Orliac F, Delamillieure P, Delcroix N, et al. Network modeling of resting state connectivity points towards the bottom up theories of schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017;266:19-26. doi: 10.1016/j.pscychresns.2017.04.003

31. Maher BA. Delusional thinking and perceptual disorder. *J Individ Psychol.* 1974;30(1):98-113.

32. Hohwy J. Top-Down and Bottom-Up in Delusion Formation. *Philosophy, Psychiatry, Psychology.* 2004;11(1):65-70. doi: 10.1353/ppp.2004.0043

33. Williams D. Hierarchical Bayesian models of delusion. *Conscious Cogn.* 2018;61:129-47. doi: 10.1016/j.concog.2018.03.003

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2023/23.05.2023/27.05.2023

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

Исследование было проведено при финансовой поддержке грантом РФФИ 21-515-12007. 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 study was financially supported by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) grant 21-515-12007. 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.

Паникратова Я.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5698-4251>

Абдуллина Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-7328-8397>

Лебедева И.С. <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

Дмитренко К.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3390-5047>

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

Ильина Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-0091-4294>

Костюк Г.П. <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>

Андрюшенко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7702-6343>

Воронова Е.И. <http://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

Дороженок И.Ю. <http://orcid.org/0000-0003-1613-2510>

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

# Безопасность и переносимость ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: анализ более 1200 сессий

Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) находит все более широкое применение в исследовательской и клинической практике, поэтому особенно важными являются вопросы ее безопасности и переносимости. В настоящее время серьезные нежелательные эффекты (НЭ) являются крайне редкими. Более распространенные легкие НЭ, которые могут развиваться во время и после стимуляции, остаются менее изученными, однако могут влиять на переносимость процедуры и приверженность лечению.

**Цель** исследования – изучение переносимости и безопасности ТМС у пациентов и здоровых добровольцев.

**Материал и методы.** В рамках ретроспективного когортного исследования с помощью стандартизированных опросников оценивались НЭ во время и в течение 24 ч после ТМС у пациентов ( $n=103$ ) и здоровых добровольцев ( $n=74$ ).

**Результаты.** Всего проанализированы данные 1246 сессий. НЭ наблюдались во время 56,8% проанализированных сессий и в течение 24 ч после 21,5% сессий. В большинстве случаев они были легкими и не влияли на желание продолжать стимуляцию. Отказ от проведения ТМС из-за НЭ был зарегистрирован в шести случаях (3,3% участников), в трех из которых наблюдалась выраженная головная боль (ГБ) после стимуляции. Во время стимуляции чаще всего регистрировались сонливость (32,4%) и боль в области стимуляции (20,3%). Наиболее частым НЭ в течение 24 ч после ТМС была ГБ (13,3% сессий), в связи с чем описаны ее характеристики и предложены возможные диагностические критерии.

**Заключение.** НЭ могут возникать во время сессии ТМС и после нее, в большинстве случаев они являются легкими. ТМС-индуцированная ГБ, которая является наиболее частым НЭ в течение 24 ч после ТМС, может рассматриваться как отдельный тип вторичной ГБ, патогенез которой требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция; нежелательные эффекты; безопасность; переносимость; головная боль.

**Контакты:** Альфия Ходжаевна Забирова; [alfijasabirowa@gmail.com](mailto:alfijasabirowa@gmail.com)

**Для ссылки:** Бакулин ИС, Забирова АХ, Пойдашева АГ, Лагода ДЮ, Супонева НА, Пирадов МА. Безопасность и переносимость ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: анализ более 1200 сессий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-35-40

## Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation: an analysis of over 1200 sessions

Bakulin I.S., Zabirowa A.Kh., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Suponeva N.A., Piradov M.A.

Research Centre of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is increasingly used in research and clinical practice, therefore, the issues of its safety and tolerability are especially important. Currently, serious adverse reactions (ARs) are extremely rare. The more common mild ARs that can develop during and after stimulation remain less well understood but may affect procedure tolerance and treatment adherence.

**Objective:** to study the tolerability and safety of TMS in patients and healthy volunteers.

**Material and methods.** In a retrospective cohort study using standardized questionnaires, ARs were assessed during and within 24 hours after TMS in patients ( $n=103$ ) and healthy volunteers ( $n=74$ ).

**Results.** In total, the data of 1246 sessions were analyzed. ARs were observed during 56.8% of the analyzed sessions and within 24 hours after in 21.5% of the sessions. In most cases, they were mild and did not affect the intent to continue stimulation. TMS withdrawal due to ARs was reported in six cases (3.3% of participants), three of which experienced severe headache (HA) after stimulation. During stimulation, sleepiness (32.4%) and pain in the stimulation area (20.3%) were most often recorded. The most frequent AR within 24 hours after TMS was HA (13.3% of sessions), its characteristics are described and possible diagnostic criteria are proposed.

**Conclusion.** ARs can occur during and after a TMS session and are mild in most cases. TMS-induced HA, which is the most common AR within 24 hours after TMS, can be considered a distinct type of secondary HA, the pathogenesis of which requires further study.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation; adverse reaction; safety; tolerability; headache.

**Contact:** Alfiia Khodzhaevna Zabirowa; [alfijasabirowa@gmail.com](mailto:alfijasabirowa@gmail.com)

**For reference:** Bakulin IS, Zabirowa AKh, Poydasheva AG, Lagoda DYu, Suponeva NA, Piradov MA. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation: an analysis of over 1200 sessions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-35-40

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является методом неинвазивной стимуляции головного мозга, широко используемым в клинической практике и фундаментальных научных исследованиях [1, 2]. В связи с этим особое значение приобретает проблема ее безопасности и переносимости [3]. В настоящее время основными документами, регламентирующими противопоказания к ТМС, организационные меры по обеспечению безопасности, а также содержащими данные об основных нежелательных эффектах (НЭ), являются международные рекомендации от 2009 и 2020 гг. [4, 5].

При соблюдении рекомендаций по безопасности ТМС серьезные НЭ, в особенности эпилептические приступы, развиваются крайне редко [6–8]. Синкопальные состояния также являются очень редким НЭ, при этом они, вероятно, не связаны с биологическими эффектами ТМС [3].

Гораздо более распространены легкие НЭ во время и после стимуляции, мониторингу и изучению которых до настоящего времени уделялось меньше внимания. По данным литературы, их частота находится в широком диапазоне от 5 до 90% случаев, при этом во время процедуры наиболее часто регистрируются боль или дискомфорт в области стимуляции и головокружение [9–12]. Подобный разброс связан с различными факторами, в том числе с отличиями подходов к сбору данных. Осведомленность о частоте легких НЭ является важной, поскольку они определяют переносимость ТМС и в связи с этим могут влиять на приверженность пациента лечению или приводить к отказу здоровых добровольцев от участия в исследовании. По данным литературы, отказ от продолжения ТМС из-за подобных НЭ наблюдается в 7,6–9,1% случаев [12, 13]. Важность исследования переносимости ТМС с помощью стандартизированных структурированных опросников подчеркивается и в недавно опубликованном консенсусе экспертов [14].

НЭ могут возникать не только во время сессии ТМС, но и после ее завершения, причем последние изучены гораздо в меньшей степени. По данным одного из немногих исследований в данной области, НЭ развиваются чаще в течение 24 ч после стимуляции, чем во время нее, и наиболее частым НЭ после ТМС является головная боль (ГБ) [9]. Нашей группой с 2016 г. проводится оценка всех НЭ, возникающих во время и в течение 24 ч после ТМС, с помощью стандартизированных опросников. Представленный в 2019 г. предварительный анализ показал, что во время ТМС НЭ возникают в 59,5% случаев, после ТМС – в 50,2% случаев [15]. ГБ, развивающаяся в течение 24 ч после ТМС, характеризуется значительным полиморфизмом [16].

**Целью** настоящей работы стало дальнейшее изучение НЭ во время и в течение 24 ч после ТМС у пациентов и здоровых добровольцев с помощью анализа стандартизированных опросников. Подробно описана ГБ, возникающая в течение 24 ч после ТМС, и на основании результатов анализа предложены предварительные диагностические критерии ТМС-индуцированной ГБ.

**Материал и методы.** В ретроспективное когортное исследование было включено 177 участников (98 женщин и 79 мужчин): 74 здоровых добровольца (46 женщин и 28 мужчин) в возрасте 18 лет – 51 года (средний возраст – 24,4 года) и 103 пациента (52 женщины и 51 мужчина) в возрасте 22 лет – 71 года (средний возраст – 46 лет), которым в пе-

риод с 2016 по 2022 г. проводилась ТМС на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол 11-2/22 от 22.12.2021).

Диагнозы пациентов включали: умеренные когнитивные нарушения (УКН; n=45), рекуррентную депрессию (n=15), центральный постинсультный болевой синдром (n=9), невралгию тройничного нерва (n=8), рассеянный склероз (n=6), болезнь Паркинсона (n=6), постинсультную афазию (n=5) и др. (n=9). Пациентам и добровольцам проводилась высокочастотная (ВЧ; 10 или 20 Гц) и низкочастотная (НЧ; 1 Гц) ритмическая ТМС (pTMS), а также стимуляция интермиттирующими тета-вспышками (intermittent theta burst stimulation, iTBS) с частотой стимулов внутри вспышки 50 Гц и частотой вспышек 5 Гц. ТМС проводилась с помощью стимуляторов Magstim Rapid2 (Magstim Company, Великобритания), NBS Eximia NexStim (Nexstim Plc, Финляндия), Tamas (REMEDI Co. LTD, Южная Корея), MagPro X100 + MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания) с навигационной системой Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированным манипулятором Axilum Robotics TMS-Cobot (Axilum Robotics, Франция), Neuro-MSX (Нейрософт, Россия) с нейронавигационной системой VISOR2 (ANT Neuro, Германия). Для защиты органа слуха во время стимуляции использовались беруши. До проведения ТМС для исключения эпилептиформной активности участникам исследования выполнялась электроэнцефалография: «Нейрон-Спектр-4/П» («Нейрософт», Россия), actiChamp Plus 64 (BP-100-2511) (Brain Products GmbH, Германия).

Сразу после завершения сессии ТМС участники заполняли стандартизированные опросники для оценки НЭ во время стимуляции. Они включают описание особенностей болевых ощущений во время проведения ТМС (интенсивность по числовой шкале боли – ЧШБ, локализацию и характер), неприятные неболевые ощущения (тошнота, головокружение, сонливость, трудности концентрации внимания и др.). В последнем пункте опросника участник выбирает один из пяти вариантов ответа на вопрос, влияли ли НЭ во время процедуры на его желание продолжать лечение. Опросники для оценки НЭ, возникающих в течение 24 ч после ТМС, заполнялись непосредственно перед следующей сессией, проводившейся в интервале 24–72 ч после предшествующей. В них оценивается наличие в течение суток после стимуляции ГБ, боли в шее, снижения слуха или шума в ушах, трудностей концентрации внимания, изменений настроения и других НЭ. При наличии ГБ подробно описываются ее характеристики (интенсивность по 10-балльной ЧШБ, временной интервал от сессии ТМС до начала ГБ, время достижения максимальной интенсивности, локализация, дополнительные симптомы, способ купирования). Для остальных НЭ фиксируются время начала, длительность, выраженность по 5-балльной шкале, наличие подобных симптомов до проведения ТМС, а также предпринятые для купирования действия. Оба опросника содержат раздел для заполнения оператором, содержащий демографические данные, диагноз и особенности протокола.

Для *статистического анализа* использован пакет IBM SPSS Statistics (v.23). Сравнение данных проводилось

с помощью точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни. Доверительные интервалы (ДИ) определялись с помощью метода эффективной оценки (efficient score method) [17].

**Результаты.** В анализ НЭ суммарно были включены данные 1246 сессий ТМС (табл. 1). В зависимости от протокола интенсивность стимуляции составляла от 80 до 110% от моторного порога покоя (23–80% от максимальной мощности стимулятора).

Всего было проанализировано 1214 опросников НЭ во время стимуляции и 1063 опросника НЭ в течение 24 ч после ТМС.

НЭ были зарегистрированы во время 689 сессий (56,8% проанализированных опросников; 95% ДИ 53,9–59,6%) и в течение 24 ч после 229 сессий (21,5%; 95% ДИ 19,1–24,2%). Тяжелые НЭ, приводящие к отказу от проведения ТМС, были зарегистрированы у шести участников (3,3% от общего числа). В трех случаях причиной была выраженная ГБ в течение 24 ч после стимуляции (у одного здорового добровольца и у двух пациентов – с УКН и с рекуррентной депрессией). Другими причинами прекращения ТМС были развитие синкопального состояния у пациента с УКН (60 лет) и интенсивная боль во время стимуляции ДЛПФК у двух здоровых добровольцев.

В структуре НЭ, зарегистрированных во время стимуляции, преобладали легкие НЭ, наиболее частым из которых была сонливость (32,4% от проанализированных опросников), второй по распространенности стала боль в области стимуляции (20,3%), также пациенты отмечали мышечные сокращения (10,7%), трудности концентрации внимания (7,7%), в редких случаях – тошноту (1,1%) или головокружение (0,7%). Боль была легкой (1–3 балла по ЧШБ) в 74,9% случаев, умеренной (4–6 баллов) – в 21,5%, выраженной (7–10 баллов) – в 2%. Характер боли был пульсирующим/дергающим (45,3%), долбящим (36,4%), давящим (17,4%), жалящим/колющим (10,5%), жгучим (8,1%) и др. (11,3%).

Большинство НЭ во время стимуляции не влияли на желание участников продолжать ТМС: НЭ были выражены минимально или отсутствовали в 1053 сессиях (86,7% от общего числа опросников), были умеренными, но не приводящими к отказу от продолжения ТМС в 132 случаях (10,9%). Однократно были зарегистрированы НЭ, описанные пациентом как «тяжелые» (ощущение «прохождения электрического тока» в месте стимуляции), однако пациент изъявил желание продолжить курс терапии ТМС, в последующих сессиях подобное ощущение не повторялось.

Наиболее распространенными НЭ в течение 24 ч после ТМС были ГБ (141 сессия; 13,3% проанализированных опросников, 95% ДИ 11,3–15,5%). Другие НЭ включали изменения настроения (74 сессии; 7% опросников), трудности концентрации внимания (63 сессии; 5,9%), боль в шее (53 сессии; 5%), транзиторное ухудшение слуха или шум в ушах (27 сессий; 2,5%) и прочие (сонливость, тошнота, ощущение давления в области глазницы, несистемное головокружение, утомляемость и т. д. – 38 сессий; 3,6%).

ГБ, возникающая в течение суток после стимуляции, в большинстве случаев была умеренно или слабо выраженной и имела давящий или тупой характер; в 34 случаях (24,1% от всех случаев ГБ) ухудшалась при физической активности, в 29 (20,6%) – приводила к ограничению актив-

ности (табл. 2). Чаще всего она регрессировала самопроизвольно; в 26 случаях (18,4%) – после приема лекарственных препаратов, прежде всего нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или комбинированных анальгетиков (23; 16,3%); в одном случае прием обезболивающих был неэффективным.

ГБ статистически значимо чаще развивалась после стимуляции ДЛПФК по сравнению со стимуляцией М1 (точный критерий Фишера,  $p < 0,001$ ) и вертекса ( $p = 0,02$ ). Кроме того, ГБ статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами с другими диагнозами ( $p = 0,02$ ), в то время как для пациентов с УКН статистически значимых различий по сравнению с остальными пациентами не выявлено ( $p = 1,0$ ). Статистически значимых различий частоты ГБ между пациентами и здоровыми добровольцами обнаружено не было ( $p = 0,74$ ). Кроме того, ГБ чаще возникала у участниц женского пола ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что в ряде случаев ГБ после ТМС имела некоторые черты мигренозной, например ухудшалась при физической нагрузке, приводила к ограничению активности, сопровождалась тошнотой или фотофобией (см. табл. 2), однако типичных приступов, соответствующих диагностическим критериям мигрени, после ТМС зарегистрировано не было. Также ни в одном из случаев после ТМС участники не описывали развитие ауры перед приступом ГБ, хотя у троих из них в анамнезе была мигрень с аурой.

Таблица 1. *Характеристики протоколов рТМС*  
Table 1. *Characteristics of repetitive TMS protocols*

Параметры стимуляции	Количество сессий
<b>Частота:</b>	
ВЧ рТМС:	
20 Гц	701
10 Гц	441
НЧ рТМС	68
iTBS	36
<b>Мишень (область):</b>	
ДЛПФК:	
слева	611
справа	11
М1:	
слева	101
справа	65
билатерально	105
вертекс	186
ДМО (слева)	73
нижняя лобная извилина:	
слева	10
справа	37
теменная кора (слева)	19
верхняя височная извилина:	
слева	10
справа	9
V1	9

**Примечание.** ВЧ рТМС – высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; НЧ рТМС – низкочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; iTBS (intermittent theta-burst stimulation) – стимуляция интермиттирующими тета-вспышками; ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора; М1 – первичная моторная кора; ДМО – дополнительная моторная область; V1 – первичная зрительная кора.

**Обсуждение.** По результатам анализа стандартизированных опросников получены данные относительно структуры и характеристик НЭ, развивающихся во время и в течение 24 ч после ТМС. Хотя НЭ регистрировались относительно часто как во время (56,8%), так и после (21,5%) ТМС, большинство их имели легкий характер. Тяжелые НЭ, приводящие к прекращению стимуляции, ре-

гистрировались крайне редко. Поскольку ГБ была наиболее часто регистрируемым в течение 24 ч после ТМС НЭ и оказывала значимое влияние на желание участников продолжать стимуляцию, мы подробнее остановились на описании ее характеристик, которые могут быть важными как с исследовательской точки зрения, так и для практического применения. Полученные предварительные результаты дополнительно подтверждают важность использования стандартизированных опросников для оценки НЭ ТМС и могут стать отправной точкой для проведения будущих исследований на более крупных выборках, особенно в отношении НЭ, возникающих в течение 24 ч после ТМС.

Таблица 2. *Характеристики ГБ, развивающейся в течение 24 ч после ТМС*

Table 2. *Characteristics of HA developed within 24 hours after TMS*

Характеристики	Количество сессий (доля от всех случаев ГБ, %)
<b>Интенсивность:</b>	
легкая (1–3 балла по ЧШБ)	59 (41,8)
умеренная (4–6 баллов по ЧШБ)	61 (43,3)
тяжелая (7–9 баллов по ЧШБ)	21 (14,9)
<b>Время начала (от завершения сессии ТМС):</b>	
<1 ч	81 (57,4)
1–2 ч	21 (14,9)
3–4 ч	9 (6,4)
>4 ч	30 (21,3)
<b>Время достижения максимума интенсивности (от начала приступа ГБ):</b>	
в течение 1 ч	75 (53,2)
1–2 ч	25 (17,7)
3–4 ч	14 (10)
>4 ч	25 (17,7)
нет данных	2 (1,4)
<b>Длительность:</b>	
<1 ч	28 (19,85)
1–2 ч	24 (17)
2–4 ч	28 (19,85)
>4 ч	61 (43,3)
<b>Описание:</b>	
давящая/сжимающая	84 (59,6)
тупая	58 (41,1)
пульсирующая	11 (7,8)
другое (жгучая, колющая и др.)	22 (5,6)
<b>Локализация:</b>	
билатеральная:	88 (62,4)
регионарная/мультифокальная	80 (56,7)
диффузная	8 (5,7)
унилатеральная	51 (36,2)
<b>Распространение:</b>	
лобная область	72 (51,1)
височная область	64 (45,4)
теменная область	57 (40,4)
затылочная область	23 (16,3)
Не уточнены локализация и распространение	2 (1,4)
Иррадиация в область шеи	24 (17)
<b>Сопутствующие симптомы:</b>	
тяжесть в шее	42 (29,8)
тошнота	17 (12)
слезотечение	16 (11,3)
головокружение	14 (9,9)
снижение аппетита	12 (8,5)
фото-/фонофобия	7 (5)

За проанализированный период не зарегистрировано случаев эпилептических приступов после ТМС, что косвенно подтверждает их крайне низкую частоту при проведении стимуляции с параметрами, соответствующими рекомендациям по безопасности. Тяжелые НЭ, приводящие к прекращению проведения ТМС, зарегистрированы у 3,3% участников (три случая ГБ в течение 24 ч после ТМС, а также один случай синкопального состояния и два случая интенсивной боли в области стимуляции во время ТМС), что согласуется с результатами метаанализа, проведенного P. Zis и соавт. [12] (2,5%).

В нашем исследовании частота НЭ во время сессии ТМС была достаточно высокой (56,8%), однако следует отметить, что большинство из них носили легкий характер и часто были связаны с особенностями проведения ТМС. Так, наиболее распространенным НЭ являлась сонливость, которая, по всей видимости, обусловлена необходимостью оставаться в неподвижном расслабленном состоянии во время проведения ТМС в течение 20–30 мин. Как и в предыдущих исследованиях, достаточно часто регистрировалась боль в области стимуляции [9], однако в большинстве случаев (74,9%) она носила скорее характер дискомфорта, имея легкую выраженность (1–3 балла по ЧШБ). Существенно реже отмечалась умеренная (4–6 баллов) или выраженная (7–10 баллов) боль (21,5 и 2% соответственно), которая в единичных случаях приводила к отказу от продолжения ТМС (1,1%).

Согласно результатам данного исследования, ГБ является наиболее частым НЭ, развивающимся в течение 24 ч после ТМС (13,3%), что согласуется с результатами исследования, проведенного L. Maizey и соавт. [9]. По нашему мнению, ГБ, наблюдаемая в течение 24 ч после ТМС, может рассматриваться как отдельный тип вторичной ГБ – ТМС-индуцированная ГБ [16]. Она может быть интенсивной (15% случаев ГБ в нашем исследовании) и влиять на приверженность пациента лечению или на продолжение участия в исследовании в случае здоровых добровольцев. Основными признаками ТМС-индуцированной ГБ, по нашим данным, являются: билатеральная локализация, давящий или тупой характер и легкая или умеренная интенсивность. Подобная ГБ чаще всего развивается в течение первых 4 ч после ТМС, длится 2 ч и более, прекращается самопроизвольно либо купируется НПВС. Таким образом, по своим характеристикам ТМС-индуцированная ГБ имеет сходство с ГБ напряжения. Безусловно, ТМС-индуцированная ГБ может диагностироваться только в том случае, если исключены иные вероятные причины вторичной ГБ.

Механизмы развития ТМС-индуцированной ГБ до настоящего времени остаются не выясненными. Боль во время стимуляции, наиболее вероятно, обусловлена периферическими механизмами (активацией мышечных и нервных волокон вблизи стимулируемой области [4, 18]) и действием механических факторов (вынужденное положение шеи во время стимуляции, контакт с койлом в области стимуляции) [19]. Периферические механизмы могут играть роль и в развитии ГБ после ТМС, на что косвенно указывает высокая частота ее развития после стимуляции ДЛПФК. В проекции ДЛПФК на кожу головы выше плотность сенсорных нервных волокон по сравнению с более задними областями скальпа. Кроме того, стимуляция в данной области ассоциирована с более выраженными сокращениями мимической мускулатуры. Следует отметить, что до настоящего времени остается неизученной роль психологических факторов в развитии ТМС-индуцированной ГБ, что необходимо учитывать при проведении дальнейших исследований. Таким образом, механизмы патогенеза ТМС-индуцированной ГБ требуют более детального изучения.

Важным вопросом является изучение особенностей частоты и характера ТМС-индуцированной ГБ у пациентов или добровольцев с первичной ГБ в анамнезе. Особенный интерес в данном отношении представляют пациенты с мигренью, при этом изучается как использование ТМС в качестве терапевтического метода, так и оценка переносимости при применении в качестве терапии других заболеваний или с исследовательскими целями. В отдельных небольших исследованиях показана плохая переносимость рТМС у данной категории пациентов: в частности, в исследовании ВЧ рТМС М1 в качестве профилактической терапии мигрени у трех из шести пациентов активная стимуляция была завершена досрочно из-за увеличения тяжести ГБ (n=2) или выраженной боли, начавшейся во время стимуляции и сохранявшейся в течение дня (n=1) [20]. По данным другого исследования, у пациентов с мигренью частота НЭ (боли или дискомфорта в области стимуляции и ГБ) статистически значимо выше, чем у пациентов с депрессией, как при активной стимуляции, так и при ее имитации [21]. С другой стороны, в большинстве крупных исследований ТМС ДЛПФК и М1 в качестве профилактики мигрени не было зарегистрировано приступов мигрени после проведения ТМС [22, 23]. Таким образом, в настоящее время возможность провоцирующего действия ТМС при мигрени не подтверждена, и наличие у пациента мигрени в анамнезе не яв-

ляется противопоказанием к проведению ТМС. Одним из важных направлений для дальнейшего изучения переносимости ТМС у пациентов с первичной ГБ является сопоставление приступов ГБ, предшествовавших ТМС, и ТМС-индуцированной ГБ. Кроме того, необходимо исследование частоты и характера ТМС-индуцированной ГБ у пациентов с разными первичными ГБ в анамнезе по сравнению с участниками без предшествующей первичной ГБ. Для уточнения характера ГБ в анамнезе у пациентов и добровольцев представляется целесообразным использовать стандартизированные опросники.

Ограничениями проведенного нами исследования являются ретроспективный характер, гетерогенность протоколов и участников, отсутствие данных о предшествующей ГБ. С другой стороны, описанная гетерогенность не противоречит нашей цели получить общие представления о частоте и структуре НЭ в реальной практике. Также ограничением является отсутствие контрольной группы, которая позволила бы исследовать связь НЭ с эффектами ТМС, что особенно актуально в связи с субъективностью большинства НЭ.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования подтверждают, что ТМС является безопасным и в большинстве случаев достаточно хорошо переносимым методом. НЭ, наблюдаемые во время стимуляции, имеют преимущественно легкий характер и зачастую отражают особенности проведения процедуры (сонливость, дискомфорт в области стимуляции, мышечные сокращения). В то же время достаточно частым НЭ в течение 24 ч после стимуляции является ГБ (13,3%), которая, вероятно, должна рассматриваться как отдельный вариант вторичной ГБ. Следует информировать пациентов и здоровых добровольцев о возможности развития в течение 24 ч после ТМС такого НЭ, как ТМС-индуцированная ГБ, описывая ее основные характеристики. Рациональным представляется обсудить с пациентом план действий в случае развития приступа ГБ, включая способы купирования ТМС-индуцированной ГБ (в частности, прием НПВС), а также ситуации, при которых необходимо обращение к врачу.

Таким образом, полученные нами предварительные данные позволяют улучшить осведомленность относительно НЭ после ТМС и могут быть использованы для более рационального и подробного информирования пациентов или добровольцев до проведения ТМС для улучшения их приверженности терапии или продолжения участия в исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:73-92. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
- Супонева НА, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Пирадов МА. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7(2):21-36. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36 [Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Piradov MA. Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2017;7(2):21-36. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36 (In Russ.)].
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009 Dec;120(12):2008-39. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021 Jan;132(1):269-306. doi: 10.1016/j.clinph.2020.10.003

6. Lerner AJ, Wassermann EM, Tamir DI. Seizures from Transcranial Magnetic Stimulation 2012–2016: Results of a survey of active laboratories and clinics. *Clin Neurophysiol.* 2019 Aug;130(8):1409–16. doi: 10.1016/j.clinph.2019.03.016
7. Chou YH, Ton That V, Chen AYC, et al. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: A systematic literature search. *Clin Neurophysiol.* 2020 May;131(5):1019–20. doi: 10.1016/j.clinph.2020.02.008
8. Stultz DJ, Osburn S, Burns T, et al. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Dec;16:2989–3000. doi: 10.2147/NDT.S276635
9. Maizey L, Allen CPG, Dervinis M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2013 Mar;124(3):536–44. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.024
10. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, et al. Safety and tolerability of navigated TMS in healthy volunteers. *Clin Neurophysiol.* 2016 Mar;127(3):1916–8. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.043
11. Zewdie E, Ciecchanski P, Kuo HC, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimul.* 2020 May-Jun;13(3):565–75. doi: 10.1016/j.brs.2019.12.025
12. Zis P, Shafique F, Hadjivassiliou M, et al. Safety, Tolerability, and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation.* 2020 Apr;23(3):291–300. doi: 10.1111/ner.12946
13. Berlin MT, Van Den Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med.* 2014 Jan;44(2):225–39. doi: 10.1017/S0033291713000512
14. Giustiniani A, Vallesi A, Oliveri M, et al. A questionnaire to collect unintended effects of transcranial magnetic stimulation: A consensus based approach. *Clin Neurophysiol.* 2022 Sep;141:101–8. doi: 10.1016/j.clinph.2022.06.008
15. Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Лагода ДЮ и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019;(1):26–37. doi: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37 [Bakulin IS, Poydasheva AG, Lagoda DY, et al. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2019;(1):26–37. doi: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37 (In Russ.)].
16. Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Забирова АХ и др. ТМС-индуцированная головная боль. *Нервные болезни.* 2022;(2):56–60. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12826 [Bakulin IS, Poydasheva AG, Zabirowa AKh, et al. TMS-induced headache. *Nervnye bolesni.* 2022;(2):56–60. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12826 (In Russ.)].
17. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998 Dec;(17):857–72. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e
18. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul.* 2015 Jan-Feb;8(1):76–87. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.012
19. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 2006 Feb;117(2):455–71. doi: 10.1016/j.clinph.2005.10.014
20. Teo WP, Kannan A, Loh PK, et al. Poor Tolerance of Motor Cortex rTMS in Chronic Migraine. *J Clin Diagn Res.* 2014 Sep;8(9):MM01–2. doi: 10.7860/JCDR/2014/9377.4886
21. Conforto AB, Amaro E Jr, Goncalves AL, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia.* 2014 May;34(6):464–72. doi: 10.1177/0333102413515340
22. Mohamad Safiai NI, Mohamad NA, Basri H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex for migraine prevention: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2022 Sep;42(10):1071–85. doi: 10.1177/03331024221092423
23. Zhong J, Lan W, Feng Y, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: A meta-analysis. *Front Neurol.* 2022 Nov;13:1050090. doi: 10.3389/fneur.2022.1050090

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
06.12.2022/07.02.2023/11.02.2023

#### 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.

Бакулин И.С. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>  
Забирова А.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>  
Пойдашева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>  
Лагода Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>  
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>  
Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>



# Влияние депрессии на качество жизни больных рассеянным склерозом

Зарубина Н.В.<sup>1,2</sup>, Спиринов Н.Н.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой», Москва

<sup>1</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>2</sup>Россия, 119334, Москва, 5-й Донской проезд, 21А

Рассеянный склероз (РС) – нейродегенеративное заболевание, приводящее к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов. На данный момент влияние депрессии на качество жизни (КЖ) больных РС мало изучено.

**Цель** исследования – изучение влияния депрессивных расстройств на КЖ пациентов с РС, поиск факторов, оказывающих влияние на развитие депрессии у пациентов с РС.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 203 больных РС в возрасте от 15 до 60 лет (средний возраст – 39,7±10,91 года). Инвалидизация по шкале EDSS составила 2,51±1,45 балла, средняя длительность заболевания – 8,07±7,22 года. Группу сравнения составили 52 здоровых человека в возрасте от 24 до 43 лет (средний возраст – 31,86±6,98 года).

**Результаты.** Пациенты с РС более чем в половине случаев (55,7%) страдают депрессивными расстройствами. Отмечена связь депрессии у больных РС с более старшим возрастом, большим сроком заболевания, а также более высоким уровнем инвалидизации и обострений ( $p < 0,001$ ). Больные РС с депрессией значимо чаще ( $p < 0,01$ ) предъявляли жалобы на повышенную утомляемость и имели более высокие показатели по шкалам астении, ситуативной и личностной тревожности, а также подвергались стрессовым воздействиям и тяжело их переносили; у них чаще, чем у лиц контрольной группы, ранее выявлялись депрессивные эпизоды. Пациенты с РС с депрессией имели более низкие показатели ( $p < 0,001$ ) по всем критериям КЖ, что в дальнейшем ускорило их инвалидизацию и социальную отгороженность.

**Заключение.** Депрессия у больных РС негативно отражается на всех показателях КЖ.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; качество жизни; депрессия.

**Контакты:** Наталья Владимировна Зарубина; [ntshzarubina@rambler.ru](mailto:ntshzarubina@rambler.ru)

**Для ссылки:** Зарубина НВ, Спиринов НН. Влияние депрессии на качество жизни больных рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):41–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-41-47

## Impact of depression on the quality of life of patients with multiple sclerosis

Zarubina N.V.<sup>1,2</sup>, Spirin N.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl;

<sup>2</sup>Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow

<sup>1</sup>5, Revolutzionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; <sup>2</sup>21A, 5<sup>th</sup> Donskoy proezd, Moscow 119334, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease that leads to multiple focal and diffuse lesions of the central nervous system, resulting in disability of patients. Currently the impact of depression on the quality of life (QoL) of MS patients has been little studied.

**Objective:** to study the effect of depressive disorders on the QoL of patients with MS, to search for factors influencing the development of depression in patients with MS.

**Material and methods.** The study involved 203 MS patients aged 15 to 60 years (mean age 39.7±10.91 years). Disability according to the EDSS scale was 2.51±1.45 points, the average duration of the disease was 8.07±7.22 years. The comparison group consisted of 52 healthy people aged 24 to 43 years (mean age 31.86±6.98 years).

**Results.** Patients with MS in more than half of cases (55.7%) suffer from depressive disorders. In MS patients there was an association of depression with older age, a longer duration of the disease, as well as a higher level of disability and exacerbations ( $p < 0.001$ ). MS patients with depression significantly more often ( $p < 0.01$ ) complained of increased fatigue and had higher scores on the scales of asthenia, situational and personal anxiety, and were also exposed to stressful influences and tolerated them poorly; they were more likely than those of the control group to had depressive episodes earlier. MS patients with depression had lower scores ( $p < 0.001$ ) for all QoL criteria, which further accelerated their disability and social isolation.

**Conclusion.** Depression in MS patients has a negative impact on all QoL indicators.

**Keywords:** multiple sclerosis; the quality of life; depression.

**Contact:** Natalya Vladimirovna Zarubina; [ntshzarubina@rambler.ru](mailto:ntshzarubina@rambler.ru)

**For reference:** Zarubina NV, Spirin NN. Impact of depression on the quality of life of patients with multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):41–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-41-47

В современной медицине широко распространен такой термин, как «качество жизни» (КЖ), определяющий основные параметры здоровья. В 1970–1980-х годах были заложены основы концепции исследования КЖ, а в 1980–1990-х годах разработана методика изучения КЖ при различных нозологиях [1].

На сегодняшний день не существует общепринятого определения КЖ. Многие авторы считают, что КЖ используется как неотъемлемая характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, исходя из субъективного восприятия [1, 2] и степени комфортности, которую чувствует человек в себе и в обществе, в котором он живет [3–6]. Эти области тесно связаны с критериями инвалидности и отражают текущее состояние больных.

Основным инструментом исследования КЖ являются стандартизированные опросники (индексы и профили), которые составляются на основе психометрических методов. Большинство методов, используемых для изучения КЖ, были разработаны в США и Европе и переведены на все основные языки с соответствующей адаптацией [7, 8]. Одним из первых психологических инструментов для оценки КЖ, созданным Дж.Э. Вейром, стал общий опросник SF-36, который является универсальным для всех нозологических форм заболеваний и отражает общее неблагополучие организма. Специальную категорию инструментов исследования КЖ составляют анкеты, содержащие подробную информацию о нозологии заболевания. К ним относятся созданные в процессе анкетирования больных рассеянным склерозом (РС) следующие опросники: MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale 29), опросник MusiQoL (Multiple Sclerosis International Quality of Life) и опросник качества жизни MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life 54).

В неврологии и психиатрии исследователей интересуют изучение РС, требующего длительного лечения, у лиц молодого трудоспособного возраста. В основе этого расстройства лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественным очаговым и диффузным изменениям в ЦНС, а впоследствии – к инвалидизации больных и значительному снижению КЖ [9–11].

Распространенность РС неуклонно растет в большинстве стран. В настоящее время в мире насчитывается около 3 млн больных РС. Из них свыше 350 тыс. находятся в США, около 450 тыс. – в Европе. В большинстве регионов России распространенность заболевания средняя (10–50 случаев на 100 тыс. жителей) и высокая (более 50 случаев на 100 тыс. жителей), что обусловлено не только увеличением продолжительности жизни, но и реальным ростом заболеваемости [12, 13].

У больных РС наблюдаются изменения психического статуса, которые проявляются симптомами утомляемости и депрессивными расстройствами [14–19].

Депрессия является частым сопутствующим состоянием у пациентов с РС. Распространенность депрессивных расстройств в течение жизни у больных РС достигает 60%, что в три раза выше, чем в общей популяции [20]. Более глубокое психологическое исследование структуры эмоционального дефекта у больных РС выявляет различные

сочетания эмоциональных расстройств, в том числе тревоги, депрессии, проявлений агрессии. Симптомы депрессии очень часто встречаются у больных РС как реакция на тяжелое заболевание и как проявление очагового поражения головного мозга.

На основании опросника SF-36 установлено, что при РС все показатели КЖ значительно ухудшаются [21–24]. Нарастание неврологической симптоматики способствует снижению показателей КЖ, а периоды ремиссии и стабилизации и рецидивирующее течение заболевания влияют на физический и психологический аспекты КЖ. Получены данные [14], что уровень социального функционирования снижается на 50%, что свидетельствует о значительном ограничении социальных отношений и низком уровне общения в связи с физическим и/или эмоциональным состоянием больных РС [21].

**Целью** данного исследования является поиск факторов, оказывающих влияние на снижение КЖ больных РС.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Клинической больницы №8 г. Ярославля. Перед включением в исследование все его участники подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета.

Проводилось назначение терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС).

Обследование пациентов проводилось следующими врачами: неврологи, психиатры и психологи. Неврологическое обследование включало постановку диагноза с учетом соответствия критериям РС McDonald (2015, 2017), с проведением дифференциальной диагностики РС, исключения других форм воспалительных демиелинизирующих заболеваний с учетом данных магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга с контрастным усилением (T1, T2, FLAIR). Дальнейшее уточнение диагноза РС осуществлялось с учетом типа течения заболевания, стадии заболевания и определения степени поражения функциональных систем и степени инвалидизации пациента по Шкале оценки инвалидизации больных рассеянным склерозом J.F. Kurtzke (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Диагноз РС устанавливался согласно критериям McDonald (2010, 2017).

Наличие депрессивного расстройства устанавливалось врачом-психиатром в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Собирался тщательный анамнез болезни пациента, учитывались эпизоды сниженного настроения, нарушения сна, сниженного аппетита, а также наличие стресса. Особое значение придавалось факторам, возникшим за 6 мес до РС.

Исследование эмоциональной сферы больных РС осуществлялось с помощью следующих шкал: ситуативной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности Спилбергера–Ханина, Шкалы астенического состояния Л.Д. Малковой. Для выявления уровня депрессии применялись шкала А. Бэка и Шкала самооценки депрессии института им. Бехтерева. Для определения КЖ использовались опросники SF-36 и MSQoL-54.

В исследовании приняли участие 203 больных РС в возрасте от 15 до 60 лет (средний возраст –  $39,7 \pm 10,91$  го-

да). Инвалидизация по шкале EDSS составила  $2,51 \pm 1,45$  балла, а средняя длительность заболевания –  $8,07 \pm 7,22$  года. В исследовании соблюдался принцип разделения больных РС по типу течения: на ремиттирующий РС (РРС) и вто-

рично-прогрессирующий РС (ВПРС), а также за основу бралась диагностика психоэмоциональной сферы «РС без депрессии» и «РС с депрессией». Контрольную группу составили 52 здоровых человека в возрасте от 24 до 43 лет (средний возраст –  $31,86 \pm 6,98$  года).

**Статистическая обработка материала.** Для анализа полученных результатов применялась программа Statistica 10.0. Оценка значимости различий по количественному признаку определялась U-критерием Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился при помощи непараметрического критерия Спирмена ( $\rho$ ). Различия средних абсолютных и относительных величин, а также коэффициентов ассоциации считались статистически значимыми в тех случаях, когда значение  $p$  было ниже критического уровня значимости ( $p < 0,05$ ). Участники исследования распределены на группы, где в первой группе сравнивали КЖ у здоровых людей ( $n=52$ ) и больных РС без депрессии ( $n=90$ ), а во второй – КЖ пациентов с РС с депрессией ( $n=113$ ) и пациентов с РС без депрессии ( $n=90$ ).

**Результаты.** Показатели КЖ по опроснику SF-36 представлены в табл. 1.

В исследовании выявлены значимые различия ( $p < 0,001$ ) в первой группе – между здоровыми добровольцами и больными РС без депрессии – по шкалам: физическое здоровье, эмоциональное благополучие, энергия, восприятие здоровья, социальное функционирование и сумма по психическим показателям. В то же время практически не имеют различия показатели ролевых шкал: ограничение физического, эмоционального функционирования, ощущение боли и общее физическое состояние.

В группе больных РС с депрессией отличия от группы больных РС без депрессии значимы ( $p < 0,001$ ) практически по всем шкалам оценки КЖ, за исключением шкалы боли.

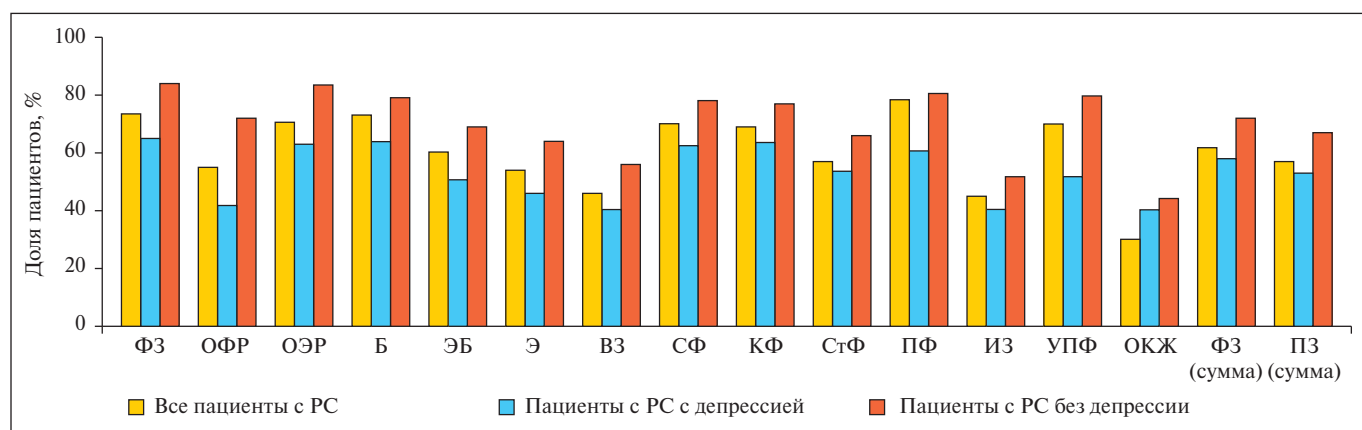
Показатели КЖ пациентов с РС по опроснику MSQoL-54 представлены на рисунке.

Проведенное обследование показало, что показатели КЖ у пациентов с РС с депрессией значимо ( $p < 0,001$ )

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей КЖ

Table 1. Comparative characteristics of QoL indicators in the study

Шкалы опросника SF-36	Здоровые (n=52)	РС без депрессии (n=90)	РС с депрессией (n=113)
Физическое здоровье	95,58 $p=0,00001600$	81,63 $p=0,000001$	67,12
Ограничения физической роли	79,33 $p=0,54987100$	69,98 $p=0,000012$	43,81
Ограничения эмоциональной роли	72,49 $p=0,01858400$	82,47 $p=0,000010$	61,22
Боль	77,29 $p=0,05466948$	77,10 $p=0,021541$	69,97
Эмоциональное благополучие	72,04 $p=0,00000001$	68,49 $p=0,000001$	53,73
Энергия (работоспособность)	67,88 $p=0,00000003$	61,22 $p=0,000015$	47,33
Восприятие здоровья	70,85 $p=0,00000639$	52,51 $p=0,000001$	40,40
Социальное функционирование	87,34 $p=0,00000003$	77,05 $p=0,000086$	64,50
Физическое здоровье (сумма)	69,63 $p=0,15663797$	51,62 $p=0,000002$	55,55
Психическое здоровье (сумма)	64,62 $p=0,00000070$	48,57 $p=0,000001$	50,88



Показатели КЖ пациентов с РС (опросник MSQoL-54)

ФЗ – физическое здоровье; ОФР – ограничение физической роли; ОЭР – ограничение эмоциональной роли; Б – боль; ЭБ – эмоциональное благополучие; Э – энергия; ВЗ – восприятие здоровья; СФ – социальное функционирование; КФ – когнитивные функции; СтФ – стрессовые факторы; ПФ – половая функция; ИЗ – изменение здоровья; УПФ – удовлетворение половой функцией; ОКЖ – общее КЖ; ФЗ (сумма) – физическое здоровье (сумма); ПФ (сумма) – психическое здоровье (сумма)  
QoL indicators of MS patients (MSQoL-54 questionnaire)

различались по всем критериям опросника MSQoL-54. Самые низкие значения (см. рисунок) отмечены по показателю «общее КЖ» – у 30% пациентов с РС (за счет параметра «изменение здоровья» у 45% пациентов). Изменилось восприятие здоровья у 46% пациентов с РС. Пациенты связывают развитие заболевания с высоким уровнем психотравмирующих факторов в 57% случаев, с наличием боли – в 73,1% случаев; ограничение эмоциональной и физической активности. выявляется соответственно у 70,6 и 55% больных РС. Депрессия у больных РС негативно отражается на всех показателях ролевой активности, приводит больных РС к ограничениям физической и социальной активности. Пациенты хуже переносят ПИТРС и чаще отказываются от реабилитационных мероприятий.

В исследовании также проведен анализ различий показателей у больных РС с депрессивными нарушениями и без них (табл. 2).

Больные РС с депрессией на момент обследования представлены более старшей возрастной группой (42,41±1,06 года; p=0,000349). Возраст начала заболевания составляет 32±10,9 года, что соответствует более позднему началу расстройства (p=0,004472). В данной группе зарегистрирован высокий уровень инвалидизации больных (2,89±0,16 балла; p=0,000054) и более частые обострения (p=0,028978). Уровень астении у больных РС с депрессией (60,15±1,35 балла) значимо выше (p=0,000003), чем у больных РС без депрессии (43,97±1,11 балла), пациенты гораздо чаще предъявляют жалобы на повышенную утомляемость. Отмечены значимые различия (p<0,001) в зависимости от

наличия депрессии по шкалам СТ и ЛТ (p=0,000002). Больные РС с депрессией значимо чаще (p<0,001) подвергались стрессовым воздействиям (p=0,000599), а также имели в анамнезе депрессивные эпизоды [25, 26].

Проведенный корреляционный анализ факторов по результатам опросника MSQoL-54 выявил, что существенное влияние на все показатели жизни оказывает фактор наличия и выраженности депрессивных нарушений. Установлены умеренной тесноты обратные связи показателя уровня депрессии (табл. 3).

Корреляционный анализ с факторами астении, СТ и ЛТ, количеством обострений и уровнем инвалидизации показывает слабой тесноты связи с показателями КЖ.

Проведенный анализ КЖ больных РС с депрессией в зависимости от типа течения заболевания по данным опросника MSQoL-54 выявил, что у больных с ВПРС (табл. 4) показатели здоровья значимо ниже, чем у больных с РРС по показателям «общего КЖ» (p<0,01), что отражается на физическом здоровье, работоспособности, снижении функции тазовых органов [27]. Больные с ВПРС при нарастании тяжести очагового и нейродегенеративного поражения существенно ощущают снижение физической и психической составляющих КЖ (p<0,01) [28].

**Обсуждение.** Структура КЖ, по определению Всемирной организации здравоохранения, включает в себя физическое и психологическое благополучие, уровень независимости, социальные отношения, окружающую среду, духовность, религию; это интегральный показатель, оценивающий уровень медицины и развития общества в целом.

При возникновении болезни происходит ограничение жизнедеятельности, что в свою очередь отражается на двигательной, коммуникативной, социальной и профессиональной сферах.

В более ранних работах [1, 2] отражена необходимость всесторонней оценки и динамики параметров здоровья. В этом помогают психометрические шкалы, представленные в общем опроснике качества жизни SF-36 и усовершенствованные в специальном опроснике MSQoL-54, где более подробно отражены параметры здоровья при данном заболевании, а также возможность динамического наблюдения состояния пациентов РС [22].

Данные опросника SF-36 подтверждают значительные изменения параметров КЖ у больных РС [7, 21] за счет снижения ролевых функций пациентов, физического и эмоционального функционирования.

Изменение показателей КЖ при РС отмечается уже в дебюте заболевания и при легкой степени инвалидизации, а затем – по мере увеличения продолжительности заболевания [7]. В большей степени в период

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей больных РС с депрессивными нарушениями и без них

Table 2. Comparative characteristics of indicators of MS patients with depressive disorders and without them

Показатель	Значение, Ме [25-й; 75-й перцентили]		U	Z	p-value
	РС с депрессией (n=113)	РС без депрессии (n=90)			
Возраст на момент исследования, годы	43 [34; 52]	36 [30; 42]	3554	3,58	0,000349
Возраст начала заболевания, годы	31 [23; 41]	27 [20; 34]	3856,5	2,84	0,004472
Срок заболевания, годы	7 [4; 14]	7 [3; 12]	4442	1,42	0,154752
EDSS, баллы	2,5 [1,5; 4,5]	1,5 [1; 2]	3381	4,04	0,000054
Количество обострений	3 [2; 4]	3 [1; 4]	4139	2,18	0,028978
Уровень депрессии, баллы	23 [15; 24]	6 [3; 8]	42,5	12,10	0,000002
Астения, баллы	60 [48; 69]	43 [37; 49]	1771,5	7,90	0,000003
Самооценка депрессии, баллы	39 [34; 46]	29 [26; 35,5]	2282,5	6,45	0,000001
СТ, баллы	49 [41; 56]	39 [33; 44]	2561	5,92	0,000002
ЛТ, баллы	51,5 [46,5; 59]	43 [37;50]	2580,5	5,87	0,000002
Стресс	1 [1; 1]	1 [0; 1]	3977	3,43	0,000599
Депрессия в анамнезе	0 [0; 1]	0 [0; 0]	3570,5	4,46	0,000008

обострения страдают физический компонент здоровья, восприятие здоровья, а также эмоциональное благополучие и энергия, происходит изменение социальных функций и психического состояния. Самыми низкими показателями по опроснику MSQoL-54 стали общее КЖ и изменения здоровья.

Существуют факторы, которые утяжеляют течение заболевания у больных РС. К ним относят симптомы утомляемости [18] и депрессии. В то же время разделить влияние депрессии и хронической утомляемости на параметры КЖ практически невозможно из-за общих клинических проявлений, но разных этиологических причин. В. Nourbakhsh и соавт. [19] считают, что на ранних стадиях РС усталость, депрессия, когнитивные функции [16] и инвалидизация [25] независимы друг от друга и оказывают влияние на КЖ.

В представленном исследовании приведена характеристика параметров КЖ больных РС, изучены показатели КЖ больных РС с учетом депрессивных нарушений, а также показаны связи депрессивных нарушений с показателями здоровья. Выявлены существенные различия практически по всем шкалам оценки КЖ, за исключением шкалы боли. Отмечено, что депрессивные нарушения влияют на все сферы КЖ, что отражается в суммарных показателях физического и психического компонентов здоровья.

Сравнительная характеристика показателей КЖ выявила, что больные РС с депрессией – более старшего возраста, имеют больший срок заболевания, а также более высокие показатели уровня инвалидизации и числа обострений. Больные РС с депрессией значимо чаще предъявляют жалобы на повышенную утомляемость, тревожность; в анамнезе у данной категории пациентов отмечались стрессовые воздействия [5].

Наращение неврологической симптоматики способствует снижению показателей КЖ; в то же время в периоды ремиссии и стабилизации у больных с ремиттирующим течением болезни физический и психологический показатели восстанавливаются до средних значений.

Проведенный корреляционный анализ факторов выявил, что существенное влияние на все показатели КЖ оказывает выраженность депрессивных нарушений, в то время как факторы астении, СТ и ЛТ, количество обострений и уровень инвалидизации влияют на показатели КЖ в незначительной степени [18].

Проведенный анализ КЖ больных в зависимости от течения РС выявил, что у больных с ВПРС показа-

тели здоровья значительно ниже, чем у больных с РРС, по показателю общего КЖ, что отражается на уровне физического здоровья, работоспособности, сниженной функции тазовых органов. Больные с ВПРС при нарастании тяжести очагового и нейродегенеративного поражения ощущают существенное снижение физической и психической составляющих КЖ. Проводимые у больных с ВПРС реабилитационные мероприятия незначительно влияют на показатели КЖ, что отражается в низком реабилитационном потенциале.

Таким образом, необходимы своевременная диагностика РС и назначение патогенетической терапии ПИТРС с динамическим использованием опросников КЖ (SF-36 и MSQoL-54), которые облегчают оценку эффективности проводимой терапии и динамику состояния больных с РС. Применение в проведенном исследовании одновременно неспецифического и специфического опросников показало, что специфический опросник SF-36 для больных РС дает более точную информацию о влиянии клинико-демографических показателей на КЖ [7], в то время как специфи-

Таблица 3. Факторы, влияющие на КЖ больных РС  
Table 3. Factors, affecting QoL in patients with MS

Показатели опросника MSQoL-54	Факторы					
	уровень депрессии, ρ	астения, ρ	СТ, ρ	ЛТ, ρ	количество обострений, ρ	EDSS, ρ
Физическое здоровье	-0,378	-0,247	-0,149	-0,188	-0,236	-0,241
Ограничение физической роли	-0,368	-0,248	-0,138	-0,134	-0,119	-0,156
Ограничение эмоциональной роли	-0,354	-0,258	-0,244	-0,191	0,014	-0,102
Боль	-0,235	-0,207	—	-0,138	-0,168	-0,124
Эмоциональное благополучие	-0,359	-0,293	-0,235	-0,254	0,023	-0,081
Энергия (работоспособность)	-0,379	-0,331	-0,262	-0,267	-0,015	-0,075
Восприятие здоровья	-0,336	-0,323	-0,124	-0,241	-0,122	-0,105
Социальное функционирование	-0,349	-0,290	-0,181	-0,169	-0,047	-0,099
Когнитивные функции	-0,308	-0,232	-0,185	-0,143	0,043	0,013
Стрессовые факторы	-0,261	-0,269	-0,166	-0,211	-0,030	-0,052
Половая функция	-0,426	-0,327	-0,315	-0,246	0,016	-0,069
Изменение здоровья	-0,205	-0,173	-0,041	-0,128	-0,155	-0,100
Удовлетворение половой функцией	-0,527	-0,384	-0,369	-0,350	-0,039	-0,114
Общее КЖ	-0,457	-0,354	-0,145	-0,299	-0,112	-0,108
Физическое здоровье (сумма)	-0,378	-0,247	-0,098	-0,188	-0,109	-0,241
Психическое здоровье (сумма)	-0,421	-0,326	-0,277	-0,278	0,014	-0,078

Таблица 4. Сравнительные показатели критериев КЖ у больных РС в зависимости от типа течения заболевания

Table 4. Comparative characteristic of QoL indicators in MS patients depending on the course of the disease

Показатели опросника MSQoL-54	Средние значения				
	РРС (n=91)	ВПС (n=22)	U	Z	p
Физическое здоровье	73,65	59,35	1439,5	2,20	0,02800405
Ограничение физической роли	56,70	41,30	1606	1,65	0,09912438
Ограничение эмоциональной роли	70,67	54,18	1556	1,92	0,05457869
Боль	72,39	67,73	1792	0,87	0,38259460
Эмоциональное благополучие	62,07	53,39	1552,5	1,78	0,07459221
Энергия (работоспособность)	55,38	43,30	1367,5	2,50	0,01243385
Восприятие здоровья	46,70	39,13	1544	1,82	0,06845177
Социальное функционирование	69,78	60,11	1531,5	1,87	0,06082620
Когнитивные функции	72,10	62,83	1541	1,76	0,07786489
Стрессовые факторы	60,78	52,61	1603	1,44	0,14974094
Половая функция	69,34	66,31	1775,5	0,76	0,44547149
Изменение здоровья	47,39	38,04	1611	1,47	0,14284964
Удовлетворение половой функцией	66,06	51,09	1431,5	2,24	0,02523435
Общее КЖ	35,56	28,22	1321	2,59	0,00970833
Физическое здоровье (сумма)	62,04	51,78	1413	2,32	0,02039735
Психическое здоровье (сумма)	57,98	47,58	1423	2,28	0,02259161

ческий опросник MSQoL-54 более чувствителен для уточнения изменений КЖ в динамике нейродегенеративного процесса [6].

Использование данных инструментов в клинической практике позволяет врачам получать информацию о том, на какие аспекты КЖ следует ориентироваться и какой индивидуальный план лечения стоит составлять вместе с пациентом на основе полученной информации.

Ряд исследователей [11, 17] говорят о необходимости внедрения программ по устранению депрессии для снижения влияния болезни на жизнь пациентов; такие методы направлены на улучшение социальных условий. Потенциальные меры по улучшению КЖ должны включать, по мнению S. Schmidt и P. Jöstingmeyer [10], не только оценку и лечение депрессии, но и физические упражнения, а также сохранение занятости пациентов в соответствии с их физическими и когнитивными способностями.

**Заключение.** Выявление на ранних этапах развития РС депрессивных нарушений с дальнейшей медикаментозной и психотерапевтической коррекцией помогает улучшить КЖ больных РС и повысить их приверженность терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Новик АА, Ионова ТИ, Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Элби; 1999. 140 с. [Novik AA, Ionova TI, Kaynd P. *Kontseptsiya issledovaniya kachestva zhizni v meditsine* [The concept of studying the quality of life in medicine]. St. Petersburg: Elby; 1999. 140 p. (In Russ.).]
- Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. Москва: ЗАО «Олма Медиа Групп»; 2007. 320 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for the study of quality of life in medicine]. Ed. acad. RAMS Yu.L. Shevchenko. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: ZAO Olma Media Group; 2007. 320 p. (In Russ.).]
- Смулевич АБ. Психосоматические расстройства в клинической практике. Москва; 2016. 776 с. [Smulevich AB. *Psikhosomaticheskiye rasstroystva v klinicheskoy praktike* [Psychosomatic disorders in clinical practice]. Moscow; 2016. 776 p. (In Russ.).]
- Сенкевич НЮ, Белевский АС. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии. *Терапевтический архив*. 2000;72(3):36-41. [Senkevich NYu, Belevskiy AS. Quality of life is the subject of scientific research in pulmonology. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2000;72(3):36-41 (In Russ.).]
- Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*. 1996 Jul;1(1):1-19. doi: 10.3109/10253899609001092
- Tadic D, Dajic V. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Republic of Srpska. *Med Glas (Zenica)*. 2013 Feb;10(1):113-9.
- Бойко ОВ. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец. выпуски*. 2014;114(10-2):105-13. [Boyko OV. Quality of life in patients with multiple sclerosis (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(10-2):105-13 (In Russ.).]
- Пушкарь ДЮ, Дьяков ВВ, Берников АН. Качество жизни – новая парадигма медицины. *Фарматека*. 2005;(11):15-6. [Pushkar' DYu, D'yakov VV, Bernikov AN. Quality of life is a new paradigm of medicine. *Farmateka*. 2005;(11):15-6 (In Russ.).]
- Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Рассеянный склероз: Справочник. Москва: Реал Тайм; 2009. С. 204. [Gusev YEI, Boyko AN, Stolyarov ID. *Rasseyannyy skleroz: Spravochnik* [Multiple sclerosis: a Handbook]. Moscow: Real Taym; 2009. P. 204 (In Russ.).]
- Schmidt S, Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:262-9. doi: 10.1016/j.msard.2019.07.029. Epub 2019 Jul 28.

11. Ochoa-Morales A, Hernandez-Mojica T, Paz-Rodriguez F, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101386. doi: 10.1016/j.msard.2019.101386. Epub 2019 Sep 9.
12. Гусев ЕИ, Демина ТЛ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Нефть и газ; 1997. [Gusev EI, Demina TL, Boyko AN. *Rasseyanny skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Neft' i gaz; 1997 (In Russ.)].
13. Протокол ведения больных «Рассеянный склероз». Москва; 2005. [*Protokol vedeniya bol'nykh "Rasseyanny skleroz"*] [Protocol for the management of patients with multiple sclerosis]. Moscow; 2005 (In Russ.)].
14. Алексеенко ЕВ, Сыроева ОС, Смагина ИВ, Федянин СА. Изменения психологического статуса у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;(5):11-2. doi: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-11-12 [Alekseyenko EV, Sysoyeva OS, Smagina IV, Fedyanin SA. Some changes of psychologic status of patients having multiplied sclerosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(5-1):11-2. doi: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-11-12 (In Russ.)].
15. Shahrbanian S, Duquette P, Kuspinar A, Mayo NE. Contribution of symptom clusters to multiple sclerosis consequences. *Qual Life Res*. 2015 Mar;24(3):617-29. doi: 10.1007/s11136-014-0804-7. Epub 2014 Sep 17.
16. Grech LB, Kirououlos LA, Kirby KM, et al. The effect of executive function on stress, depression, anxiety, and quality of life in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(5):549-62. doi: 10.1080/13803395.2015.1037723. Epub 2015 May 26.
17. Alsaadi T, Hammasi KE, Shahrouf TM, et al. Depression and anxiety as determinants of health-related quality of life in patients with multiple sclerosis – United Arab Emirates. *Neurol Int*. 2017 Dec 11;9(4):7343. doi: 10.4081/ni.2017.7343
18. Fernandez-Munoz JJ, Cigaran-Mendez M, Navarro-Pardo E, et al. Is the association between health-related quality of life and fatigue mediated by depression in patients with multiple sclerosis? A Spanish cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018 Jan 23;8(1):e016297. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016297
19. Nourbakhsh B, Julian L, Waubant E. Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016 Sep;23(9):1482-6. doi: 10.1111/ene.13102. Epub 2016 Jul 14.
20. Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Aug;71(2):258-61. doi: 10.1136/jnnp.71.2.258
21. Карнаух ВН, Луговцова ЮА, Барабаш ИА. Динамика показателей качества жизни при рассеянном склерозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010;9(4):63-9. doi: 10.20538/1682-0363-2010-4-63-69 [Karnaukh VN, Lugovtsova YuA, Barabash IA. Dynamics of quality of life indicators at a multiple sclerosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;9(4):63-9. doi: 10.20538/1682-0363-2010-4-63-69 (In Russ.)].
22. Шамова ТМ, Пекарская ЕВ, Прудило АВ. Качество жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал ГрГМУ*. 2007;(4):126-8. Доступно по ссылке: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1329> [Shamova T, Pekarskaya YV, Prudilo A. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal GrGMU = Journal GrSMU*. 2015;(4):126-8. Available from: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1329> (In Russ.)].
23. Klevan G, Jacobsen CO, Aarseth JH, et al. Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jan;129(1):21-6. doi: 10.1111/ane.12142. Epub 2013 Jun 15.
24. Calandri E, Graziano F, Borghi M, et al. Depression, positive and negative affect, optimism and health-related quality of life in recently diagnosed multiple sclerosis patients: the role of identity, sense of coherence, and self-efficacy. *J Happiness Stud*. 2018;19:277-95.
25. Paziuc LC, Radu MR. The influence of mixed anxiety-depressive disorder on the perceived quality of life in multiple sclerosis patients. *Bull Transilvania University of Brasov, Series VI: Med Sci*. 2018;11:41-50.
26. Prisie JC, Sajobi TT, Wang M, et al. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018 May-Jun;52:58-63. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2018.03.009. Epub 2018 Apr 4.
27. Boogar IR, Talepasand S, Jabari M. Psychosocial and Medical Determinants of Health-related Quality of Life in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018 Mar 19;55(1):29-35. doi: 10.29399/npa.16983
28. Ciampi E, Uribe-San-Martin R, Vasquez M, et al. Relationship between Social Cognition and traditional cognitive impairment in Progressive Multiple Sclerosis and possible implicated neuroanatomical regions. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:122-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.013. Epub 2018 Jan 31.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.03.2023/15.05.2023/16.05.2023

#### 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.

Зарубина Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-6000-8715>

Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>

# Биомаркеры воспаления и факторы роста у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием после перенесенной коронавирусной инфекции

Кузнецова Е.Б.<sup>1</sup>, Воскресенская О.Н.<sup>2</sup>, Захарова Н.Б.<sup>1</sup>, Кузнецов Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 410112, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр.4

**Цель исследования** – изучение уровня биомаркеров воспаления и факторов роста в периферическом кровотоке у больных хроническим цереброваскулярным заболеванием (ХЦВЗ), перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты с ХЦВЗ (n=41), из которых 26 человек перенесли документально подтвержденную коронавирусную инфекцию не позднее 4 мес до включения в исследование, 15 человек не болели COVID-19. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Нейровизуализация выполнялась на аппарате Philips Achieva 1,5 T. В сыворотке крови определяли провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ18, интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ); хемокины – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), ИЛ8; факторы роста – сосудистый эндотелиальный фактор роста типа A (VEGF-A), трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1).

**Результаты.** У пациентов с ХЦВЗ по сравнению с контрольной группой отмечено нарастание уровней провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ18), хемокинов (MCP1 и ИЛ8), снижение концентрации ИФН $\gamma$  и разнонаправленные изменения содержания факторов роста (VEGF-A и ТФР $\beta$ 1). У пациентов, переболевших COVID-19, выявлено повышение уровня ИЛ6 и снижение уровня ИФН $\gamma$  по сравнению с не болевшими, что свидетельствует о сохраняющейся высокой активности иммуновоспалительных процессов и недостаточном гуморальном иммунном ответе.

**Заключение.** Перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 усугубляет имеющуюся эндотелиальную дисфункцию и внутрисосудистое воспаление у пациентов с ХЦВЗ, что, возможно, в будущем потребует изменения стратегии лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; биомаркеры воспаления; факторы роста; провоспалительные цитокины; лейкоарез; хроническое цереброваскулярное заболевание.

**Контакты:** Елена Борисовна Кузнецова; [elenfeb77@mail.ru](mailto:elenfeb77@mail.ru)

**Для ссылки:** Кузнецова ЕБ, Воскресенская ОН, Захарова НБ, Кузнецов НС. Биомаркеры воспаления и факторы роста у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием после перенесенной коронавирусной инфекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):48–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-48-53

## Inflammatory biomarkers and growth factors in patients with chronic cerebrovascular disease after coronavirus infection

Kuznetsova E.B.<sup>1</sup>, Voskresenskaya O.N.<sup>2</sup>, Zakharova N.B.<sup>1</sup>, Kuznetsov N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410112, Russia; <sup>2</sup>, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow, 119991, Russia

**Objective:** to study the level of inflammatory biomarkers and growth factors in the peripheral blood of patients with chronic cerebrovascular disease (CCVD) and anamnesis of coronavirus infection COVID-19.

**Material and methods.** The study included patients with CCVD (n=41), 26 of them had a documented anamnesis of coronavirus infection within 4 months before inclusion in the study, 15 people did not have COVID-19. The control group consisted of 20 apparently healthy individuals of the same age. Neuroimaging was performed using a Philips Achieva 1.5 T device. Pro-inflammatory cytokines were determined in blood serum – tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin 6 (IL6), IL18, interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ); chemokines – monocytic chemoattractant protein 1 (MCP-1), IL8; growth factors – vascular endothelial growth factor type A (VEGF-A), transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1).

**Results.** In patients with CCVD, compared with the control group, an increase in the level of proinflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL6, IL18), chemokines (MCP1 and IL8), a decrease in the concentration of IFN $\gamma$ , and divergent changes in the content of growth factors (VEGF-A and TGF $\beta$ 1) were noted. Patients who recovered from COVID-19 showed an increase in the level of IL6 and a decrease in the level of IFN $\gamma$  compared with those who had not been ill, which indicates a persistently high activity of immunoinflammatory processes and an insufficient humoral immune response.

**Conclusion.** Postponed coronavirus infection COVID-19 aggravates the existing endothelial dysfunction and intravascular inflammation in patients with CCVD, which may probably require changes in their treatment and prevention strategies in the future.

**Keywords:** coronavirus infection; inflammatory biomarkers; growth factors; pro-inflammatory cytokines; leukoaraiosis; chronic cerebrovascular disease.



**Contact:** Elena Borisovna Kuznetsova; [elenfeb77@mail.ru](mailto:elenfeb77@mail.ru)

**For reference:** Kuznetsova EB, Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Kuznetsov NS. Inflammatory biomarkers and growth factors in patients with chronic cerebrovascular disease after coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):48–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-48-53

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) наиболее распространены среди пожилых людей, их осложнениями являются развитие сосудистой деменции и инсульта [1–5]. Увеличение в популяции числа пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2-го типа позволяет прогнозировать возрастание заболеваемости церебральной микроангиопатией, лежащей в основе сосудистых когнитивных нарушений и, следовательно, ХЦВЗ [6]. Растущая распространенность заболеваний сосудов головного мозга требует лучшего понимания лежащих в их основе молекулярных механизмов. В последние годы понятие «воспаление» в данном контексте привлекает все большее внимание. Речь идет о хроническом стерильном вялотекущем воспалении в организме пожилых людей, которое участвует в развитии различных возрастных хронических заболеваний. Воспаление является долгосрочным результатом хронической физиологической стимуляции иммунной системы, и в него вовлечены различные клеточные и молекулярные механизмы [2, 7, 8]. Одним из наиболее важных патофизиологических механизмов развития ХЦВЗ и поражения центральной нервной системы во время и после перенесенной инфекции COVID-19 становится активация воспаления на уровне эндотелиальной выстилки сосудистого русла, вызывающего повреждение эндотелия и, в последующем, гематоэнцефалического барьера [9–14]. Маркерами активности воспалительного процесса на уровне эндотелия сосудистого русла в системном кровотоке являются медиаторы иммунорегуляторных процессов – провоспалительные цитокины, хемокины и факторы роста [11–14]. Обладая потенциальной возможностью усугублять уже имеющуюся эндотелиальную дисфункцию, новая коронавирусная инфекция (НКИ) может приводить к более быстрому прогрессированию ХЦВЗ, что, возможно, потребует пересмотра лечебных и профилактических мер у данной категории пациентов.

**Целью** исследования явилось изучение уровня биомаркеров воспаления и факторов роста в периферическом кровотоке у больных ХЦВЗ, перенесших НКИ COVID-19.

**Соответствие принципам этики.** Исследование проведено в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Каждый участник подписал информированное согласие на участие в исследовании.

**Материал и методы.** В исследование были включены результаты обследования 41 пациента с ХЦВЗ (основная группа), из которых 26 человек перенесли НКИ не позднее чем за 4 мес до включения в исследование (1-я группа; n=26), а 15 лиц не болели НКИ (2-я группа; n=15). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 50 до 65 лет.

**Критерии включения:** наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; диагноз ХЦВЗ; возраст от 50 до 85 лет; документально под-

твержденная перенесенная НКИ не позднее чем за 4 мес до даты включения в исследование (для пациентов 1-й группы).

Анамнестические данные пациентов с ХЦВЗ свидетельствовали о том, что острое нарушение мозгового кровообращения ранее перенесли девять пациентов (22,5%), из них два человека имели повторные инсульты. Давность перенесенного инсульта в среднем составила  $5,56 \pm 0,88$  года. Транзиторные ишемические атаки в анамнезе отмечены у одного человека. АГ диагностирована у всех пациентов, а средняя длительность гипертонического анамнеза составила  $9,85 \pm 1,52$  года. Постоянную гипотензивную терапию получали 95% больных, 5% пациентов принимали препараты ситуационно, в связи с непостоянным повышением артериального давления. Антитромбоцитарные средства получали 33 пациента (82,5%). В неврологическом статусе у пациентов, переболевших НКИ, отмечено нарушение вкусовой чувствительности (33%) и обоняния (41%).

Нейровизуализация выполнялась на магнитно-резонансном томографе системы Philips Achieva 1,5 Т. Диагностику ХЦВЗ осуществляли по критериям, установленным J.M. Wardlaw и исследовательской группой STRIVE (the Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [1, 3, 4, 15]. Триплексное сканирование магистральных артерий головы на экстракраниальном уровне и дуплексное исследование транскраниальных сосудов проводилось на диагностической ультразвуковой системе Mindray M7/M7T. Дополнительно к стандартному лабораторному исследованию у всех пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ18, интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ); хемокины – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), ИЛ8; факторы роста – фактор роста эндотелия сосудов типа А (VEGF-A), трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1) – с использованием коммерческих наборов реагентов АО «Вектор Бест» (г. Новосибирск).

Для статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., США), Microsoft Office Excel 2007. Анализ включал вычисление медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили]. При проверке статистических гипотез использовали критерий Манна–Уитни при сравнении двух независимых групп и непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела–Уоллиса). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

**Результаты.** Общая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. При сравнении демографических характеристик установлено, что пациенты 1-й и 2-й групп не различались по возрасту. Все пациенты страдали АГ; фибрилляция предсердий диагностирована у трех человек, сахарный диабет – у шести.

Как видно из табл. 1, среди пациентов 1-й группы по результатам МРТ преобладали пациенты с Fazekas 1 и 2, у пяти человек была стадия Fazekas 3; у 80,1% пациентов 2-й группы выявлены минимальные признаки поражения белого вещества головного мозга (Fazekas 1), но отмечались расширенные периваскулярные пространства, единичные церебральные микрокровоизлияния.

У всех обследованных больных ХЦВЗ (табл. 2) в периферическом кровотоке имеет место увеличение содержания основных провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ18;  $p < 0,05$ ), снижение содержания ИФН $\gamma$  ( $p < 0,05$ ). Уровень хемокинов также превышает показатели практически здоровых лиц в 6,2 (МСР1) и 2,3 (ИЛ8) раза ( $p < 0,05$ ). У больных ХЦВЗ отмечается накопление

в периферическом кровотоке белковых провоспалительных медиаторов, характеризующих системный гуморальный ответ. Снижение содержания ИФН $\gamma$  в сыворотке крови свидетельствует о подавлении функциональной активности процессов специфического (приобретенного) иммунитета. По сравнению с контрольной группой у пациентов с ХЦВЗ отмечается разнонаправленное изменение содержания в периферическом кровотоке факторов роста, снижение уровня VEGF-A ( $p < 0,05$ ) и нарастание содержания ТФР $\beta$ 1 ( $p < 0,05$ ) на фоне подъема уровня провоспалительных цитокинов/хемокинов и снижения уровня ИФН $\gamma$ , что подтверждает сложный характер взаимодействия различных молекулярных механизмов в патогенезе формирования данного заболевания.

В группе пациентов, перенесших НКИ, выявлено повышение содержания ИЛ6 ( $p < 0,05$ ) и снижение уровня ИФН $\gamma$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о сохранении высокой активности воспаления, которое обуславливает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и разобщение функционального взаимодействия на уровне нейроваскулярных единиц в ткани головного мозга (табл. 3).

**Обсуждение.** Проведенное исследование еще раз продемонстрировало, что у пациентов с ХЦВЗ по сравнению с группой контроля в периферическом кровотоке имеет место повышенное содержание провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ18), хемокинов (МСР1 и ИЛ8), снижение концентрации ИФН $\gamma$  и разнонаправленные изменения уровней факторов роста (VEGF-A и ТФР $\beta$ 1). Такой выбор в периферический кровоток провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (за исключением VEGF-A) свидетельствует о последовательной реорганизации сосудистого русла ткани головного мозга на фоне снижения иммунного ответа. Воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение функционирования иммунной системы вызывают повреждение нейроваскулярных единиц головного мозга, приводя в итоге к дегенерации нейрональной ткани. Снижение уровня VEGF-A свидетельствует о недостаточности адаптационных механизмов ангиогенеза и высокой активности процессов апоптоза эндотелия. На этом фоне подъем уровня ТФР $\beta$ 1 связан с преобладанием выработки провоспалительных цитокинов, поддерживающих высокую активность апоптоза нейрональной ткани и дисфункции эндотелия сосудов, с дальнейшим ремоделированием сосудистого русла, наруше-

Таблица 1. *Общая характеристика обследованных пациентов*  
Table 1. *General characteristics of the examined patients*

Параметры	Основная группа (n=41)	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=15)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	70 [49; 85]	72 [51; 81]	73 [49; 85]
Пол, n (%): мужчины женщины	21 (51,2) 20 (48,8)	12 (46,2) 14 (53,8)	9 (60) 6 (40)
Фоновые заболевания, n (%): АГ сахарный диабет фибрилляция предсердий, n (%)	41 (100) 6 (14,6) 3 (7,3)	26 (100) 3 (11,5) 1 (3,8)	15 (100) 3 (20) 2 (13,3)
МРТ Fazekas score, n (%): 0 1 2 3	4 (9,8) 17 (41,5) 14 (34,2) 6 (14,6)	0 9 (34,6) 12 (46,2) 5 (19,2)	4 (26,7) 8 (53,3) 2 (13,3) 1 (6,7)

Таблица 2. *Уровни провоспалительных цитокинов/хемокинов и факторов роста у практически здоровых лиц и всех обследованных пациентов с ХЦВЗ, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 2. *Pro-inflammatory cytokines/chemokines and growth factors in apparently healthy individuals and in all examined patients with CCVD, pg/ml, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentiles]*

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с ХЦВЗ (n=41)
ФНО $\alpha$	37,6 [25,28; 44,75]	8,89 [3,6; 12,3]*
ИЛ6	2,4 [1,55; 3,12]	6,8 [3,2; 8,4]*
ИЛ18	59,4 [51,28; 66,28]	146,5 [117; 188,5]*
ИФН $\gamma$	21,8 [12,2; 26,5]	5,2 [4,6; 6,3]*
МСР1	53,2 [39,20; 105,2]	329,5 [253,0; 452,3]*
ИЛ8	6,1 [5,05; 8,9]	14,2 [11,0; 19,0]*
VEGF-A	688,2 [577,6; 746,78]	314 [148; 481]*
ТФР $\beta$ 1	25 850 [21 400; 28 962,50]	60 550 [41 725; 69 800]*

*Примечание.* \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных лиц контрольной группы и обследованных пациентов с ХЦВЗ.

нием проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитием фиброза.

Данные современных исследований демонстрируют, что вирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает клетки эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая гибель эндотелиоцитов, что нарушает целостность эндотелиальной выстилки и способно снизить эффективность саморегуляции сосудистого тонуса. Воспалительный ответ сопровождается выработкой цитокинов и хемокинов. Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует длительную эндотелиопатию, обнаруживаемую после элиминации вируса из организма. Повышенный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяется не только у пациентов в острой фазе COVID-19, но и у реконвалесцентов. НКИ может выступать как фактор, способствующий долговременной отсроченной воспалительной реакции с хронизацией ишемии головного мозга и последующим развитием когнитивных нарушений [6, 16].

В настоящее время имеются доказательства того, что у пациентов, перенесших COVID-19, может сохраняться высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и в отдаленном периоде заболевания. В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что наиболее часто поражения сердечно-сосудистой системы после COVID-19 наблюдаются у пациентов с АГ [17]. Организм человека отвечает на агрессию SARS-CoV-2 стимуляцией иммунных клеток, которые способствуют доставке цитокинов, включая ИЛ6 и ИЛ1β. Имуноопосредованные механизмы и чрезмерная экспрессия цитокинов могут приводить к гиперкоагуляции и тромбозам. Процессы воспаления и протромботические изменения после НКИ могут усугублять течение нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, в определенном смысле ускоряя процесс «старения» вещества головного мозга. Иммунный ответ на вирусную инфекцию может стимулировать различные пути нейродегенерации. По одной из версий, в патофизиологическом каскаде нейровоспаления при НКИ у пациентов с болезнью Альцгеймера увеличивается синтез β-амилоида в присутствии ИФН 1-го типа [18, 19].

Наши результаты согласуются с представленными выше данными литературы, так как после перенесенной НКИ у больных ХЦВЗ отмечено повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ6, сопровождающееся снижением уровня ИФНγ, т. е. имеют место высокая активность воспалительного процесса и снижение гуморального иммунного ответа. Учитывая функциональное значение ИФНγ, снижение его содержания, возможно, свидетельствует о недостаточном уровне противовирусной и антипролиферативной активности, поддерживающей нарушение гомеостатических механизмов на уровне клеток головного мозга. По данным имеющихся публикаций, пациенты с объе-

мом поражения не менее 50% по данным компьютерной томографии органов грудной клетки при обследовании в различные сроки после НКИ демонстрировали постепенный регресс патологически измененной легочной ткани, а уровни маркеров воспаления, показатели иммунного статуса и специфического гуморального иммунного ответа не различались в зависимости от сроков исследования. Анализируемые показатели иммунологических тестов изменялись в пределах референсного интервала значений. Авторы констатируют, что после выписки из стационара у подавляющего большинства пациентов отмечаются регресс воспалительных изменений и восстановление функции легких, нормализация гемостаза и маркеров воспаления [20].

Все пациенты, включенные в наше исследование, во время острого периода НКИ находились на амбулаторном лечении и у них не отмечалось симптомов поражения легких, т. е. можно говорить о легком течении НКИ. Однако у них выявляется повышение содержания ИЛ6 и снижение уровня ИФНγ по сравнению с не болевшими, что свидетельствует о сохранении высокой активности иммунновоспалительных процессов, запущенных НКИ, на фоне уже имеющейся эндотелиопатии. Полученные результаты позволяют нам присоединиться к мнению других авторов, считающих, что пандемия COVID-19 может служить фактором дестабилизации течения ХЦВЗ и нарастания инвалидизации пациентов, связанной как с острыми эпизодами нарушения мозгового кровообращения, так и с когнитивными расстройствами. Современные знания о патогенезе развития церебральной микроангиопатии, среди которых большое значение имеют эндотелиальная дисфункция, воспалительные и тромботические механизмы, позволяют предполагать особую уязвимость пациентов с ХЦВЗ не только в острый период COVID-19, но и в последующем [6, 10, 13, 16, 17, 19].

Таблица 3.

*Уровни провоспалительных цитокинов/хемокинов и факторов роста у больных ХЦВЗ, перенесших НКИ, в сравнении с данными не болевших пациентов, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3.

*Pro-inflammatory cytokines/chemokines and growth factors in patients with CCVD who had coronavirus infection, compared with data from patients without coronavirus infection, pg/ml, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentiles]*

Показатель	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=15)
ФНОα	8,59 [3,35; 11,9]	9,09 [4,49; 17,5]
ИЛ6	10,2 [5,9; 12,2]*	3 [2,05; 7,62]
ИЛ18	149,5 [119,25; 186,5]	134,5 [93,55; 188,25]
ИФНγ	4,85 [4,50; 5,42]*	6,10 [5,32; 7,41]
МСР1	371,5 [231; 413,3]	413 [399,25; 458,5]
ИЛ8	14,20 [11,85; 21,63]	13,85 [10,55; 17,38]
VEGF-A	219,5 [162,75; 490]	252 [151; 341]
ТФРβ1	60 300 [47 350; 72 050]	62 700 [35 200; 68 400]

*Примечание.* \* – статистически значимые различия (p<0,05) при сравнении данных группы больных ХЦВЗ, перенесших НКИ, с не болевшими пациентами.

**Заключение.** Представленный сравнительный анализ концентраций исследованных биомаркеров в сыворотке крови дает основание считать, что системное воспаление, инициирующее развитие нейровоспаления, является ведущим фактором повреждения сосудистого русла и патологических изменений в головном мозге у пациентов с ХЦВЗ. Системный воспалительный ответ, запущенный НКИ, у пациентов с ХЦВЗ сохраняется и по истечении острого периода. На сегодняшний день возникают следующие вопросы: окажет ли перенесенная НКИ влияние на темпы прогресси-

рования ХЦВЗ, зависит ли это от тяжести или кратности перенесенной НКИ и нуждаются ли такие пациенты в рассмотрении лечебной и профилактической стратегии. Учитывая лежащие в основе развития ХЦВЗ многочисленные молекулярные механизмы, известные последствия влияния COVID-19 на нервную систему, возможно, данная категория пациентов будет нуждаться в многоцелевой терапии, в том числе направленной и на стимуляцию гуморального иммунитета. Ответы на эти вопросы могут предоставить только крупномасштабные клинические исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12. [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
2. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):4-8. doi: 10.17116/jnevro2015115314-8 [Gusev EI, Chukanova EI. Modern pathogenetic aspects of the formation of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):4-8. doi: 10.17116/jnevro2015115314-8 (In Russ.)].
3. Парфенов ВА, Кулеш АА. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 [Parfenov VA., Kulesh AA. Cerebrovascular disease with cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 (In Russ.)].
4. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
5. Абрамова ВН, Слюсарь ТА, Медведева СЛ. Клинико-нейровизуализационные критерии хронической ишемии головного мозга у пациентов старше 75 лет. *Медицинская сестра*. 2019;(5):16-8. doi: 10.29296/25879979-2019-05-05 [Abramova VN, Slyusar TA, Medvedeva SL. Clinical and neuroimaging criteria of chronic cerebral ischemia in patients over 75 years of age. *Medicinskaya sestra*. 2019;(5):16-8. doi: 10.29296/25879979-2019-05-05 (In Russ.)].
6. Кулеш АА. Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 [Kulesh AA. Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 (In Russ.)].
7. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32-6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36 [Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):32-6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36 (In Russ.)].
8. Трошина ЕА. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):4-9. doi: 10.14341/probl12744 [Troshina EA. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):4-9. doi: 10.14341/probl1274416 (In Russ.)].
9. Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(S3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 [Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(S3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 (In Russ.)].
10. Ковальчук ВВ. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 [Kovalchuk VV. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (In Russ.)].
11. Sims JT, Krishnan V, Chang CY, et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):107-11. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.031. Epub 2020 Sep 10.
12. Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol*. 2021 Jan;109(1):55-66. doi: 10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR. Epub 2020 Sep 15.
13. Мартынов МЮ, Боголепова АН, Ясамина АН. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):93-9. doi: 10.17116/jnevro202112106193

- [Martynov MYu, Bogolepova AN, Yasamanova AN. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):93-9. doi: 10.17116/jnevro.202112106193 13 (In Russ.)].
14. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623
15. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
16. Сидорович ЭК. Общие патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и COVID-19: роль фокального и системного воспаления. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2022;12(1):48-68. doi: 10.34883/PI.2022.12.1.046
- [Sidorovich EK. Common pathogenetic mechanisms of ischemic stroke and COVID-19: the role of focal and systemic inflammation. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2022;12(1):48-68. doi: 10.34883/PI.2022.12.1.046 (In Russ.)].
17. Подзолков ВИ, Тарзиманова АИ. Значение антигипертензивной и гиполлипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):310-4. doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-01 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI. The importance of antihypertensive and hypolipidemic therapy in the treatment of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021;17(2):310-4. doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-01 (In Russ.)].
18. Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential novel role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):21-5. doi: 10.3233/JAD-200537
19. Янишевский СН. COVID-19, цереброваскулярная патология и нейродегенерация. Основные закономерности и возможности терапии. *Нервные болезни*. 2022;(3):16-23. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12906 [Yanishovsky SN. COVID-19, cerebrovascular pathology and neurodegeneration. The main patterns and possibilities of therapy. *Nervnye bolezni*. 2022;(3):16-23. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12906 (In Russ.)].
20. Карчевская НА, Скоробогач ИМ, Черняк АВ и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):378-88. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399 [Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Chernyak AV, et al. Results of long-term examination of patients after COVID-19. *Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(3):378-88. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2023/06.03.2023/07.03.2023

#### 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 study had no sponsorship. There is no conflict of interest. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors have participated in developing of the concept of the article and the writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кузнецова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3979-3453>

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

Захарова Н.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Кузнецов Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-4879-4121>

# Прогнозирование восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией

Борздыко А.А.<sup>1,2</sup>, Ершов В.И.<sup>1,2</sup>, Гумалатова Н.В.<sup>1</sup>, Лозинская Т.Ю.<sup>1</sup>, Луцай Е.Д.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Университетский научно-клинический центр неврологии, нейрореаниматологии и нейрохирургии

ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова», Оренбург

<sup>1</sup>Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; <sup>2</sup>Россия, 460048, Оренбург, проспект Победы, 140В

**Цель исследования** — определение прогностических характеристик восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) различных патогенетических подтипов.

**Материал и методы.** В исследование включено 110 пациентов (64 мужчины и 46 женщин в возрасте 44–89 лет) с дисфагией в остром периоде ИИ. Для диагностики патогенетического подтипа применяли критерии SSS-TOAST, для определения наличия и степени тяжести дисфагии — шкалу MASA. Для прогнозирования вероятности перехода на самостоятельное питание в зависимости от тяжести дисфагии использовали метод нелинейной регрессии с применением метода наименьших квадратов.

**Результаты.** Для пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта была характерна изначально большая степень выраженности дисфагии в сравнении с пациентами с атеротромботическим подтипом инсульта в сопоставимых по тяжести группах ( $p < 0,05$ ). При кардиоэмболическом подтипе ИИ вероятность перехода пациентов на самостоятельное питание на 21-е сутки в группах с тяжестью дисфагии от 105 до 135 баллов по шкале MASA была ниже, чем при атеротромботическом подтипе ИИ ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Пациенты с кардиоэмболическими инсультами характеризуются более тяжелой изначальной дисфагией и худшим прогнозом восстановления функции глотания в сравнении с пациентами с атеротромботическими инсультами.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; нейрогенная дисфагия; аспирационная пневмония.

**Контакты:** Вадим Иванович Ершов; [ervad2010@yandex.ru](mailto:ervad2010@yandex.ru)

**Для ссылки:** Борздыко АА, Ершов ВИ, Гумалатова НВ, Лозинская ТЮ, Луцай ЕД. Прогнозирование восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-54-59

## Prediction of restoration of swallowing function in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia

Borzdyko A.A.<sup>1,2</sup>, Ershov V.I.<sup>1,2</sup>, Gumalatova N.V.<sup>1</sup>, Lozinskaya T.Yu.<sup>1</sup>, Lutsai E.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg; <sup>2</sup>University Research and Clinical Center for Neurology, Neurointensive Care, and Neurosurgery, N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Orenburg

<sup>1</sup>6, Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia; <sup>2</sup>140B, Pobedy Prospect, Orenburg 460000, Russia

**Objective:** to determine prognostic characteristics of the restoration of swallowing function in patients with ischemic stroke (IS) of various pathogenetic subtypes.

**Material and methods.** The study included 110 patients (64 men and 46 women aged 44–89 years) with dysphagia in the acute period of IS. The SSS-TOAST criteria were used to diagnose the pathogenetic subtype, and the MASA scale was used to determine the presence and severity of dysphagia. To predict the probability of switching to self-feeding depending on the severity of dysphagia, a non-linear regression method was used using the least squares method.

**Results.** Patients with cardioembolic stroke subtype were initially characterized by a greater degree of dysphagia in comparison with patients with atherothrombotic stroke subtype in groups comparable in severity ( $p < 0.05$ ). In the cardioembolic subtype of IS, the probability of switching patients to self-feeding on the 21<sup>st</sup> day in groups with dysphagia severity from 105 to 135 points on the MASA scale was lower than in the atherothrombotic subtype of IS ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Patients with cardioembolic strokes are characterized by more severe initial dysphagia and a worse prognosis for recovery of swallowing function compared to patients with atherothrombotic strokes.

**Keywords:** ischemic stroke; neurogenic dysphagia; aspiration pneumonia.

**Contact:** Vadim Ivanovich Ershov; [ervad2010@yandex.ru](mailto:ervad2010@yandex.ru)

**For reference:** Borzdyko AA, Ershov VI, Gumalatova NV, Lozinskaya TYu, Lutsai ED. Prediction of restoration of swallowing function in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-54-59

Инсульт остается одной из ведущих причин смерти и утраты трудоспособности [1, 2]. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится более 80% от числа всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [3].

Одно из тяжелых клинических проявлений ИИ – нейрогенная дисфагия, частота выявляемости которой может колебаться в интервале от 37 до 78% [4–6]. Нарушение функции глотания влечет за собой ряд грозных осложнений инсульта, к числу которых относятся аспирационная пневмония, а также нарушения нормального потребления жидкости и пищи с развитием белково-энергетической недостаточности [7].

Лечение дисфагии является неотъемлемым компонентом всего комплекса терапевтических мероприятий в остром и остром периоде ИИ. Лечение-реабилитационные программы, разработанные в соответствии с клиническими рекомендациями Союза реабилитологов России, включают нутритивную поддержку, физические тренировки и физиотерапию, логопедическую коррекцию, терапию боли, психологическую коррекцию [8].

Согласно многочисленным исследованиям, независимыми предикторами постинсультной дисфагии являются такие факторы, как высокий балл по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS), двусторонний характер процесса, большой объем поражения, вовлечение ствола головного мозга, низкий индекс массы тела (ИМТ) при поступлении, наличие дисфонии и дизартрии, деменция и пожилой возраст пациента [9–14]. При этом имеется мало данных о влиянии подтипа ИИ на степень выраженности дисфагии и результативность терапии. Следует также отметить, что, несмотря на наличие большого количества работ, посвященных коррекции дисфагии, вопросы прогнозирования восстановления функции глотания изучены недостаточно.

**Цель** исследования – определение прогностических характеристик восстановления функции глотания у пациентов с ИИ различных патогенетических подтипов.

**Материал и методы.** В исследование были включены 110 пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде ИИ, из них 64 мужчин и 46 женщин в возрасте от 42 до 89 лет. Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница» и ГАУЗ «ГКБ им. Н.И. Пирогова» г. Оренбурга. Всем больным проводилась максимально унифицированная терапия на основании клинических рекомендаций, порядков и стандартов Минздрава России.

**Критерии включения** в исследование: впервые выявленный подтвержденный компьютерной томографией (КТ) головного мозга ИИ, наличие дисфагии в остром периоде ИИ.

**Критерии исключения:** дисфагии иной этиологии, беременность, гистологически подтвержденные злокачественные новообразования, заболевания сердечно-сосудистой системы 3–4-го класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New-York Heart Association Classification, NYHA), цирроз печени (терминальный), хроническая болезнь почек 5-й стадии (пациент на гемодиализе).

Патогенетический подтип ИИ определялся согласно критериям SSS-TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment). У всех исследуемых пациентов при поступлении была произведена оценка неврологического дефицита по

NIHSS, оценка нарушения глотания по шкале пенетрации-аспирации (Penetration-Aspiration Scale, PAS) и Федеральной эндоскопической шкале оценки тяжести дисфагии (Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale, FEDSS), по Шкале оценки способности глотания (Mann Assessment of Swallowing Ability, MASA), включающей оценку уровня сознания, экспрессивной и импрессивной речи, звучности голоса, слюнотечения, глоточных рефлексов, фонации неба, девиации языка, кашля после глотка, состояния дыхательной системы. Изучалась динамика нарушений функции глотания, а также переход на самостоятельное питание на 21-е сутки заболевания для пациентов с ИИ различных патогенетических подтипов.

Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25-го; 75-го перцентилей], качественные – в виде абсолютного числа и процентов. Для определения предикторной значимости тяжести дисфагии выполнен сравнительный регрессионный анализ с применением метода наименьших квадратов для ИИ различных патогенетических подтипов, для оценки значимости различия количественных показателей применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. В качестве значимого принят уровень  $p < 0,05$ . Для обработки результатов использовалась программа Statistica 10.0.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 281 от 30.09.2021).

**Результаты.** У 43,64% пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде ИИ ишемический очаг локализовался в левом каротидном бассейне, у 31,82% – в правом каротидном бассейне и у 24,54% – в вертебробазиллярном бассейне. Согласно критериям TOAST-SSS у 56,36% исследуемых пациентов был установлен атеротромботический подтип ИИ, у 29,09% – кардиоэмболический, у 8,19% – неопределенный и у 6,36% – лакунарный подтип ИИ. При атеротромботическом подтипе ИИ у 27,42% пациентов с нарушением функции глотания ишемический очаг локализовался в вертебробазиллярном бассейне, а у 72,58% пациентов – в каротидных бассейнах. Характеристика пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ представлена в таблице.

При сравнении пациентов при атеротромботическом и кардиоэмболическом подтипах ИИ по независимым предикторам нейрогенной дисфагии оказались статистически значимыми такие факторы, как возраст, тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS и локализация ишемического очага ( $p < 0,05$ ), по шкале Рэнкина статистически значимых различий не было выявлено. Медиана возраста и балла по шкале NIHSS при атеротромботическом подтипе ИИ была статистически значимо ниже, чем при кардиоэмболическом подтипе. И при атеротромботическом, и при кардиоэмболическом подтипе ИИ преобладала локализация ишемического очага в каротидном бассейне, однако при атеротромботическом подтипе ИИ локализация ишемического очага в вертебробазиллярном бассейне встречалась статистически значимо чаще, чем при кардиоэмболическом подтипе.

При атеротромботическом подтипе ИИ у 9,68% пациентов выраженность нарушения глотания по шкале MASA была оценена как  $< 100$  баллов (им была установлена трахео-

*Возрастно-половая характеристика пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде ИИ при его разных патогенетических подтипах*

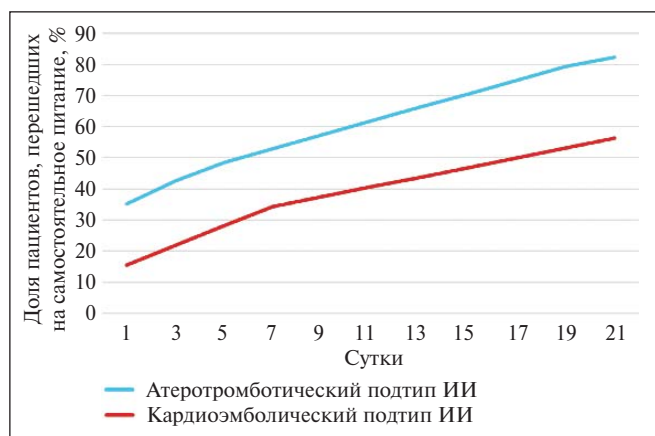
*Age and sex characteristics of patients with neurogenic dysphagia in the acute period of IS with different pathogenetic subtypes*

Показатель	Подтип ИИ		p
	атеротромботический (n=62)	кардиоэмболический (n=32)	
Пол, n (%):			
мужчины	39 (62,9)	15 (46,87)	0,137*
женщины	23 (37,1)	17 (53,13)	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	68,5 [60; 77]	78,5 [72; 82,5]	0,001**
Вертебробазилярный бассейн, n (%)	17 (27,42)	2 (6,25)	0,015*
Каротидный бассейн, n (%)	45 (72,58)	30 (93,75)	0,015*
NIHSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [8; 16]	16 [14; 18,5]	0,001**
Шкала Рэнкина, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 5]	5 [4,5; 5]	0,102**
PAS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	4 [3; 6]	0,010**
FEDS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	4 [3; 5]	0,011**

**Примечание.** \* – уровень значимости различий данных, определенный по критерию  $\chi^2$  Пирсона, межгрупповые различия значимы при  $p < 0,05$ ; \*\* – уровень значимости различий данных, определенный по критерию Манна–Уитни, межгрупповые различия значимы при  $p < 0,05$ .

стома), у 12,9% пациентов – от 100 до 120 баллов, еще у 9,68% пациентов – от 120 до 140 баллов, у 30,64% пациентов – от 140 до 160 баллов, и у преобладающего большинства (37,1% пациентов) тяжесть дисфагии по шкале MASA составляла >160 баллов.

При кардиоэмболическом подтипе ИИ у 12,5% пациентов выраженность нарушения глотания при оценке по шкале MASA составляла <100 баллов, что почти в 1,3 раза



**Рис. 1.** *Посуточная характеристика перехода пациентов на самостоятельное питание в острейшем и остром периоде ИИ разных патогенетических подтипов*

**Fig. 1.** *Daily characteristics of the switching of patients to independent nutrition in the hyperacute and acute periods of IS of different pathogenetic subtypes*

превышает показатель при атеротромботическом подтипе ИИ, у 31,26% пациентов – от 100 до 120 баллов, что почти в 2,5 раза превышает показатель при атеротромботическом подтипе ИИ, у 15,62% пациентов – от 120 до 140 баллов, у 25% пациентов – от 140 до 160 баллов, что в 1,2 раза меньше показателя при атеротромботическом подтипе ИИ, и у 15,62% пациентов тяжесть нарушения дисфагии по шкале MASA была оценена как >160 баллов, что в 2,4 раза меньше показателя при атеротромботическом подтипе ИИ.

У пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ восстановление функции глотания проходило интенсивнее, чем при кардиоэмболическом подтипе ИИ (рис. 1), что, вероятно, связано с большей тяжестью дисфагии у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ.

При атеротромботическом подтипе ИИ среди пациентов с тяжестью дисфагии по шкале MASA <100 баллов доля пациентов, перешедших на 21-е сутки на самостоятельное глотание, составила 16,67%, а при кардиоэмболическом подтипе таких пациентов не было. Среди пациентов с выра-

женностью нарушения глотания по шкале MASA 100–120 баллов при атеротромботическом подтипе перешли на самостоятельное питание 25% пациентов, при кардиоэмболическом – всего 10%. Из пациентов с тяжестью дисфагии по шкале MASA 120–140 баллов при атеротромботическом подтипе перешли на самостоятельное питание на 21-е сутки 83,3% пациентов, при кардиоэмболическом – 80% пациентов. При легкой и умеренной дисфагии по шкале MASA (>140 баллов) при обоих подтипах ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки перешли все пациенты (100%).

По Шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale, GOS) при кардиоэмболическом подтипе ИИ 1 балл (смерть) был у 26,9% пациентов с дисфагией в остром периоде ИИ, 3 балла (глубокая инвалидизация) – у 69,2% пациентов и 4 балла (умеренная инвалидизация) – у 26,9% пациентов. При атеротромботическом подтипе ИИ 1 балл (смерть) был у 14,52% пациентов, что почти в 2 раза меньше, чем при кардиоэмболическом подтипе, 3 балла (глубокая инвалидизация) – у 40,32% пациентов и 4 балла (умеренная инвалидизация) – у 45,16% пациентов, что почти в 1,7 раза больше, чем при кардиоэмболическом подтипе ИИ.

На основании полученных данных была составлена модель зависимости вероятности перехода пациентов на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии при атеротромботическом подтипе ИИ:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(15,55671961 + 0,13413058 \cdot X)}}$$

где X – балл по шкале MASA.



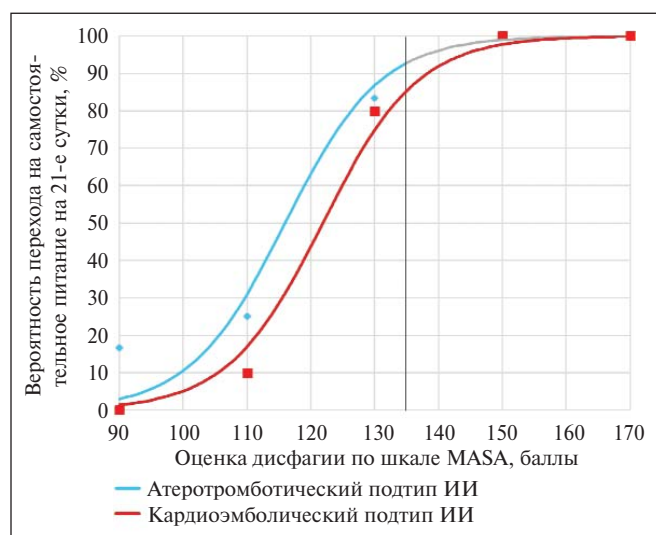
В соответствии с математическими особенностями график зависимости вероятности перехода на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести нарушения глотания при атеротромботическом подтипе ИИ может быть разделен на четыре фрагмента (рис. 2, серая кривая).

Первый фрагмент графика – «нижний изгиб» – характеризуется малой вероятностью перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки. В этом интервале представлены больные с выраженным нарушением глотания (90–110 баллов по MASA). Вероятность перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки составляет от 3 до 31%. Средняя скорость изменения зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии составляет 1,4%/балл.

Второй фрагмент графика – «быстрый подъем» – характеризуется резким нарастанием вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от 31 до 87%. Тяжесть дисфагии для этой группы больных колеблется от 110 до 130 баллов по MASA. Средняя скорость изменения зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии в этом фрагменте составляет 2,8%/балл.

Третий фрагмент – «верхний изгиб» – характеризует инсульты с высоким процентом перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки (87–99%). Больные данной группы имеют умеренные нарушения глотания (130–150 баллов по MASA). Средняя скорость изменения зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии в этом фрагменте составляет 0,6%/балл.

Последний, четвертый фрагмент – «верхнее плато» – характеризует группу больных с легким нарушением глотания по шкале MASA выше 150 баллов и вероятным переходом на самостоятельное питание на 21-е сутки 99–100%. Средняя скорость зависимости вероятности перехода паци-



**Рис. 2.** Зависимость вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки

**Fig. 2.** Dependence of the probability of switching of patients with IS to independent nutrition on the 21<sup>st</sup> day

ентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии в этом фрагменте составляет 0,05%/балл.

Также была составлена модель зависимости вероятности перехода пациентов на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии при кардиоэмболическом подтипе ИИ:

$$y = \frac{1}{1 + e^{(-16,34611486 + 0,13413058 \cdot X)}}$$

где X – балл по шкале MASA.

При кардиоэмболическом подтипе ИИ график зависимости вероятного перехода на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести нарушения глотания также может быть разделен на четыре фрагмента (см. рис. 2, черная кривая).

Первый фрагмент графика – «нижний изгиб» – характеризуется низкой вероятностью перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки. В этом интервале представлены больные с тяжелым нарушением глотания (90–110 баллов по MASA). Вероятность перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки в этом интервале не превышает 17%, что почти в два раза меньше, чем при атеротромботическом подтипе ИИ. Средняя скорость изменения зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии составляет 0,85%/балл, что в 1,6 раза ниже, чем скорость изменения при атеротромботическом подтипе ИИ.

Второй фрагмент графика – «быстрый подъем» – характеризуется резким нарастанием вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от 17 до 75%. Тяжесть дисфагии для этой группы больных колеблется от 110 до 130 баллов по MASA. Средняя скорость изменения зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии в этом фрагменте составляет 2,9%/балл.

Третий фрагмент – «верхний изгиб» – характеризует инсульты с высоким процентом перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки (75–98%). Больные данной группы имеют умеренные нарушения глотания (130–150 баллов по MASA). Средняя скорость изменения зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ от изначальной тяжести дисфагии на самостоятельное питание на 21-е сутки в этом фрагменте составляет 1,15%/балл, что почти в 2 раза превышает скорость изменения при атеротромботическом подтипе ИИ.

Последний, четвертый фрагмент – «верхнее плато» – характеризует группу больных с легким нарушением глотания по MASA выше 150 баллов и вероятностью перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки 98–100%. Средняя скорость изменения зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии в этом фрагменте составляет 0,1%/балл, что ровно в 2 раза превышает скорость изменения при атеротромботическом подтипе ИИ.

При сравнении моделей зависимости вероятности перехода пациентов на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии при атеротромботиче-

ском и кардиоэмболическом подтипах ИИ для отрезка тяжести от 105 до 135 баллов по шкале MASA различия зависимости вероятности перехода пациентов с ИИ на самостоятельное питание на 21-е сутки от изначальной тяжести дисфагии были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Структура патогенетических подтипов ИИ в данном исследовании отличается от представленных в литературе, что объясняется спецификой выборки [15]. Можно думать, что при лакунарном инфаркте полушарной локализации не всегда формируется дисфагия в составе псевдобульбарного синдрома ввиду ограниченности зоны поражения и наличия изолированного лакунарного синдрома. Это, безусловно, сказывается на патогенетической структуре инсульта в целом, что проявляется преобладанием атеротромботического подтипа ИИ. При этом основную массу пациентов с дисфагиями при лакунарном подтипе составляют больные с ИИ вертебробазилярной локализации.

Несмотря на очевидность худшего прогноза восстановления глотания при большей тяжести дисфагии при ИИ, имеют значение достоверные различия в прогнозе для различных групп пациентов с сопоставимыми значениями исходного показателя. Данные различия могут иметь значение для поддержки принятия решений при ведении пациентов из группы с худшим прогнозом. Для пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта была характерна изначально большая степень выраженности дисфагии в сравнении с пациентами с атеротромботическим подтипом инсульта, что говорит о значении патогенетического механизма развития инсульта в генезе бульбарного и псевдобульбарного синдромов.

Важно, что при сопоставимых значениях изначальной тяжести дисфагии вероятность перехода на самостоятельное питание будет также зависеть от патогенетического подтипа заболевания. Так, при кардиоэмболическом подтипе ИИ вероятность перехода пациентов на самостоятельное питание на 21-е сутки в группах с тяжестью дисфагии от 105 до 135 баллов по шкале MASA была ниже, чем при атеротромботическом подтипе ИИ ( $p < 0,05$ ). Эти данные соответствуют данным ряда авторов о том, что ИИ кардиоэмболического подтипа отличается более тяжелым течением и худшим прогнозом в сравнении с атеротромботическим подти-

пом [16–18]. Кардиоэмболический инсульт в большей степени ассоциируется с выраженными неврологическими нарушениями, включая дисфагию, что существенно ухудшает качество жизни пациентов [19, 20]. Можно предположить, что функциональное состояние сердечно-сосудистой системы имеет значение для динамики восстановления функции глотания при бульбарном и псевдобульбарном синдромах в клинической картине ИИ.

Графики зависимости вероятности перехода на самостоятельное питание на 21-е сутки от тяжести дисфагии можно интерпретировать с точки зрения теории самоорганизующихся систем. Изначально система является относительно стабильной при тяжести от 90 до 110 баллов по шкале MASA, что соответствует тяжелой дисфагии. Отличительными особенностями являются стабильность и относительная нечувствительность к действию флуктуирующих факторов, в том числе реабилитационных мероприятий по восстановлению глотания и терапии самого инсульта. При высоком значении по шкале MASA (умеренная и легкая дисфагия) система также является стабильной, так как исход принципиально мало зависит от применения комплекса реабилитационных мероприятий. При этом больший интерес представляет зона синергетической неустойчивости системы от 105 до 135 баллов по шкале MASA, когда имеет место прогрессивное изменение скорости нарастания производных показателей. Именно для данных больных является важным качеством реабилитационных мероприятий и оказания медицинской помощи. Также для данной группы характерны наибольшие различия для моделей зависимости вероятности перехода на самостоятельное питание на 21-е сутки от тяжести дисфагии при кардиоэмболическом и атеротромботическом подтипах ИИ. Данное обстоятельство имеет определяющее значение для поддержки принятия решения и интенсификации реабилитационных мероприятий в группе с кардиоэмболическим подтипом ИИ.

**Заключение.** Пациенты с кардиоэмболическими инсультами характеризуются более тяжелой изначальной дисфагией и худшем прогнозом восстановления функции глотания в сравнении с пациентами с атеротромботическими инсультами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стаховская ЛВ, Ключихина ОА, Богатырева МД, Чугунова СА. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционно-географического регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8–11. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Chugunova SA. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in regions of Russian Federation (On the basis of territorial and population registry 2009–2014). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8–11 (In Russ.)].
2. Ершов ВИ, Белкин АА, Заболотских ИБ и др. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: сравнительный анализ исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;(4):28–41. [Ershov VI, Belkin AA, Zabolotskikh IB, et al. Russian multicenter observational clinical study “Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)”: a comparative analysis of the outcomes of stroke during mechanical ventilation. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2020;(4):28–41 (In Russ.)].
3. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439–58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. Epub 2019 Mar 11.
4. Громова ДО, Захаров ВВ. Нарушения глотания после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):50–6. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-50-56 [Gromova DO, Zakharov VV. Dysphagia after stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):50–6. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-50-56 (In Russ.)].
5. Танащан ММ, Бердникович ЕС, Лагода ОВ. Нарушения глотания в постинсультном периоде: новые подходы к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):57–62. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-57-62

- [Tanashyan MM, Berdnikovich ES, Lagoda OV. Post-stroke dysphagia: novel treatment approaches. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):57-62. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-57-62 (In Russ.)].
6. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*. 2016 Jun;11(4):399-411. doi: 10.1177/1747493016639057. Epub 2016 Mar 22.
7. Kim S, Byeon Y. Comparison of nutritional status indicators according to feeding methods in patients with acute stroke. *Nutr Neurosci*. 2014 Apr;17(3):138-44. doi: 10.1179/1476830513Y.0000000078. Epub 2013 Nov 26.
8. Белкин АА, Белкина ЮБ, Прудникова СС и др. Медицинский логопед в мультидисциплинарной реабилитационной команде. Практический опыт Клиники Института Мозга. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):136-43. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200644 [Belkin AA, Belkina YuB, Prudnikova SS, et al. A medical speech therapist in a multidisciplinary rehabilitation team. Practical experience of the Clinic of the Brain Institute. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):136-43. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200644 (In Russ.)].
9. Dubin PH, Boehme AK, Siegler JE, et al. New model for predicting surgical feeding tube placement in patients with an acute stroke event. *Stroke*. 2013;44(11):3232-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002402. Epub 2013 Aug 20.
10. Kumar S, Doughty C, Doros G, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke: an analysis of prognostic factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Jan;23(1):56-62. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.09.005. Epub 2012 Oct 24.
11. San Luis CO, Staff I, Ollenschleger MD, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in left versus right middle cerebral artery stroke: effects of laterality. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(2):201-8. doi: 10.3233/NRE-130946
12. Kumar S, Langmore S, Goddeau RP Jr, et al. Predictors of percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with severe dysphagia from an acute-subacute hemispheric infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Feb;21(2):114-20. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.05.010. Epub 2010 Sep 19.
13. Galovic M, Leisi N, Müller M, et al. Lesion location predicts transient and extended risk of aspiration after supratentorial ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2760-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001690. Epub 2013 Jul 25.
14. Jones CA, Colletti CM, Ding MC. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Nov 2;20(12):61. doi: 10.1007/s11910-020-01081-z
15. Исмагилов МФ. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические варианты, терапия острого периода заболевания. *Неврологический вестник (Журнал имени В.М. Бехтерева)*. 2005;(1-2):67-76. [Ismagilov MF. Ischemic cerebral stroke: terminology, epidemiology, principles of diagnosis, pathogenetic variants, therapy for the acute period of the disease. *Neurologicheskiy vestnik (Zhurnal im. V.M. Bekhtereva) = Neurological Bulletin (Journal named after V.M. Bekhterev)*. 2005;(1-2):67-76 (In Russ.)].
16. Чирков АН, Назаров АМ, Гумалатова НВ, Лозинская ТЮ. Клинико-прогностическое значение нарушений водно-электролитного гомеостаза у пациентов в остром периоде тяжелого ишемического инсульта. *Информационный архив*. 2019;13(1):275-6.
- [Chirkov AN, Nazarov AM, Gumalatova NV, Lozinskaya TYu. Clinical and prognostic significance of disturbances in water and electrolyte homeostasis in patients in the acute period of severe ischemic stroke. *Informatsionnyy arkhiv = Information Archive*. 2019;13(1):275-6 (In Russ.)].
17. Corso G, Bottacchi E, Tosi P, et al. Outcome Predictors in First-Ever Ischemic Stroke Patients: A Population-Based Study. *Int Sch Res Notices*. 2014 Dec 25;2014:904647. doi: 10.1155/2014/904647
18. Guglielmi V, LeCouffe NE, Zinkstok SM, et al; MR-CLEAN Registry Investigators. Collateral Circulation and Outcome in Atherosclerotic Versus Cardioembolic Cerebral Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3360-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026299. Epub 2019 Oct 29.
19. Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):60-5. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2457 [Geraskina LA. Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):60-5. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2457 (In Russ.)].
20. Ефимова ОИ, Сергеева МА, Павлова ТВ и др. Пациент с кардиоэмболическим инсультом: характерные черты и особенности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(2):30-8. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38 [Efimova OI, Sergeeva MA, Pavlova TV, et al. Patient with cardioembolic stroke: clinical characteristics and typical features. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2):30-8. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.03.2023/04.06.2023/06.06.2023

#### 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.

Борздыко А.А. <https://orcid.org/0000-0003-0376-8632>

Ершов В.И. <https://orcid.org/000-0001-9150-0382>

Гумалатова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0854-0314>

Лозинская Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1508-5727>

Луцай Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7401-6502>

# Психические нарушения в период пандемии новой коронавирусной инфекции: клинические особенности

Высокова В.О., Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В.

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

**Цель исследования** — изучение клинических особенностей психических нарушений в период эпидемии COVID-19 у впервые обратившихся к психиатру, а также у пациентов с уже диагностированными психическими заболеваниями.

**Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов, обратившихся к психиатру в связи с ухудшением психического состояния на фоне пандемии. Из них впервые заболевших — 50 (1-я группа; 23 женщины и 27 мужчин, средний возраст — 34 года) и с ранее диагностированными психическими расстройствами — 50 (2-я группа; 25 женщин и 25 мужчин, средний возраст — 37 лет). Перенесли новую коронавирусную инфекцию 80% пациентов 1-й группы, 54% пациентов 2-й группы. В 1-й группе преобладали тревожные и депрессивные расстройства, во 2-й группе — эндогенные заболевания: биполярное аффективное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, шизофрения. Исследование проводилось клиническим методом с помощью специально разработанной карты; для оценки тяжести депрессии была использована шкала Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, выраженности тревоги — шкала Hamilton Anxiety Rating Scale.

**Результаты.** Клиническая картина первичных и повторных депрессивных эпизодов после перенесенной инфекции отличалась наличием двигательной и ассоциативной заторможенности, выраженной апатии, гиперсомнии и отсутствия чувства сна, утомляемости, повышения аппетита и жалоб на ухудшение внимания и памяти. Депрессия у не болевших SARS-CoV-2 характеризовалась тревогой, ангедонией, раздражительностью, соматическими жалобами и ипохондрическими включениями. Тревожная симптоматика у не болевших включала выраженную тревогу, доходящую до ажитации, беспокойный сон с частыми пробуждениями, раздражительность, соматические жалобы и ипохондрическую фиксацию на своем состоянии. У переболевших тревога сопровождалась контролем соматических функций, когнитивными нарушениями и страхом их сохранения или даже усиления.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о существующих различиях между впервые возникшими и обострившимися на фоне пандемии психическими расстройствами, а также о различиях структуры депрессивного и тревожного синдрома в зависимости от наличия или отсутствия коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; психические расстройства; клинические особенности психических расстройств.

**Контакты:** Нина Аркадьевна Тювина; [natuvina@yandex.ru](mailto:natuvina@yandex.ru)

**Для ссылки:** Высокова ВО, Тювина НА, Максимова ТН, Прохорова СВ. Психические нарушения в период пандемии новой коронавирусной инфекции: клинические особенности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):60–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-60-67

## Mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection: clinical features

Yusokova V.O., Tyuvina N.A., Maksimova T.N., Prokhorova S.V.

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

**Objective:** to study the clinical features of mental disorders during the COVID-19 epidemic in those who turned to psychiatrist for the first time, as well as in patients with already diagnosed mental illness.

**Material and methods.** We examined 100 patients who turned to psychiatrist due to deterioration of their mental state on the background of a pandemic. Of these, 50 were new cases (1<sup>st</sup> group; 23 women and 27 men, mean age 34 years) and 50 were cases with previously diagnosed mental disorders (2<sup>nd</sup> group; 25 women and 25 men, mean age 37 years). 80% of patients of the 1<sup>st</sup> group, 54% of patients of the 2<sup>nd</sup> group had coronavirus infection. Anxiety and depressive disorders prevailed in the 1<sup>st</sup> group, endogenous diseases prevailed in the 2<sup>nd</sup> group: bipolar affective disorder, recurrent depressive disorder, schizophrenia. The study was conducted by the clinical method using a specially designed map; the severity of depression was assessed using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, and the severity of anxiety was assessed using the Hamilton Anxiety Rating Scale.

**Results.** The clinical picture of primary and recurrent depressive episodes after infection was characterized by the presence of motor and associative retardation, severe apathy, hypersomnia and lack of sleep, fatigue, increased appetite, and complaints of impaired attention and memory. Depression in SARS-CoV-2 survivors was characterized by anxiety, anhedonia, irritability, somatic complaints, and hypochondriacal inclusions. Anxiety symptoms in those who were not ill included severe anxiety, reaching agitation, disturbed sleep with frequent awakenings,

*irritability, somatic complaints, and hypochondriacal fixation on one's condition. In recovering patients, anxiety was accompanied by control of somatic functions, cognitive impairments, and fear of retention or even intensification.*

**Conclusion.** *The results obtained indicate the existing differences between the mental disorders that first appeared and worsened during the pandemic, as well as the differences in the structure of the depressive and anxiety syndrome depending on the presence or absence of coronavirus infection.*

**Keywords:** *new coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; mental disorders; clinical features of mental disorders.*

**Contact:** *Nina Arkadieyna Tyuvina; natuvina@yandex.ru*

**For reference:** *Vysokova VO, Tyuvina NA, Maksimova TN, Prokhorova SV. Mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection: clinical features. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):60–67.*

**DOI:** *10.14412/2074-2711-2023-3-60-67*

Многие отечественные и зарубежные источники регулярно сообщают о последствиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) для здоровья и качества жизни людей [1–5]. В начале эпидемии, в связи с недостаточными данными об опасности НКИ, а также с ограничительными мерами, исследования проводились преимущественно дистанционно с помощью опросников для выявления распространенности и отдельных симптомов психических нарушений [6]. В настоящее время появляется все больше клинических исследований, касающихся возникновения и обострения психических расстройств во время пандемии. С одной стороны, исследователи указывают на значительное увеличение числа тревожных и депрессивных нарушений, обусловленных воздействием различных факторов и обстоятельств, связанных с пандемией [7], а также на возникновение психотических симптомов в остром периоде инфекции у ранее никогда не обращавшихся за помощью к психиатру людей [8, 9]. В последнее время появились данные о последствиях перенесенной НКИ COVID-19, квалифицируемых как постковидный синдром, включающий соматоневрологические нарушения и связанные с ними психопатологические проявления [10]. С другой стороны, встречаются отдельные работы, в которых показана реакция пациентов, страдающих психическими заболеваниями, на пандемию. При этом одни авторы указывают на обострение имеющихся симптомов болезни [11, 12], а другие – даже на облегчение симптоматики [13]. Практически нет исследований, касающихся влияния НКИ на клиническую картину и течение психических расстройств. Отсутствуют данные о том, какие нарушения чаще возникают психогенно, какие – вследствие перенесенной инфекции, а также при каких психических заболеваниях это наблюдается.

**Цель** настоящего исследования – изучение клинических особенностей психических нарушений в период эпидемии COVID-19 у впервые обратившихся к психиатру, а также у пациентов с уже диагностированными психическими заболеваниями.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в период с 2020 по 2022 г. в амбулаторных и стационарных условиях Психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета. Клиническим и клинико-катамнестическими методами были обследованы 100 больных: 50 пациентов (23 женщины, 27 мужчин), впервые обратившихся за психиатрической помощью (1-я группа), и 50 пациентов (25 женщин, 25 мужчин) с обострением психического заболевания на фоне пандемии (2-я группа). На момент включения в исследование средний возраст пациентов 1-й группы

составил 34 [27; 43] года, второй – 37 [27; 45] лет ( $p > 0,05$ ). Все пациенты лечение по поводу НКИ проходили амбулаторно, в домашних условиях.

**Критерии включения:** наличие впервые возникших психических нарушений или обострение уже имеющихся психических заболеваний в период и вследствие пандемии.

**Критерии исключения:** наличие у пациентов тяжелых соматических заболеваний; злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами; тяжелые органические поражения головного мозга, не связанные с воздействием НКИ; нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Состояние больных оценивали с применением специально разработанной карты клинического обследования. Для оценки тяжести депрессии была использована шкала MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), выраженности тревоги – шкала HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale).

**Статистический анализ** проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. 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 процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

**Результаты.** Сравнительное исследование пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью в период эпидемии COVID-19, и психически больных, поступивших на лечение в связи с обострением психического расстройства, выявило целый ряд различий не только в диагнозах, но и в психопатологической симптоматике. На момент обследования большинство пациентов (80% в 1-й группе и 54% во 2-й группе) перенесли НКИ, причем у значительной части пациентов (46% в 1-й группе и 36% во 2-й группе) состояние ухудшилось в связи с перенесенной инфекцией.

Анализ диагнозов, поставленных пациентам 1-й группы (табл. 1), показывает, что наиболее часто диагностировали депрессивный эпизод (ДЭ) – 36%, генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – 26%, соматоформные расстройства – 12%, тревожно-депрессивное расстройство – 10%.

При этом у пациентов, перенесших инфекцию, на первом месте был ДЭ (37%), на втором – ГТР (22,5%). Среди не болевших пациентов, наоборот, наиболее частым

был диагноз ГТР (40%), на втором месте – ДЭ (30%), хотя различия не достигали уровня статистической значимости.

У пациентов 2-й группы (табл. 2) наиболее частыми диагнозами были биполярное аффективное расстройство (БАР; 24%), рекуррентное депрессивное расстройство (РДР; 20%) и шизофрения (20%).

Большинство пациентов 2-й группы, перенесших НКИ, обращались в связи с ДЭ в рамках БАР (44,4%), на втором месте были пациенты с обострением РДР (29,6%).

Среди пациентов, не перенесших НКИ, наиболее часто встречающимися диагнозами стали ГТР (21,7%), псевдоневротическая шизофрения (17%), смешанное тревожное и депрессивное расстройство (13%), соматоформное расстройство (13%).

Оценка клинической картины заболеваний у пациентов, перенесших и не перенесших НКИ, выявила целый ряд психических нарушений, связанных с SARS-CoV-2.

Так, в 1-й группе пациентов у четырех человек впервые было диагностировано острое бредовое психотическое расстройство. Во всех случаях симптомы расстройства проявлялись в среднем спустя 2 нед после перенесенной НКИ. Все пациенты были молодого возраста (29–38 лет), трое мужчин и одна женщина. В трех случаях тематика бредовых переживаний была связана с НКИ, бред формировался по реактивному механизму и содержание бредовых переживаний было связано с заболеванием и эпидемической обстановкой. Все пациенты проходили лечение в психиатрическом стационаре. У первых трех больных наступило выздоровление, а у пациента с бредом преследования через 3 мес произошел рецидив. В последнем случае НКИ являлась триггером в манифестации психического расстройства, фабула бреда которого не была обусловлена эпидемией.

В результате анализа клинической картины депрессивных расстройств у пациентов, перенесших и не перенесших НКИ (табл. 3), были установлены определенные различия в психопатологической симптоматике.

У больных с впервые диагностированным ДЭ, перенесших НКИ, наряду с типичными депрессивными симптомами (снижение настроения, идеаторная и моторная заторможенность, нарушения сна) в большинстве случаев отмечались апатия, жалобы на когнитивные нарушения (КН), такие как забывчивость, нарушения запоминания, а также на повышение аппети-

Таблица 1. *Диагнозы психических расстройств в 1-й группе пациентов, n (%)*

Table 1. *Diagnoses of mental disorders in the 1<sup>st</sup> group of patients, n (%)*

Диагноз	Всего (n=50)	НКИ(+) (n=40)	НКИ(-) (n=10)	p
F23.3 Острое бредовое психотическое расстройство	4 (8,0)	4 (10,0)	0	0,571
F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	5 (10,0)	4 (10,0)	1 (10,0)	1,000
F42.0 ОКР	2 (4,0)	2 (5,0)	0	1,000
F32.1 ДЭ	18 (36,0)	15 (37,5)	3 (30,0)	0,730
F45.0 Соматоформные расстройства	6 (12,0)	4 (10,0)	2 (20,0)	0,586
F60.3 Эмоционально неустойчивое расстройство личности	2 (4,0)	2 (5,0)	0	1,000
F41.1 ГТР	13 (26,0)	9 (22,5)	4 (40,0)	0,420

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–4: НКИ(+) – пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию; НКИ(-) – пациенты, не перенесшие новую коронавирусную инфекцию; ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.

Таблица 2. *Диагнозы психических расстройств во 2-й группе пациентов, n (%)*

Table 2. *Diagnoses of mental disorders in the 2<sup>nd</sup> group of patients, n (%)*

Диагноз	Всего (n=50)	НКИ(+) (n=27)	НКИ(-) (n=23)	P
F20.0 Параноидная шизофрения	4 (8,0)	2 (7,4)	2 (8,7)	1,000
F21.3 Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения	6 (12,0)	2 (7,4)	4 (17,4)	0,395
F31.3 БАР	12 (24,0)	12 (44,4)	0	<0,001*
F33.1 РДР, текущий ДЭ средней степени	10 (20,0)	8 (29,6)	2 (8,7)	0,085
F41.1 ГТР	5 (10,0)	0	5 (21,7)	0,016*
F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	4 (8,0)	1 (3,7)	3 (13,0)	0,322
F42.0 ОКР	2 (4,0)	0	2 (8,7)	0,207
F45.0 Соматоформное расстройство	4 (8,0)	1 (3,7)	3 (13,0)	0,322
F60.3 Эмоционально неустойчивое расстройство личности	3 (6,0)	1 (3,7)	2 (8,7)	0,588

*Примечание.* \* – различия статистически значимы, p<0,05 (здесь и в табл. 3, 4).

та. Оценка по шкале депрессии в этой группе пациентов составила в среднем 27 [25; 29] баллов, что соответствует ДЭ средней степени тяжести. По шкале тревоги, напротив, балл был ниже, чем в остальных группах, – 13 [11; 16] баллов.

В структуре ДЭ у не болевших COVID-19 пациентов наблюдалась иная клиническая картина: помимо типичных проявлений депрессии, пациенты отмечали тревогу, раздражительность, ипохондрические и соматизированные включения, связанные с опасениями по поводу возможного заражения. Пациенты испытывали страх, беспокойство за здоровье – свое и близких, часто ощущали отчаяние в связи с невозможностью уберечься от вируса. Тяжесть депрессии – 26 [23; 29] баллов, оценка по шкале тревоги – 18 [15; 23] баллов.

Во 2-й группе все пациенты с БАР прослеживали связь с перенесенным COVID-19: начало депрессии в период болезни, ухудшение состояния в связи с необходимостью изолироваться от близких в период заболевания, отсутствие со-

циальных контактов. Симптомы ДЭ в большинстве своем были такими же, как и при ранее возникавших эпизодах, однако пациенты чаще отмечали заторможенность, гиперсомнию, повышение аппетита, жалобы на КН, которых ранее не было. Тяжесть депрессии в среднем составляла 25 [23; 27] баллов, тревоги – 17 [7; 20] баллов, что указывает на ДЭ средней степени и средней же степени выраженности тревожные симптомы.

Большинство пациентов с РДР отмечали связь очередного ДЭ с перенесенной НКИ. Депрессия возникала в течение 2 нед после заболевания и отличалась более выраженной тяжестью в сравнении с предыдущими эпизодами. Клиническая картина включала в себя следующие симптомы: снижение настроения, заторможенность, ангедонию, апатию, отсутствие чувства сна, жалобы на КН, нехарактерные для депрессии (нарушение запоминания и выпадение из памяти отдельных слов). Отмечались самые высокие показатели MADRS – 32 [28; 35] балла, что указывает на большой

Таблица 3. Клиническая картина депрессивных расстройств в 1-й и 2-й группах, n (%)  
Table 3. Clinical picture of depressive disorders in groups 1 and 2, n (%)

Симптомы	F32.1 ДЭ средней степени (n=18)		Заболевания			Всего (n=40)	
	НКИ(+) (n=15)	НКИ(-) (n=3)	F31.3 БАР, ДЭ НКИ(+) (n=12)	F33.1 РДР (n=10) НКИ(+) (n=8)	НКИ(-) (n=2)	НКИ(+) (n=35)	НКИ(-) (n=5)
Снижение настроения	15 (100,0)	3 (100,0)	12 (100,0)	8 (100,0)	2 (100,0)	35 (100,0)	5 (100,0)
Ангедония	12 (80,0)	3 (100,0)	11 (91,6)	7 (87,5)	2 (100,0)	30 (85,7)*	5 (100,0)*
Идеаторная заторможенность	13 (86,6)	2 (66,6)	9 (75,0)	7 (87,5)	0	29 (82,8)	2 (40,0)
Моторная заторможенность	8 (53,3)	1 (33,3)	9 (75,0)	6 (75,0)*	0*	23 (65,7)*	1 (20,0)*
Идеи самообвинения	3 (20,0)	2 (66,6)	3 (25,0)	4 (50,0)	1 (50,0)	10 (28,5)	3 (60,0)
Нарушения сна	11 (73,3)	2 (66,6)	11 (91,6)	6 (75,0)	2 (100,0)	28 (80,0)	4 (80,0)
трудность засыпания	6 (40,0)	1 (33,3)	6 (50,0)	6 (75,0)	1 (50,0)	18 (51,4)	2 (40,0)
ранние пробуждения	5 (33,3)*	0*	0	6 (75,0)	2 (100,0)	11 (31,4)	2 (40,0)
частые пробуждения	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (16,6)	2 (25,0)	0	6 (17,1)	1 (20,0)
отсутствие чувства сна	4 (26,6)*	0*	2 (16,6)	4 (50,0)*	0*	10 (28,5)*	0*
гиперсомния	3 (20,0)	0	9 (75,0)	1 (12,5)	0	13 (37,1)*	0*
Нарушения аппетита	12 (80,0)	2 (66,6)	9 (75,0)	6 (75,0)	2 (100,0)	27 (77,1)	4 (80,0)
снижение аппетита	1 (6,6)	0	0	6 (75,0)	1 (50,0)	7 (20,0)	1 (20,0)
повышение аппетита	11 (73,3)	2 (66,6)	9 (75,0)	0	1 (50,0)	21 (60,0)	3 (60,0)
Раздражительность	7 (46,6)*	3 (100,0)*	8 (66,6)	2 (25,0)*	2 (100,0)*	17 (48,5)*	5 (100,0)*
Апатия	14 (93,3)*	0*	8 (66,6)	7 (87,5)*	0*	31 (88,5)*	0*
Утомляемость	12 (80,0)*	0*	7 (58,3)	7 (87,5)	1 (50,0)	26 (74,2)*	1 (20,0)*
Тревога	5 (33,3)*	3 (100,0)*	2 (16,6)	1 (12,5)*	2 (100,0)*	8 (22,8)*	5 (100,0)*
Плаксивость	10 (66,6)	1 (33,3)	8 (66,6)	5 (62,5)*	0*	23 (65,7)*	1 (20,0)*
Панические атаки	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (16,6)	0	0	4 (11,4)	1 (20,0)
Суточные колебания настроения	9 (60,0)	2 (66,6)	6 (50,0)	2 (25,0)*	2 (100,0)*	17 (48,5)	4 (80,0)
Ипохондрические включения	6 (40,0)	2 (66,6)	2 (16,6)	1 (12,5)*	2 (100,0)*	9 (25,7)*	4 (80,0)*
Соматические жалобы	2 (13,3)	2 (66,6)	4 (33,3)	0*	2 (100,0)*	8 (22,8)*	4 (80,0)*
КН	10 (66,6)*	0*	8 (66,6)	5 (62,5)*	0*	23 (65,7)*	0*

ДЭ. По шкале тревоги – 18 [16; 20] баллов, что означает среднюю степень выраженности.

Пациенты с РДР, не перенесшие НКИ, связывали ухудшение состояния с карантинными мерами, самоизоляцией. При этом сами ДЭ значимо отличались отсутствием идеаторной и моторной заторможенности, апатии, плаксивости, гиперсомнии, наличием и выраженностью тревоги, раздражительности, соматических жалоб и ипохондрических включений. Тяжесть депрессии оценивалась в среднем в 28 [25; 31] баллов, тревоги – в 21 [16; 26] балл.

При сравнении симптомов тревожных расстройств у пациентов с наличием и отсутствием инфекции в анамнезе (табл. 4) также были установлены определенные различия.

У пациентов с ГТР, перенесших НКИ, наряду с тревожными симптомами, паническими атаками, соматическими жалобами и фиксацией на своем состоянии (контролем соматических функций) отмечались жалобы на нарушения памяти, трудность сосредоточения внимания. Выраженность тревоги в среднем 27 [19; 35] баллов, депрессии – 20 [15; 26] баллов.

В структуре ГТР у пациентов, не болевших COVID-19, отмечались более выраженная тревога, доходящая до ажитации, раздражительность, ипохондрические включения. Нарушения сна характеризовались трудностью засыпания и частыми пробуждениями. Пациенты отмечали соматиче-

ские проявления тревоги: одышку, чувство «кома за грудной», головную боль напряжения, тахикардию. Треть пациентов данной группы жаловались на появление навязчивых мыслей и страхов заражения и возможных тяжелых последствий НКИ вплоть до летального исхода. Уровень депрессии в среднем был 19 [17; 23] баллов, что указывает на отсутствие клинически выраженного ДЭ. Тяжесть тревоги была несколько выше, чем в первой группе пациентов, – 28 [26; 30] баллов.

При смешанном тревожном и депрессивном расстройстве у пациентов, перенесших НКИ, клиническая картина также отличалась от типичной выраженными нарушениями сна (отсутствием чувства сна), снижением аппетита. У большого числа пациентов отмечались мнительность и настороженность к любым изменениям в своем состоянии, ранее им не свойственные. Как и в случае пациентов с депрессивными расстройствами, отмечались жалобы на КН, также усиливающие тревогу и страх в связи с их возможной необратимостью. Наблюдались также панические атаки (66%), особенно в местах скопления людей, навязчивые мысли о том, что можно повторно заразиться. Тяжесть депрессии в среднем составляла 20 [17; 23] баллов, что указывает на отсутствие у большинства пациентов клинически выраженного ДЭ. Оценка по шкале тревоги в среднем составляла 26 [22; 30] баллов, что свидетельствует о ее средней тяжести.

Таблица 4. Клиническая картина тревожных расстройств в 1-й и 2-й группах, n (%)  
Table 4. Clinical picture of anxiety disorders in groups 1 and 2, n (%)

Симптомы	Заболевание											
	F41.1 ГТР (n=18)		F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (n=9)				F45.0 Соматизированные расстройства (n=10)		F42.0 ОКР (n=4)		Всего (n=41)	
	НКИ(+) (n=6)	НКИ(-) (n=12)	НКИ(+) (n=3)	НКИ(-) (n=6)	НКИ(+) (n=3)	НКИ(-) (n=7)	НКИ(+) (n=2)	НКИ(-) (n=2)	НКИ(+) (n=14)	НКИ(-) (n=27)		
Тревога	6 (100,0)	12 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	14 (100,0)	27 (100,0)		
Ажитация	2 (33,3)*	11 (91,6)*	1 (33,3)	6 (100,0)	0*	5 (71,4)*	1 (50,0)	0	4 (28,5)*	22 (81,4)*		
Нарушения сна	4 (66,6)	8 (66,6)	2 (66,6)	3 (50,0)	1 (33,3)	5 (71,4)	2 (100,0)	0	9 (64,2)	16 (59,2)		
трудность засыпания	3 (50,0)	6 (50,0)	1 (33,3)	2 (33,3)	1 (33,3)	3 (42,8)	0	0	5 (35,7)	11 (40,7)		
ранние пробуждения	0*	5 (41,6)*	1 (33,3)	2 (33,3)	1 (33,3)	1 (14,2)	0	0	2 (14,2)	8 (29,6)		
частые пробуждения	1 (16,6)*	8 (66,6)*	0	2 (33,3)	0*	4 (57,1)*	1 (50,0)	0	2 (14,4)*	14 (51,8)*		
отсутствие чувства сна	1 (16,6)	2 (16,6)	2 (66,6)	1 (16,6)	1 (33,3)	3 (42,8)	1 (50,0)	0	5 (35,7)	6 (22,2)		
гиперсомния	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	0	1 (7,1)	0		
Нарушение аппетита	3 (50,0)	11 (91,6)	1 (66,6)	4 (66,6)	1 (33,3)	6 (85,7)	1 (50,0)	2 (100,0)	6 (42,8)*	23 (85,1)*		
снижение аппетита	1 (16,6)	1 (8,3)	1 (66,6)	0	1 (33,3)	1 (14,2)	0	1 (50,0)	2 (14,2)	3 (11,1)		
повышение аппетита	2 (33,3)	10 (83,3)	0	4 (66,6)	0*	5 (71,4)*	1 (50,0)	1 (50,0)	7 (50,0)	20 (74,1)		
Раздражительность	2 (33,3)*	11 (91,6)*	0*	6 (100,0)*	0	3 (42,8)	1 (50,0)	1 (50,0)	3 (21,4)*	21 (77,7)*		
Навязчивые мысли	3 (50,0)	8 (66,6)	3 (100,0)	5 (83,3)	3 (100,0)	5 (71,4)	2 (100,0)	2 (100,0)	11 (78,5)	20 (74,1)		
Навязчивые действия	0	0	0	0	0	0	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (14,2)	2 (7,4)		
Панические атаки	4 (66,6)	9 (75,0)	2 (66,6)	4 (66,6)	2 (33,3)	4 (57,1%)	1 (50,0)	0	9 (64,2)	15 (55,5)		
Ипохондрические включения	3 (50,0)	8 (66,6)	2 (66,6)	3 (50,0)	3 (100,0)	6 (85,7)	2 (100,0)	2 (100,0)	10 (71,4)	19 (70,3)		
Соматические жалобы	2 (33,3)	7 (58,3)	0*	5 (83,3)*	3 (100,0)	7 (100,0)	0	0	5 (35,7)*	19 (70,3)*		
КН	4 (66,6)*	0*	1 (33,3)	0	0	0	1 (50,0)	0	6 (42,8)*	0*		



Случаи смешанного тревожного и депрессивного расстройства у пациентов, не перенесших НКИ, характеризовались выраженной тревогой с ажитацией, раздражительностью, повышением аппетита. В отличие от перенесших НКИ, пациенты жаловались на соматические проявления тревоги. Тяжесть депрессии в среднем составляла 18 [16; 22] баллов, что указывает на отсутствие у большинства пациентов клинически выраженного ДЭ. Оценка по шкале тревоги Гамильтона в среднем составляла 27 [22; 31] баллов, что свидетельствует о средней выраженности тревожного расстройства.

При соматоформных расстройствах, возникших в результате перенесенного в легкой форме COVID-19, пациенты опасались возникновения осложнений и постковидного синдрома. Они постоянно измеряли температуру, пульс, артериальное давление, сатурацию, хотя все показатели были в норме; жаловались на слабость, утомляемость, тревожность, нарушение засыпания, нехватку воздуха.

В случае соматизированных расстройств у пациентов, не перенесших НКИ, наблюдались симптомы ипохондрического синдрома: навязчивые мысли о возможном наличии заболевания, тревога, невозможность отвлечься от болезненных переживаний. Также пациенты предъявляли соматические жалобы на затрудненность дыхания, одышку, сердцебиение, чувство тяжести в груди, головные боли, симптомы нарушения работы желудочно-кишечного тракта (боль в животе, диарея). Они обращались к врачам, требовали дополнительных обследований.

У двух пациентов впервые было диагностировано ОКР, проявляющееся навязчивым страхом заражения и компульсивным соблюдением мер индивидуальной защиты от инфекции, такими как частое мытье рук, обработка поверхностей дезинфицирующими средствами, ношение средств индивидуальной защиты даже при отсутствии объективной необходимости. После перенесенной в легкой форме НКИ навязчивости сохранялись, больные боялись повторного заражения и смерти.

Также у двух больных обострение ОКР развилось на фоне психогенных факторов, обусловленных пандемией, и выражалось симптомами, сходными с предыдущими случаями.

У больных невротоподобной шизофренией, перенесших НКИ, появились ипохондрические идеи, ранее не фигурировавшие в картине заболевания: мысли о возможных осложнениях инфекции, наличии особенно опасных форм заболевания. Двое пациентов с параноидной шизофренией на фоне обязательной самоизоляции во время инфицирования отмечали ухудшение состояния, однако симптомы не выходили за рамки обычного обострения заболевания.

У больных шизофренией, не переболевших НКИ, обострение было вызвано психогенными факторами, что отражалось на клинической картине заболевания. Так, пациенты с невротоподобной шизофренией указывали на обострение навязчивостей (страх заражения и смерти) и ипохондрических переживаний, усиление ритуалов (частое мытье рук, постоянная обработка поверхностей) и аутизации, связанных с карантинными мерами предосторожности. Они отмечали, что в клинике чувствуют себя в безопасности, более спокойно.

**Обсуждение.** Полученные в результате исследования данные о клинических особенностях психических наруше-

ний в период пандемии у пациентов, впервые обратившихся за помощью к психиатру и ранее уже имевших психиатрический диагноз, указывают не только на разнообразие диагнозов у пациентов обеих групп, но и на определенные их различия. У впервые заболевших на первом месте был ДЭ, далее – тревожные расстройства (в порядке убывания частоты – ГТР, соматоформное и тревожно-депрессивное расстройства). Во 2-й группе обострение симптоматики в период эпидемии чаще отмечалось у пациентов с эндогенными заболеваниями (БАР, РДР, шизофрения). При этом в 1-й группе перенесли НКИ большинство пациентов (80%), во 2-й группе – 54%, причем среди переболевших оказались все пациенты с БАР (составили почти половину всех болевших – 44,4%) и с РДР (29,6%), находившиеся до обострения в состоянии гипомании (БАР) или в ремиссии и, видимо, недостаточно соблюдавшие карантинный режим. В числе пациентов 2-й группы, не перенесших COVID-19, были в основном страдающие ГТР, вялотекущей невротоподобной шизофренией, соматоформными расстройствами, т. е. тревожные, опасющиеся заражения и соблюдавшие все санитарно-эпидемиологические рекомендации, часто в утрированной форме [14].

Психические расстройства возникали или обострялись либо в результате воздействия психогенных факторов, связанных с эпидемией (карантин, изоляция, влияние средств массовой информации, экономические проблемы, болезнь близких), либо после перенесенной НКИ [14], либо вследствие комплекса факторов, что подтверждается и другими авторами [15].

Однако, по данным нашего исследования, характер психических расстройств и психопатологической симптоматики различался у пациентов, перенесших и не перенесших COVID-19. В 1-й группе у переболевших на первом месте по частоте находится ДЭ, затем ГТР, у не болевших, наоборот, чаще возникали тревожные расстройства, а затем – депрессия. Во 2-й группе депрессивные расстройства также чаще возникали в период или после COVID-19, а тревожные расстройства – у не болевших. Были установлены различия в структуре депрессивного и тревожного синдрома в зависимости от наличия или отсутствия инфекции. Так, клиническая картина ДЭ после перенесенной инфекции отличалась наличием двигательной и ассоциативной заторможенности, ангедонии, выраженной апатии, гиперсомнии и отсутствия чувства сна, КН, утомляемостью, повышением аппетита. Это подтверждается исследованиями, в которых у пациентов, перенесших НКИ, через 1 мес после заражения в 31–38% случаев возникла депрессия с астенией и КН [16, 17].

Тревожные расстройства большей частью были обусловлены действием психогенных факторов и выражались опасениями и страхом заражения, возможных осложнений и смерти [17]. Переболевшие опасались осложнений, постковидного синдрома и повторного заражения с более тяжелыми последствиями. Тревожная симптоматика у не болевших НКИ отличалась выраженной тревогой, сопровождающейся ажитацией, беспокойным сном с частыми пробуждениями, раздражительностью, соматическими жалобами и ипохондрической фиксацией на своем состоянии. У переболевших тревога сопровождалась контролем соматических функций, КН и страхом их сохранения или даже усиления.

В нашем исследовании было четыре пациента с впервые диагностированным острым бредовым расстройством, возникшим вскоре после перенесенного COVID-19. В трех случаях бредовые фабулы были тесно связаны с эпидемией и психоз развивался по реактивному механизму. В одном случае инфекция сыграла роль триггерного фактора в реализации эндогенного психоза. В литературе также описано несколько клинических случаев психоза после инфекции. Например, в двух исследованиях первый психоз возник у молодых людей без психиатрического анамнеза после перенесенной инфекции и проявился в одном случае синдромом Котара, в другом — бредом и галлюцинациями, связанными по тематике с последствиями инфекции [18, 19]. Таким образом, можно утверждать, что психозы могут возникать не только в острой фазе инфекции по экзогенному типу, как было описано во многих исследованиях [19, 20], но и после излечения. Однако, исходя из наших данных, в этом случае могут развиваться реактивные (реактивный параноид) или манифестировать эндогенные психозы.

В исследовании симптомы ОКР у пациентов, впервые и повторно обращающихся за психиатрической помощью, проявляются по-разному. В первом случае симптомы ОКР возникли у перенесших НКИ пациентов, которые, опасаясь повторного заражения, стали компульсивно соблюдать меры профилактики инфицирования (мытьё рук, использование антисептика, ношение средств индивидуальной защиты, обработка поверхностей и одежды, избегание скопления людей). У пациентов с ранее диагностированным ОКР также наблюдалось обострение симптомов, однако в этом случае все пациенты не переболели НКИ.

Данные литературы подтверждают полученные нами результаты [21, 22].

В исследовании отмечается, что практически все пациенты, перенесшие инфекцию, жаловались на КН, вне зависимости от диагноза. Это также находит отражение в уже имеющихся данных литературы. Среднесрочные эффекты COVID-19 в отношении когнитивной сферы изучены достаточно полно. Так, у 78% пациентов через 3 мес после перенесенной пневмонии, обусловленной COVID-19, определяется снижение хотя бы в одном когнитивном домене. У половины пациентов отмечалось нарушение управляющих функций и психомоторной координации [23, 24]. По данным отечественных исследований [10, 25], КН отмечаются у постковидных пациентов, однако они не достигают степени деменции [4] и обычно взаимосвязаны с тревожными, депрессивными, диссомническими и другими психическими расстройствами, которые, очевидно, могут вносить определенный вклад в нарушения когнитивного функционирования у пациентов, перенесших НКИ [10].

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования клинических особенностей психических нарушений в период продолжающейся пандемии НКИ у впервые психически заболевших и у пациентов с установленным ранее диагнозом психического расстройства показали различия этих групп в реагировании как на коронавирус, так и на стрессовые факторы, связанные с эпидемией, а также особенности психопатологической симптоматики у пациентов, перенесших НКИ, и у не болевших COVID-19, что необходимо учитывать при организации профилактических и лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/> (accessed 29.09.2020).
- Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, et al. "Pandemic fear" and COVID-19: Mental health burden and strategies. *Rev Bras Psiquiatr.* 2020;42:232-5. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0008
- Vahia IV, Blazer DG, Smith GS, et al. COVID-19, Mental Health and Aging: A Need for New Knowledge to Bridge Science and Service. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28:695-7. doi: 10.1016/j.jagp.2020.03.007
- Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 [Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 (In Russ.)].
- Остроумова ТМ, Черноусов ПА, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):126-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130 [Ostroumova TM, Chernousov PA, Kuznetsov IV. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):126-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130 (In Russ.)].
- Li S, Wang Y, Xue J, et al. The Impact of COVID-19 Epidemic Declaration on Psychological Consequences: A Study on Active Weibo Users. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:2032. doi: 10.3390/ijerph17062032
- Chen F, Zheng D, Liu J, et al. Depression and anxiety among adolescents during COVID-19: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun.* 2020;88:36-8. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.061
- Петрова НН, Пашковский ВЭ, Сивашова МС и др. Влияние психических расстройств на исход COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):40-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47 [Petrova NN, Pashkovskiy VE, Sivashova MS, et al. Impact of mental disorders on COVID-19 outcome. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):40-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47 (In Russ.)].
- Ellis WE, Dumas TM, Forbes LM. Physically isolated but socially connected: Psychological adjustment and stress among adolescents during the initial COVID-19 crisis. *Can J Behav Sci Rev Can Sci du Comport.* 2020;52:177-87. doi: 10.1037/cbs0000215
- Петрова НН, Пряникова ЕВ, Пустотин ЮЛ и др. Постковидный синдром в психиатрической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):49-54. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-49-54 [Petrova NN, Pryanikova EV, Pustotin YuL, et al. Post-COVID syndrome in psychiatric practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):49-54. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-49-54 (In Russ.)].
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020

12. Gautam M, Kaur M, Mahr G. COVID-19-Associated Psychiatric Symptoms in Health Care Workers: Viewpoint From Internal Medicine and Psychiatry Residents. *Psychosomatics*. 2020 Sep-Oct;61(5):579-81. doi: 10.1016/j.psych.2020.04.009. Epub 2020 Apr 20.
13. Plunkett R, Costello S, McGovern M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with pre-existing anxiety disorders attending secondary care. *Ir J Psychol Med*. 2021 Jun;38(2):123-31. doi: 10.1017/ipm.2020.75. Epub 2020 Jun 8.
14. Тювина НН, Высокова ВО, Ефремова ЕН, Лавриненко ОВ. Клинические особенности психических нарушений в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):75-81. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-75-81 [Tyuvina NA, Vysokova VO, Efremova EN, Lavrinenko OV. Clinical features of mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):75-81. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-75-81 (In Russ.)].
15. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):779-88. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.035
16. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
17. Kim Y, Kwon HY, Lee S, Kim CB. Depression During COVID-19 Quarantine in South Korea: A Propensity Score-Matched Analysis. *Front Public Health*. 2022 Jan 27;9:743625. doi: 10.3389/fpubh.2021.743625
18. Ignatova D, Krasteva K, Akabalieva K, Alexiev S. Post-COVID-19 psychosis: Cotard's syndrome and potentially high risk of harm and self-harm in a first-onset acute and transient psychotic disorder after resolution of COVID-19 pneumonia. *Early Interv Psychiatry*. 2022 Oct;16(10):1159-62. doi: 10.1111/eip.13254. Epub 2021 Nov 18.
19. Abdalla O, Oskar E, Izadyar S. Acute psychosis post-COVID-19 pneumonia. *Neurol Clin Neurosci*. 2022 Sep 21;10.1111/ncn3.12668. doi: 10.1111/ncn3.12668. Online ahead of print.
20. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*. 2007 Apr;52(4):233-40. doi: 10.1177/070674370705200405
21. Van Ameringen M, Patterson B, Turna J, et al. Obsessive-compulsive disorder during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatr Res*. 2022 May;149:114-23. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2022.02.001
22. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):130-40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4. Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan;8(1):e1.
23. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at threemonth follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021 May;94:138-47. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
24. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, et al. Neurological and cognitive sequelae of COVID-19: a four month follow-up. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4422-8. doi: 10.1007/s00415-021-10579-6. Epub 2021 May 1.
25. Пашковский ВЭ, Петрова НН, Сивашова МС, Прокопович ГА. Нейрокогнитивный синдром при COVID-19. Клинические случаи. *Психиатрия*. 2022;20(1):26-34. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-26-34 [Pashkovskiy VE, Petrova NN, Sivashova MS, Prokopovich GA. Neurocognitive Syndrome in COVID-19. Clinical Cases. *Psikhiatriya = Psychiatry*. 2022;20(1):26-34. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-26-34 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.02.2023/10.05.2023/12.05.2023

#### 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.

Высокова В.О. <https://orcid.org/0000-0002-4087-1025>

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

Максимова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9012-1727>

Прохорова С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5349-1187>

# Клиническая эффективность и безопасность пролонгированной формы алимемазина у пациентов с генерализованным тревожным расстройством

Азимова Ю.Э.<sup>1,2</sup>, Сиволап Ю.П.<sup>3</sup>, Ищенко К.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; <sup>2</sup>ООО «Университетская клиника головной боли», Москва, Россия; <sup>3</sup>кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва; <sup>4</sup>АО «Валента Фарм», Москва Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; <sup>2</sup>Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; <sup>3</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; <sup>4</sup>Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

Пролонгированная форма алимемазина рассматривается в качестве многообещающего средства для продолжительного лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР).

**Целью** исследования было изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой) у пациентов с ГТР.

**Материал и методы.** Дизайн исследования – многоцентровое открытое несравнительное клиническое исследование с двумя дозами алимемазина 20 и 40 мг (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой). Включено 129 пациентов с диагнозом ГТР (критерии согласно классификации МКБ-10), 86 женщин и 43 мужчины, средний возраст – 38,0±11,1 года. Уровень тревоги, оцененный по Шкале Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), на неделе 0 (визит 1) составлял 24,8±7,3 балла.

**Результаты.** К неделе 6 уровень тревоги статистически значимо снизился до значения среднего балла 10,8±6,6, при этом динамика среднего балла относительно исходного значения составила -14,0±6,27 ( $p<0,0001$ ). Доля пациентов со снижением общего балла по шкале HARS на 50% и более по сравнению с исходным значением составила: через 1 нед терапии – 10,3% ( $n=13$ ); через 3 нед терапии – 60,5% ( $n=75$ ; в сравнении с исходным значением  $p<0,0001$ ); через 6 нед терапии – 69,4% ( $n=86$ ; в сравнении с исходным значением  $p<0,0001$ ). Терапия переносилась хорошо, среди нежелательных явлений (НЯ) пациенты отмечали: утреннюю сонливость (7,8%;  $n=10$ ); сухость во рту (7,8%;  $n=10$ ); общую слабость (4,7%;  $n=6$ ). Другие НЯ (головное головокружение, головная боль, нарушение концентрации внимания, мышечная слабость, нарушение памяти, тиннитус, тахикардия) встречались гораздо реже. Со стороны печени не было выявлено каких-либо НЯ, в том числе изменения активности печеночных ферментов.

**Заключение.** Прием пролонгированной формы алимемазина в дозах 20 и 40 мг в течение 6 нед приводит к статистически значимому снижению уровня тревоги, причем не менее чем у двух третей пациентов тревога снижается более чем наполовину. Эффект увеличивается с каждой неделей по мере продолжения приема препарата. Пролонгированная форма алимемазина характеризуется хорошей переносимостью, лечение ГТР препаратом эффективно и безопасно и может представлять собой рациональную альтернативу терапии антидепрессантами.

**Ключевые слова:** алимемазин; Тералиджен® ретард; пролонгированная форма; генерализованное тревожное расстройство; эффективность; безопасность.

**Контакты:** Юлия Эдуардовна Азимова; [azimova.j@mail.ru](mailto:azimova.j@mail.ru)

**Для ссылки:** Азимова ЮЭ, Сиволап ЮП, Ищенко КА. Клиническая эффективность и безопасность пролонгированной формы алимемазина у пациентов с генерализованным тревожным расстройством. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-68-75

## Clinical effectiveness and safety of prolonged release form of alimemazine in patients with generalized anxiety disorder

Azimova Ju.E.<sup>1,2</sup>, Sivolap Yu.P.<sup>3</sup>, Ishchenko K.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; <sup>2</sup>LLC “University Headache Clinic”, Moscow; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow; <sup>4</sup>JSC “Valenta Pharm”, Moscow <sup>1</sup>8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; <sup>2</sup>2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; <sup>3</sup>6, Mikluho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; <sup>4</sup>26, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

The prolonged release tablets form of alimemazine is seen as a promising agent for the long-term treatment of generalized anxiety disorder (GAD).

**Objective:** to investigate the efficacy and safety of therapy with alimemazine (Teraligen® retard, prolonged release film-coated tablets) in patients with GAD.

**Material and methods.** The study design was a multicentre, open-label, non-comparative clinical trial (CT) with two doses of alimemazine 20 and 40 mg (Teraligen® retard, prolonged-release film-coated tablets). 129 patients diagnosed with GAD (criteria according to the ICD-10 classification), 86 women and 43 men were included, mean age  $38.0 \pm 11.1$  years. The level of anxiety, assessed by the Hamilton HARS scale, at Week 0 (Visit 1) was  $24.8 \pm 7.3$  points.

**Results.** By Week 6, the level of anxiety statistically significantly decreased to a mean score of  $10.8 \pm 6.6$ , while the dynamics of the mean score relative to baseline was  $-14.0 \pm 6.27$  ( $p < 0.0001$ ). The proportion of patients with a decrease in the total score on the HARS scale by 50% or more compared with the initial value was: after 1 week of therapy – 10.3% ( $n=13$ ); after 3 weeks of therapy – 60.5% ( $n=75$ ; compared to baseline,  $p < 0.0001$ ); after 6 weeks of therapy – 69.4% ( $n=86$ ; compared to baseline,  $p < 0.0001$ ). The therapy was well tolerated, among the adverse events (AEs) patients noted: morning sleepiness (7.8%;  $n=10$ ); dry mouth (7.8%;  $n=10$ ); general weakness (4.7%;  $n=6$ ). Other AEs (dizziness, headache, impaired concentration, muscle weakness, memory impairment, tinnitus, tachycardia) were much less common. From the side of the liver, no AEs were detected, including changes in the activity of liver enzymes.

**Conclusion.** Prolonged release alimemazine tablets 20 mg and 40 mg for six weeks resulted in a statistically significant reduction in anxiety levels, with at least two-thirds of patients experiencing more than half their anxiety. The effect increases with each week as you continue to take the drug. The prolonged release form of alimemazine is well tolerated, the treatment of GAD with the drug is effective and safe and may represent a rational alternative to antidepressant therapy.

**Keywords:** alimemazine; prolonged release; Teraligen® retard; generalized anxiety disorder; effectiveness; safety.

**Contact:** Julia Eduardovna Asimova; [azimova.j@mail.ru](mailto:azimova.j@mail.ru)

**For reference:** Azimova JuE, Sivolap YuP, Ishchenko KA. Clinical effectiveness and safety of prolonged release form of alimemazine in patients with generalized anxiety disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-68-75

Тревожные расстройства относятся к наиболее распространенным психическим нарушениям; в соответствии с эпидемиологическими данными, полученными в США, в течение жизни они встречаются у 34% индивидов [1]. Расстройства, связанные с тревогой, нередко имеют хроническое течение, вызывают серьезные страдания у пациентов, способны в значительной степени ухудшать качество жизни и относятся к наиболее распространенным психиатрическим причинам снижения трудоспособности. Тревожные расстройства характеризуются выраженной психиатрической коморбидностью, которая может быть условно разделена на внутреннюю (одновременное существование различных форм тревожных расстройств) и внешнюю (сочетание с расстройствами настроения, злоупотреблением психоактивными веществами, расстройствами личности и другими психическими нарушениями). Кроме того, тревожные расстройства нередко осложняют болезни внутренних органов и нервной системы, зачастую отражают их тяжесть, затрудняют их лечение и усугубляют снижение трудоспособности и ухудшение качества жизни, связанные с соматическими и неврологическими причинами. Приводим систематику тревожных расстройств, представленную в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5).

Сходный перечень расстройств, связанных с тревогой, приводится в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Примечательно, что обсессивно-компульсивное расстройство (равно как диссоциативные расстройства и расстройства, связанные со стрессом) в МКБ-11, в отличие от МКБ-10, рассматриваются в отдельных разделах; сходные изменения произошли в DSM, начиная с четвертой редакции.

Основные формы тревожных расстройств, которые в настоящее время встречаются в клинической практике, – социальное тревожное расстройство, паническое расстройство (часто сочетающееся с агорафобией) и генерализован-

#### Систематика тревожных расстройств, представленная в DSM-5 Тревожные расстройства

Сепарационное тревожное расстройство  
Селективный мутизм  
Специфическая фобия  
Социальное тревожное расстройство (социальная фобия)  
Паническое расстройство  
Агорафобия  
Генерализованное тревожное расстройство  
Тревожное расстройство, вызванное психоактивным веществом или лекарственным средством  
Тревожное расстройство, вызванное другой медицинской причиной  
Другое уточненное тревожное расстройство  
Неуточненное тревожное расстройство

ное тревожное расстройство (ГТР). Кроме того, поводом для обращения к специалисту могут послужить специфические фобии – как в изолированном виде, так и в сочетании с другими формами тревоги. Особое место среди тревожных расстройств занимает ГТР, распространенность которого в течение жизни достигает 6,2% [1].

ГТР характеризуется склонностью к суициду и подверженностью сердечно-сосудистым болезням; и то, и другое лежит в основе повышенного риска преждевременных смертей у пациентов [2]. ГТР диагностируется врачами первичного звена здравоохранения, интернистами и неврологами чаще, чем психиатрами, что позволяет рассматривать данное расстройство в качестве важной проблемы не только психиатрии, но и клинической медицины в целом. В лечении тревожных расстройств, в том числе ГТР, применяются как фармакологические средства, так и психотерапия. В со-

ответствии с зарубежными и отечественными рекомендациями лекарственная и нелекарственная терапия тревожных расстройств (в том числе ГТР) должна проводиться не менее полугода, а в случаях отсутствия выраженного эффекта и ремиссии она продолжается годами.

Препаратами первой линии в фармакологической терапии ГТР (как и других тревожных расстройств) являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).

Бензодиазепины незаменимы при острых расстройствах – в первую очередь при сильной тревоге как текущем состоянии и панической атаке. В то же время длительное применение бензодиазепинов нежелательно, поскольку, как указывают многие эксперты, эти препараты обладают аддиктивным потенциалом и их продолжительный прием может привести к зависимости [3]. По мнению авторов настоящей статьи, продолжительный прием бензодиазепинов (при наличии альтернативных подходов) противопоказан для большинства пациентов не столько по причине их аддиктивного потенциала (нередко завышаемого и по этой причине создающего почву для не вполне обоснованных опасений), сколько в связи с ухудшением нейромоторики и снижением когнитивных функций, возникающим под влиянием этих препаратов как агонистов гамма-аминомасляной кислоты.

Кроме того, в фармакологической терапии ГТР применяют антипсихотики, и в этом качестве используются такие препараты второго поколения, как кветиапин, оланзапин и рисперидон, а также так называемые малые нейролептики, применение которых в пограничной психиатрии рекомендовано Российским обществом психиатров, – сульпирид и алимемазин. Кветиапин – самый часто назначаемый в лечении тревожных расстройств антипсихотик второго поколения. К сожалению, лишь в относительно высоких для пограничной психиатрии дозах (50 и 150 мг) кветиапин продемонстрировал превосходство над плацебо в терапии ГТР, но побочные эффекты (в первую очередь увеличение массы тела) отмечены больше чем у половины пациентов [4]. Нежелательные эффекты кветиапина послужили главной причиной того, что препарат не получил одобрения Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения тревожных расстройств. По мнению экспертов FDA, с побочными действиями кветиапина можно мириться при шизофрении и биполярном расстройстве, тогда как в лечении тревожных расстройств следует прибегать к лекарственным средствам с лучшей переносимостью [4]. Оланзапин, при выраженном противотревожном эффекте у ряда пациентов, чаще и в большей степени, чем кветиапин, способствует увеличению массы тела, что существенно ограничивает его применение в лечении ГТР и других тревожных расстройств. Рисперидон, будучи одним из самых часто назначаемых при шизофрении антипсихотиков, отличается способностью вызывать все три типа побочных эффектов, характерных для своего фармакологического класса, а именно: экстрапирамидные симптомы, увеличение массы тела и гиперпролактинемия, – что не позволяет рассчитывать на достаточную приверженность терапии пациентов с тревожными расстройствами. Сульпирид проявляет заметные анксиолитические эффекты, но при этом в боль-

шей степени, чем многие другие антипсихотики, усиливает синтез пролактина, что приводит к галакторее и другим последствиям гиперпролактинемии. Кроме того, сульпирид вызывает псевдопаркинсонизм, акатизию и позднюю дискинезию в столь значительной степени, что это ставит под сомнение его потенциальные преимущества в сравнении с другими антипсихотиками [5].

Алимемазин, который, как указывалось выше, рекомендован Российским обществом психиатров в качестве одного из двух (наряду с сульпиридом) «малых нейролептиков» для применения в пограничной психиатрии, при очевидной способности смягчать проявления тревоги и вегетативные нарушения, характеризуется хорошей переносимостью, что, в частности, позволяет широко применять его не только в детской психиатрии, но и в педиатрической практике в целом как в России, так и в странах Европейского союза.

Алимемазин относится к алифатическим производным фенотиазина, что определяет его анксиолитический, седативный, снотворный и вегетативно-стабилизирующий эффект. Кроме того, подобно другим препаратам данной фармакологической группы, алимемазин проявляет антигистаминные эффекты и оказывает противоаллергическое действие. Алимемазин находит применение в терапии различных форм тревожных расстройств, включая ГТР. В многоцентровом исследовании продемонстрировано улучшение неврологического состояния, в том числе уменьшение психовегетативных симптомов и повышение когнитивных функций, у 45 пациентов в возрасте от 42 до 65 лет с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии под влиянием терапиджена, назначавшегося в течение 60 дней в суточной дозе 15 мг [6]. В отличие от большинства антипсихотиков второго поколения, алимемазин не увеличивает массу тела, при рациональном дозировании не вызывает экстрапирамидных симптомов и не усиливает синтез пролактина, что создает ему серьезные преимущества в переносимости в сравнении с другими препаратами его класса. Благодаря удачному сочетанию фармакологического профиля и высокой переносимости алимемазин, по нашему мнению, демонстрирует практически эталонное соответствие потребностям пограничной психиатрии. Учитывая спектр фармакологических эффектов алимемазина, можно предположить, что динамика отдельных фармакологических эффектов может различаться в зависимости от того, с влиянием на какие рецепторы – гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы, серотониновые 5-HT-рецепторы, альфа-адренорецепторы или дофаминовые D-рецепторы – связано действие препарата по мере продолжения курса терапии. У большинства пациентов с ГТР и другими тревожными расстройствами терапевтический эффект достигается при приеме алимемазина в дозе не менее 15–20 мг, и это – наряду с другими потребностями клинической практики, включая удобство приема препарата и достаточную приверженность терапии, – определяет необходимость применения пролонгированной формы препарата. Потребность в антипсихотике с достаточной эффективностью и надлежащей переносимостью в фармакологической терапии ГТР в числе прочих факторов определяется тем, что некоторые пациенты демонстрируют настороженное отношение к антидепрессантам (при нейтральном отношении к другим психотропным лекарственным средствам), у ряда пациентов отмечается отсутствие

терапевтического эффекта антидепрессантов, и в ряде случаев наблюдается повышенная индивидуальная чувствительность к усилению нейротрансмиссии серотонина, что делает невозможным применение серотонинергических антидепрессантов первой линии – СИОЗС и ИОЗСН. Кроме того, выбор бензодиазепинов как препаратов второй линии в лечении тревожных расстройств в России в настоящее время весьма ограничен, что, наряду с отмеченными выше недостатками данного класса лекарственных средств, существенно ограничивает возможность их клинического применения.

Настоящее исследование было предпринято на основе оценки алимемазина (и особенно его пролонгированной формы) в качестве многообещающего средства лечения ГТР с достаточной эффективностью и хорошей переносимостью.

**Целью** исследования было изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой) у пациентов с ГТР.

**Материал и методы.** Дизайн исследования – многоцентровое открытое несравнительное клиническое исследование (КИ) с двумя дозами алимемазина 20 и 40 мг (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой), у пациентов с ГТР (рис. 1).

КИ проводилось на базе шести центров в России. В КИ включались амбулаторные пациенты 18–60 лет с диагнозом ГТР согласно критериям МКБ-10 (F41.1) с длительностью заболевания не менее 12 мес. Жалобы пациента на чувство тревоги должны были сохраняться на протяжении не менее 2 мес до включения в исследование. Сумма баллов по Шкале Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) для оценки уровня тревоги должна была быть  $\geq 18$ , а сумма баллов по Шкале депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale 21-Item, HAMD-21)  $\leq 6$ .

В КИ не включались пациенты с тревожными нарушениями в рамках других психических заболеваний (шизофрения, шизоаффективные, аффективные и панические расстройства, злоупотребление алкоголем, прием психоактивных веществ и др.), с наличием противопоказаний к приему алимемазина, а также заболеваний, способных повлиять на оценку эффективности и безопасности препарата (тяжелые заболевания печени и почек, удлинение интервала Q–T, выраженная брадикардия, эпизоды желудочковой тахикардии по типу «пируэт», случаи внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, паркинсонизм, миастения, эпилепсия и др.).

На визите скрининга пациентами подписывался листок информированного согласия участия в КИ. Пациенты, прошедшие скрининг, после анализа всех критериев включения-невключения начинали получать терапию препаратом исследования алимемазином (Тералиджен® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/сут) на неделе 0 (визит 1) в дозе 20 мг/сут. В дальнейшем были предусмотрены две ступени терапии

(ступень 1 и ступень 2). Пациенты со снижением баллов по шкале HARS по сравнению с исходным уровнем менее чем на 50% на неделе 3 (визит 3), переводились на ступень 2, где доза препарата составляла 40 мг/сут. Остальные пациенты продолжали прием препарата в текущей дозе 20 мг/сут (ступень 1) до окончания 6-недельного периода лечения – неделя 6 (визит 4). На неделе 8 после окончания терапии для оценки безопасности проводился визит последующего наблюдения (визит 5; см. рис. 1).

Во время КИ проводилась клиническая оценка, которая включала сбор жалоб, анамнеза, осмотр и измерение жизненно важных показателей, инструментальные методы (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография в 12 отведениях, тест на беременность). Уровень тревоги оценивался по HARS. Качество сна анализировалось с помощью Питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Для изучения общего клинического впечатления использовали субшкалу тяжести Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale Severity, CGI-S), которая включает семь категорий (1 – психически здоров; 2 – пограничное психическое заболевание; 3 – болен в легкой степени; 4 – болен в умеренной степени; 5 – болен в значительной степени; 6 – болен в тяжелой степени; 7 – относится к группе наиболее тяжело больных пациентов). Для оценки уровня депрессии на неделе -1 (визите скрининга) использовали шкалу HAMD-21. Все пациенты вели дневники, где отмечали прием препарата исследования. Исследователями анализировалось количество выданных, возвращенных, утерянных таблеток и количество принятых таблеток согласно дневнику пациента, на основании этих данных рассчитывался комплаенс (приверженность пациента лечению).

Первичным показателем эффективности была динамика среднего балла по шкале HARS относительно исходного значения (на неделе 0) через 6 нед терапии (неделя 6).

Вторичными показателями эффективности были:

- динамика среднего балла по шкале HARS на неделях 1 и 3 относительно исходного значения (неделя 0);
- доля пациентов со значимым снижением уровня тревоги по шкале HARS на неделях 1, 3 и 6. Значимым снижением уровня тревоги (улучшением) считается снижение суммы баллов по шкале HARS на 50% и более по сравнению с исходным значением;
- динамика среднего балла, а также доли пациентов с отсутствием симптомов или минимально выраженными симптомами по субшкале тяжести шкалы CGI-S на неделях 1, 3 и 6 относительно исходного значения (неделя 0);

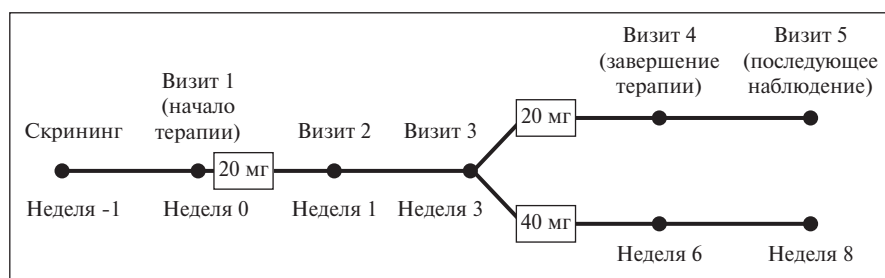


Рис. 1. Схема проведения клинического исследования  
Fig. 1. Clinical trial scheme

- динамика качества сна (PSQI) на неделях 1, 3 и 6 относительно исходного значения (неделя 0);
- доля пациентов со значимым снижением уровня тревоги по шкале HARS на фоне приема различных доз пролонгированной формы алимемазина (20 или 40 мг/сут) на неделях 3 и 6;
- комплаенс (изменение приверженности лечению) – средняя доля принятых пациентами доз препарата исследования от требуемых протоколом на неделях 1, 3 и 6. Оценка проводилась при помощи дневника пациента, где участники фиксировали прием препарата исследования, а также путем учета выдачи и возврата препарата.

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ, а также полное физикальное обследование. Оценка показателей жизненно важных функций проводилась в течение всего КИ, анализ лабораторных данных (общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи) – при скрининге и по окончании 6 нед терапии, параметров электрокардиограммы в 12 отведениях (частота сердечных сокращений, комплекс QRS, интервалы P–Q(R), Q–T, Q–Tc, вычисленный по формуле Базетта) – на скрининге, неделях 1, 3 и 6.

**Статистический анализ.** Использовались методы описательной статистики – анализ частоты и средние значения. Все показатели проверялись на нормальное распределение по критерию Колмогорова–Смирнова. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. Если нормальное распределение отсутствовало, то использовались непараметрические методы. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Численные показатели приведены в формате: среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение. Анализ эффективности и безопасности проводился в популяции ИТТ (intention-to-treat – популяция в зависимости от исходно назначенного лечения): все участники, которые подверглись воздействию изучаемого препарата, независимо от степени следования протоколу в ходе исследования. Для оценки первичного критерия эффективности применен ковариационный анализ (ANCOVA) с поправкой на исходное значение уровня тревоги по шкале HARS. Анализ вторичных критериев эффективности прове-

ден при помощи t-критерия (дисперсионный анализ, ANOVA). Для частотных показателей (долей) проведено сравнение групп при помощи точного критерия Фишера или критерия  $\chi^2$  («хи-квадрат»). Для оценки изменения уровня тревоги по шкале HARS со временем проведен дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA) с расчетом контрастов для каждой временной точки.

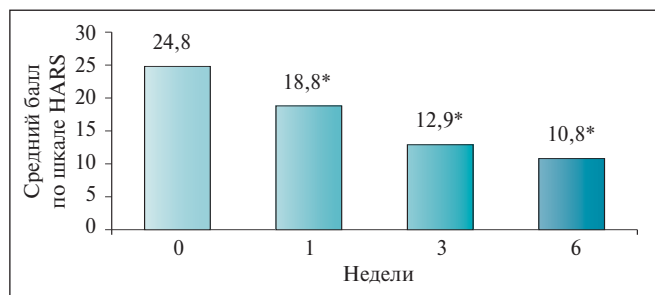
**Результаты.** В КИ включено 129 человек (86 женщин и 43 мужчины): 127 (98,4%) – европеоидной расы, 2 (1,6%) – монголоидной расы. Средний возраст составлял  $38,0 \pm 11,1$  года. Завершили 6-недельный период лечения в соответствии с протоколом 122 (94,6%) пациента (в течение КИ семь пациентов выбыли по причине отказа в дальнейшем участии и несоблюдения требования процедур протокола).

Уровень тревоги, оцененной по шкале HARS, на неделе 0 (визит 1) составлял  $24,8 \pm 7,3$  балла. Оценка первичного критерия эффективности в КИ показала, что на фоне терапии пролонгированной формой алимемазина к неделе 6 (визит 4) уровень тревоги статистически значимо снизился до значения среднего балла  $10,8 \pm 6,6$ , при этом динамика среднего балла относительно исходного значения составила  $-14,0 \pm 6,27$  ( $p < 0,0001$ ).

**Оценка вторичных критериев эффективности.** Динамика показателя среднего балла по шкале HARS по сравнению с исходным значением представлена на рис. 2. Так, через 1 нед терапии (визит 2) изменение общего среднего балла по шкале HARS относительно исходного значения составило  $-5,8 \pm 5,67$ , а через 3 нед терапии (визит 3)  $-11,8 \pm 5,48$  балла ( $p < 0,0001$ ).

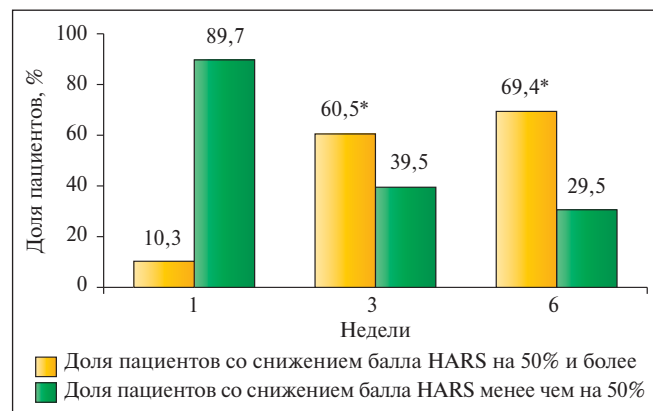
Доля пациентов со снижением общего балла по шкале HARS на 50% и более по сравнению с исходным значением составила: через 1 нед терапии (визит 2, в анализ включено 126 пациентов) – 10,3% ( $n=13$ ); через 3 нед терапии (визит 3, в анализ включено 124 пациента) – 60,5% ( $n=75$ ; в сравнении с исходным значением  $p < 0,0001$ ); через 6 нед терапии (визит 4, в анализ включено 124 пациента) – 69,4% ( $n=86$ ; в сравнении с исходным значением  $p < 0,0001$ ).

Динамика долей пациентов со значимым снижением уровня тревоги по шкале HARS на неделях 1, 3 и 6 по сравнению с исходным значением представлена на рис. 3.



**Рис. 2.** Средний балл уровня тревоги по шкале тревоги HARS до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард. \* – значимость различий с предыдущим значением  $p < 0,0001$  (здесь и на рис. 3–5)

**Fig. 2.** Mean score of anxiety level on the HARS anxiety scale before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment. \* – significance of differences with the previous value  $p < 0,0001$  (here and in Fig. 3–5)



**Рис. 3.** Доли пациентов с различной динамикой по шкале тревоги HARS через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард

**Fig. 3.** The proportion of patients with different dynamics on the HARS anxiety scale after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment



Данные по динамике среднего балла субшкалы CGI-S по сравнению с исходным значением представлены в таблице и на рис. 4. На фоне терапии пролонгированной формой алимемазина происходило статистически значимое снижение среднего балла по шкале CGI-S на каждой неделе (недели 1, 3, 6) по отношению как к исходному уровню, так и к показателям предыдущего визита.

Из таблицы видно, что общая клиническая оценка пациентов до начала лечения (неделя 0) наиболее часто соответствовала уровню «Болен в умеренной степени» и «Болен в значительной степени». В течение 1-й недели лечения около половины пациентов (47,6%) были оценены в диапазоне «Психически здоров» – «Болен в легкой степени», что говорит о быстром нарастании клинического эффекта пролонгированной формы алимемазина. На протяжении курса лечения доля пациентов с регрессом симптоматики тревожного расстройства уменьшалась, и к 6-й неделе более трети пациентов (35,5%) были расценены как здоровые, а еще

почти у половины (42,8%) симптоматика была минимально выраженной.

На фоне терапии пролонгированной формой алимемазина пациенты отмечали улучшение качества ночного сна. Динамика среднего балла по опроснику PSQI составила: через 1 нед терапии (визит 2)  $-1,3 \pm 2,73$ , через 3 нед терапии (визит 3)  $-3,1 \pm 3,21$ , через 6 нед терапии (визит 4)  $-3,9 \pm 3,41$  (рис. 5).

Важно отметить, что значимое улучшение засыпания отмечали 32,6% пациентов, при этом до терапии (неделя 0) пациентам в среднем вечером на засыпание требовалось  $38,4 \pm 28,81$  мин, в процессе терапии это время постоянно сокращалось на каждой неделе: недели 1, 3 и 6 – соответственно до  $26,1 \pm 18,85$ ;  $19,2 \pm 12,84$  и  $16,8 \pm 14,99$  мин.

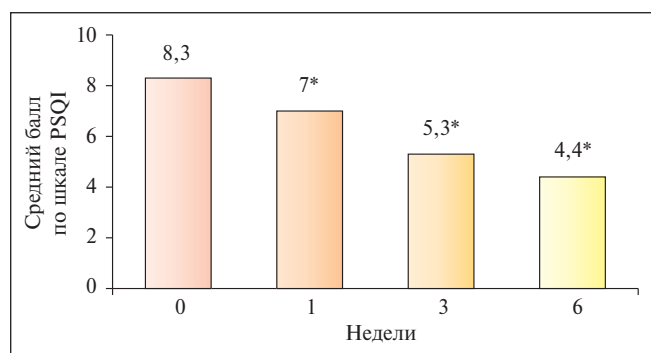
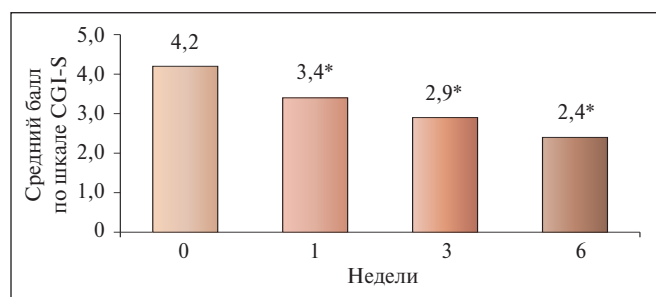
Динамично улучшались и другие показатели качества ночного сна. Так, субанализ параметров PSQI показал, что до начала терапии (неделя 0) трудности засыпания в течение 30 мин ни разу не были отмечены за последний

месяц у 12,4% (n=16), были реже, чем раз в неделю, у 22,5% (n=29), отмечались один или два раза в неделю – у 29,5% (n=38), три раза в неделю или чаще – у 35,7% (n=46). Через 1 нед терапии трудности засыпания ни разу не отмечали 21,4% пациентов (n=27), 33,3% (n=42) отмечали трудности реже чем раз в неделю, 30,2% (n=38) – один или два раза в неделю, 15,1% (n=19) – три раза в неделю или чаще. Во время визита на неделе 3 ни разу не отметили трудности засыпания 32,3% (n=40), трудности засыпания были реже чем раз в неделю у 45,2% (n=56), один или два раза в неделю – у 20,9% (n=26), три раза в неделю или чаще – у 1,6% (n=2). В конце лечения (неделя 6) ни разу не было трудностей засыпания у 44,4% (n=55), трудности возникали реже чем раз в неделю у 44,4% (n=55), один или два раза в неделю – у 10,5% (n=13), три раза в неделю или чаще – у 0,8% (n=1). На фоне тера-

*Число и доли пациентов с различной оценкой субшкалы тяжести шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард, n (%)*

*The number and proportion of patients with different assessment of the Clinical Global Impression Scale Severity (CGI-S) before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment, n (%)*

Показатели CGI-S	Неделя			
	0 (n=129)	1 (n=126)	3 (n=124)	6 (n=124)
Психически здоров	0	16 (12,7)	23 (18,5)	44 (35,5)
Пограничное психическое заболевание	0	9 (7,1)	29 (23,4)	16 (12,9)
Болен в легкой степени	16 (12,4)	35 (27,8)	19 (15,3)	37 (29,9)
Болен в умеренной степени	75 (58,2)	41 (32,5)	43 (34,7)	21 (16,9)
Болен в значительной степени	31 (24,0)	24 (19,1)	9 (7,3)	5 (4,0)
Болен в тяжелой степени	7 (5,4)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Относится к группе наиболее тяжело больных пациентов	0	0	0	0



**Рис. 4.** Средний балл оценки субшкалы тяжести шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард

**Fig. 4.** Mean score assessment of the Clinical Global Impression Scale Severity (CGI-S) before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment

**Рис. 5.** Средний балл по PSQI до лечения (неделя 0) и через 1, 3 и 6 нед терапии алимемазином ретард

**Fig. 5.** Mean score on the PSQI before treatment (Week 0) and after 1, 3 and 6 weeks with alimemazine retard treatment

пии увеличилась средняя продолжительность сна с  $6,3 \pm 1,42$  ч (неделя 0) до  $6,8 \pm 1,36$ ;  $7,3 \pm 1,26$  и  $7,5 \pm 1,21$  ч на неделях 1, 2 и 6 соответственно.

Улучшение сна наблюдалось и в аспекте уменьшения количества ночных пробуждений. Так, на неделе 0 за последний месяц ни разу не отмечали ночных пробуждений 11,6% (n=15), отмечали их реже чем раз в неделю 24,8% (n=32), один или два раза в неделю – 29,5% (n=38), три раза в неделю или чаще – 34,1% (n=44). Во время визита на неделе 1 ни разу не отмечали ночных пробуждений 26,2% пациентов (n=33), отмечали их реже чем раз в неделю 33,3% (n=42), один или два раза в неделю – 27,0% (n=34), три раза в неделю или чаще – 13,5% (n=17). На неделе 3 ни разу не испытывали ночных пробуждений 28,2% (n=35), испытывали их реже чем раз в неделю 46,8% (n=58), один или два раза в неделю – 21,0% (n=26), три раза в неделю или чаще – 4,0% (n=5). На неделе 6 ни разу не было ночных пробуждений у 38,7% (n=48), они были реже чем раз в неделю у 52,4% (n=65), один или два раза в неделю – у 6,5% (n=8), три раза в неделю или чаще – у 2,4% (n=3).

Любопытным представляется уменьшение проблем со сном по причине снижения количества плохих снов. Так, например, на неделе 0 не испытывали плохих сновидений 20,9% пациентов (n=27), испытывали их реже чем раз в неделю – 30,2% (n=39), один или два раза в неделю – 32,6% (n=42), три раза в неделю или чаще – 16,3% (n=21). В процессе терапии была отмечена положительная динамика в виде снижения количества плохих снов. На неделе 1 ни разу не отмечали неприятных сновидений 28,6% (n=36), отмечали их реже чем раз в неделю 43,7% (n=55), один или два раза в неделю – 22,2% (n=28), три раза в неделю или чаще – 5,5% (n=7). На неделе 3 не было плохих сновидений у 40,3% (n=50), они были реже чем раз в неделю у 47,6% (n=59), один или два раза в неделю – у 11,3% (n=14), три раза в неделю или чаще – у 0,8% (n=1). На неделе 6 не отмечали неприятных снов 49,2% (n=61), отмечали их реже чем раз в неделю 42,7% (n=53), один или два раза в неделю – 7,3% (n=9), три раза в неделю или чаще – 0,8% (n=1).

Соответственно в целом терапия пролонгированной формой алимемазина улучшила качество сна. Исходно (неделя 0) его оценили как «достаточно плохое» 52,7% пациентов (n=68), как «очень плохое» – 9,3% (n=12), «достаточно

хорошее» – 31,8% (n=41) и «очень хорошее» – только 6,2% (n=8). Далее на фоне терапии мнение пациентов динамично менялось. Во время визита на неделе 1 «достаточно плохое» качество сна отмечено у 40,5% (n=51), «очень плохое» – у 2,4% (n=3), а «достаточно хорошее» – у 45,2% (n=57) и «очень хорошее» – у 11,9% (n=15). На неделе 3 качество сна оценивали как «достаточно плохое» 16,9% (n=21), «очень плохое» – 0% (n=0), а «достаточно хорошее» – 67,0% (n=83) и «очень хорошее» – 16,1% (n=20). На неделе 6 качество сна было «достаточно плохое» у 6,5% (n=8), «очень плохое» – у 0% (n=0), а «достаточно хорошее» – у 73,4% (n=91) и «очень хорошее» – у 20,1% (n=25). Некоторая сонливость утром при пробуждении была зарегистрирована лишь у 7,8% пациентов. Наиболее выражен данный эффект был в первые дни терапии.

Согласно протоколу, через 3 нед терапии (визит 3) при отсутствии снижения балла шкале тревоги HARS менее чем на 50% доза пролонгированной формы алимемазина повышалась до 40 мг/сут. Из 124 пациентов, завершивших лечение на неделе 6 (визит 4), 86 человек (69,4%) достигли снижения уровня тревоги по шкале тревоги HARS более чем наполовину. Из них 56,5% (n=70) оставались на ступени 1 в течение всего курса (доза алимемазина 20 мг/сут), а 12,9% (n=16) достигли эффекта на дозе алимемазина 40 мг/сут (рис. 6). Таким образом, две трети пациентов с ГТР достигают значимого регресса симптомов тревоги на фоне терапии пролонгированной формой алимемазина.

Приверженность лечению (комплаенс) была высокой. Так, на неделе 1 (визит 2) комплаенс составил 99,1%, на неделе 3 (визит 3) – 99,9%, на неделе 6 (визит 4) – 99,1%. Полученные данные свидетельствуют о высокой безопасности препарата и удобстве его применения для большинства пациентов.

Терапия пролонгированной формой алимемазина переносилась хорошо. Все НЯ были легкой или средней степени тяжести. Серьезных НЯ зафиксировано не было. Среди НЯ пациенты отмечали: утреннюю сонливость (7,8%; n=10); сухость во рту (7,8%; n=10); общую слабость (4,7%; n=6); головную боль (с возможной связью с препаратом – 4,7%; n=6, с вероятной связью с препаратом – 4,7%; n=6); головокружение (с возможной связью с препаратом – 5,4%; n=7, с вероятной связью с препаратом – 7,0%; n=9). Другие НЯ (нарушение концентрации внимания, мышечная слабость, нарушение памяти, тиннитус, тахикардия) встречались гораздо реже. Со стороны печени не было выявлено каких-либо НЯ, в том числе изменения активности печеночных ферментов. Случаев аллергических реакций также не отмечалось. Средние значения основных показателей жизнедеятельности пациентов, а также показатели физического осмотра и лабораторные показатели в процессе КИ существенно не менялись.

**Обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали, что прием пролонгированной формы алимемазина в дозах 20 и 40 мг в течение 6 нед приводит к статистически значимому снижению уровня тревоги, оцениваемого на основе клинических данных и показателей Шкалы Гамильтона, причем не менее чем у двух третей пациентов тревога снижается более чем наполовину. Эффект пролонгированной формы алимемазина в отношении снижения тревоги у пациентов

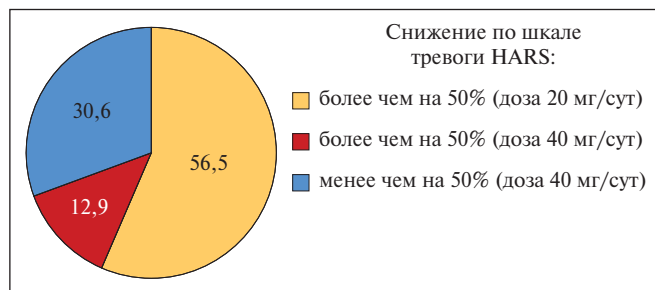


Рис. 6. Доля пациентов с различным регрессом уровня тревоги по шкале тревоги HARS на фоне терапии алимемазином ретард на неделе 6, %

Fig. 6. The proportion of patients with different anxiety level regression on the HARS anxiety scale with alimemazine retard treatment at week 6, %

с ГТР увеличивается с каждой неделей по мере продолжения приема препарата, что, возможно, определяется увеличением его влияния на серотониновые 5-НТ-рецепторы. Пролонгированная форма алимемазина улучшает качество ночного сна у пациентов с ГТР, оказывая благотворное влияние на такие его характеристики, как отсутствие ночных пробуждений, необходимость приема снотворных средств и ощущение свежести в дневные часы. У некоторых пациентов пролонгированная форма алимемазина может вызывать несколько избыточную сонливость при засыпании и утреннюю сонливость, которая уменьшается по мере продолжения курса лечения. Пролонгированная форма алимемазина характеризуется хорошей переносимостью, что подтверждается высокой приверженностью терапии пациентов с ГТР.

Проведенное в условиях реальной клинической практики исследование дополнило уже имеющиеся данные других работ. Так, в ранее проведенном фармакокинетическом исследовании Д.В. Рейхарт и соавт. [7] показали, что таблетки Тералиджен® пролонгированного действия 20, 40 и 60 мг обладают пролонгированным фармакокинетическим профилем и прогнозируемой дозозависимостью. Пролонгированная форма алимемазина позволяет достичь равномерной (плавной) концентрации препарата в течение суток, а также более высокого дозирования препарата при сохранении благоприятного профиля безопасности. Допол-

нительным преимуществом для длительной терапии является удобство однократного или двукратного применения препарата в течение суток. Данные свойства исключительно важны при длительной терапии тревожных расстройств. Дозы алимемазина 20 и 40 мг позволяют оказывать более выраженное влияние на серотониновые 5-НТ-рецепторы и другие моноаминергические системы, что отражается в более мощном противотревожном и вегетостабилизирующем действии. Относительно низкие дозы алимемазина, по-видимому, оказывают первоначальное действие на гистаминовые H1-рецепторы, что вызывает в основном седацию, тогда как влияние на другие рецепторы и, соответственно, другие клинические эффекты несколько менее выражены и отсрочены. Нами был показан достаточно быстрый и нарастающий эффект пролонгированной формы алимемазина в отношении редуции тревожных расстройств и нормализации сна (некоторая избыточная сонливость отмечалась в начале курса, а затем быстро регрессировала).

**Заключение.** Лечение ГТР пролонгированной формой алимемазина в дозах 20 и 40 мг эффективно и безопасно и может представлять собой как рациональную альтернативу терапии антидепрессантами, так и возможность комбинации с ними и с другими лекарственными средствами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA*. 2022 Dec 27;328(24):2431-45. doi: 10.1001/jama.2022.22744
2. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med*. 2019 Apr 2;170(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201904020
3. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:347-65. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0\_19
4. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jan 12;10:259-76. doi: 10.2147/DDDT.S89485
5. Schatzberg A, DeBattista C. Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology. 9th ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2019. 811 p.
6. Баранцевич ЕР, Головкова МС, Джулай ИА и др. Эффективность и безопасность применения препарата тералиджен у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий и психовегетативным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(12):86-91. doi: 10.17116/jnevro201511511286-91 [Barantsevich ER, Golovkova MS, Dzhulaj IA, et al. The efficacy and safety of teraligen in patients with brain ischemia, stages I and II, and psychoautonomic syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):86-91. doi: 10.17116/jnevro201511511286-91 (In Russ.)].
7. Рейхарт ДВ, Арнаутов ВС, Глобенко АА и др. Биодоступность и фармакокинетические параметры таблеток Тералиджен® ретард и Тералиджен® Валента при однократном приеме здоровыми добровольцами. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):25-30. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-25-30 [Reykhart DV, Arnautov VS, Globenko AA, et al. Single dose bioavailability and pharmacokinetic parameters of Teraligen® retard and Teraligen® Valenta tablets in healthy volunteers. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2017;51(8):25-30. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-25-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
13.02.2023/26.05.2023/29.05.2023

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

Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». 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 Valenta Pharm. 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.

Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>  
Сиволап Ю.П. <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

## Цефепим-индуцированная энцефалопатия

Пушкар Т.Н.<sup>1</sup>, Власов П.Н.<sup>1</sup>, Белякова-Бодина А.И.<sup>2</sup>, Брутян А.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

<sup>1</sup>Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Цефепим — цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения, широко применяемый в клинической практике при патологии различных систем организма. В статье приведено описание клинического наблюдения пациентки, у которой через 3 дня после назначения цефепима было отмечено снижение уровня сознания, расцененное как энцефалопатия. Цефепим-индуцированная нейротоксичность характеризуется токсической энцефалопатией, которая проявляется через 2–6 дней после начала приема препарата и проходит через 1–3 дня после его отмены. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при этом регистрируются генерализованные периодические разряды (ГПР) трифазной морфологии или паттерн, соответствующий критериям бессудорожного эпилептического статуса (БСЭС). В приведенном наблюдении на ЭЭГ регистрировались стимул-индуцированные ГПР трифазной морфологии частотой 1,5 Гц; проба с внутривенным введением антиэпилептического препарата (леветирацетам) оказалась отрицательной. Через день после отмены цефепима уровень сознания пациентки возвратился к исходному, а на ЭЭГ полностью регрессировали периодические разряды. Таким образом, цефепим может вызывать энцефалопатию у пациентов с ритмической или периодической активностью на ЭЭГ, особенно при наличии стимул-индуцированного компонента. В ряде случаев при применении цефепима возможно развитие эпилептических приступов и БСЭС.

**Ключевые слова:** цефепим; энцефалопатия; бессудорожный эпилептический статус; электроэнцефалография; SIRPIDs.

**Контакты:** Павел Николаевич Власов; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**Для ссылки:** Пушкар ТН, Власов ПН, Белякова-Бодина АИ, Брутян АГ. Цефепим-индуцированная энцефалопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-76-81

### Cefepime-induced encephalopathy

Pushkar T.N.<sup>1</sup>, Vlasov P.N.<sup>1</sup>, Belyakova-Bodina A.I.<sup>2</sup>, Broutian A.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of nervous diseases of Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Research Center of Neurology, Moscow

<sup>1</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; <sup>2</sup>80, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin antibiotic widely used in clinical practice for various organ systems pathology treatment. The article describes the clinical observation of a patient who, 3 days after cefepime administration, had a decrease in the level of consciousness, regarded as encephalopathy. Cefepime-induced neurotoxicity is characterized by toxic encephalopathy, which manifests 2–6 days after the start of the treatment with this drug and disappears 1–3 days after its withdrawal. Electroencephalography (EEG) abnormalities include generalized periodic discharges (GPR) of triphasic morphology or a pattern corresponding to the criteria for non-convulsive status epilepticus (BSES). In our observation, the EEG recorded stimulus-induced GPRs of triphasic morphology with a frequency of 1.5 Hz; a test with intravenous administration of an antiepileptic drug (levetiracetam) was negative. A day after the withdrawal of cefepime, the patient's level of consciousness returned to the initial level, and on the EEG periodic discharges completely regressed. Thus, cefepime may cause encephalopathy in patients with rhythmic or intermittent EEG activity, especially in the presence of a stimulus-induced component. In some cases, the use of cefepime may develop epileptic seizures and BSES.

**Keywords:** cefepime; encephalopathy; non-convulsive status epilepticus; electroencephalography; SIRPIDs.

**Contact:** Pavel Nikolaevich Vlasov; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**For reference:** Pushkar TN, Vlasov PN, Belyakova-Bodina AI, Broutian AG. Cefepime-induced encephalopathy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-76-81

Непрерывный электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг все чаще используется в условиях нейрореанимации с целью отслеживания динамики функционального состояния головного мозга и, в частности, диагностики бессудорожного эпилептического статуса (БСЭС) как причины необъяснимого нарушения уровня сознания. Несмотря на разработанные ЭЭГ-критерии БСЭС,

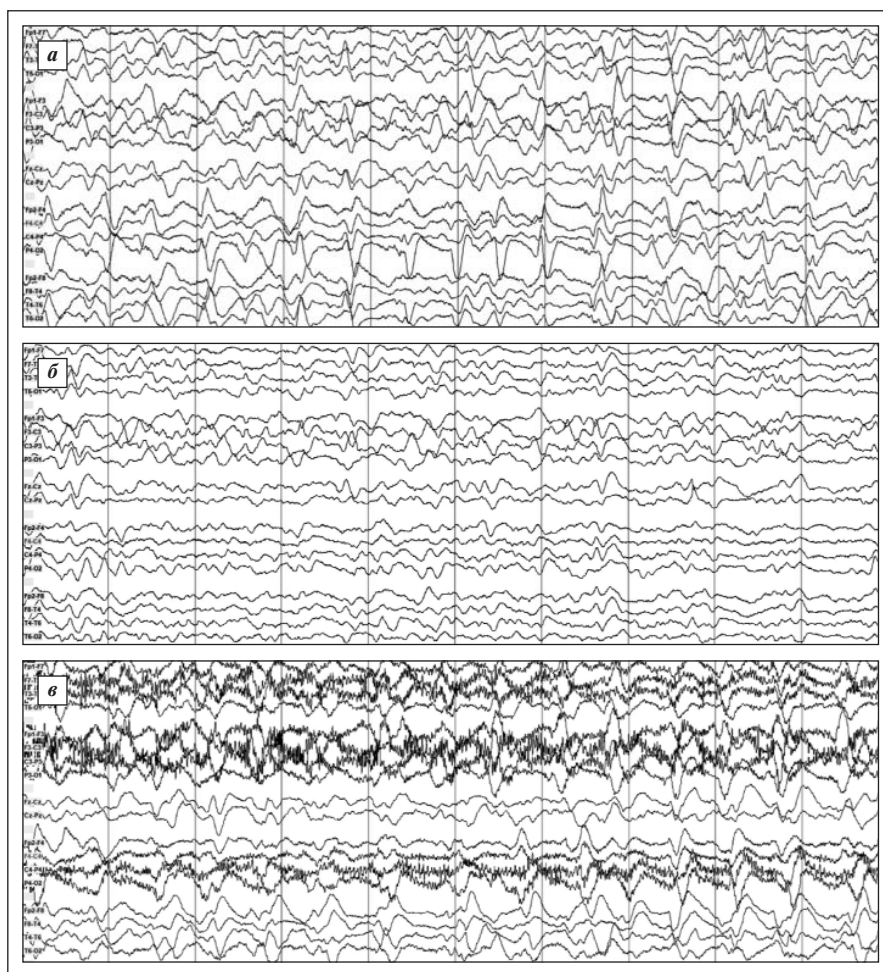
установление этого диагноза все еще может быть трудным, особенно из-за неоднозначного значения некоторых ЭЭГ-паттернов, например периодических разрядов частотой менее 2,5 Гц. Затруднения в диагностике критических состояний влекут за собой неадекватное лечение, что отражается на их исходе и прогнозе заболевания/ислечения.

Приводим клиническое наблюдение.

**Пациентка Н.**, 77 лет, без клинически значимой соматической патологии, госпитализирована для выполнения плановой операции по декомпрессии позвоночного канала на уровне L<sub>III-V</sub>, транспедикулярной стабилизации L<sub>III-V</sub>. Через несколько дней после операции у пациентки развились осложнения в виде менингоэнцефалита, вентрикулита, что потребовало ревизии послеоперационной раны и наружного вентрикулярного дренирования. Была назначена антибиотикотерапия цефепимом 1000 мг внутривенно 2 раза в сутки через 12 ч. Отмечен положительный эффект в виде нормализации температуры тела. Пациентка находилась в сознании, при осмотре по Шкале комы Глазго (ШКГ) – 13 баллов. Однако через 3 сут после назначения цефепима у пациентки было отмечено снижение уровня сознания (5 баллов по ШКГ). Для выявления причины внезапного снижения уровня сознания выполнено МРТ-исследование головного мозга, которое не выявило возможной церебральной причины коматозного состояния. Результаты анализов крови и цереброспинальной жидкости также не могли объяснить нарушение сознания. Для исключения БСЭС проведен видео-ЭЭГ-мониторинг: зарегистрированы высокоамплитудные генерализованные периодические разряды (ГПР) трифазной морфологии, частотой 1,5–1,7 Гц (рис. 1, а). Согласно критериям Американского общества клинических нейрофизиологов (American Clinical Neurophysiology Society, ACNS) 2021 г., данный паттерн относится к иктально-интериктальному континууму, т. е. возможному БСЭС [1]. При дальнейшей регистрации видео-ЭЭГ, когда пациентка находилась в покое, отмечено исчезновение ГПР (рис. 1, б), однако при попытке измерения артериального давления, а также при манипуляциях с электродной шапочкой ГПР появлялись снова и исчезали при отсутствии стимуляции (рис. 1, в). Таким образом, они были расценены как стимул-индуцированные ритмические, периодические или иктальные разряды (stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges, SIRPIDs), а именно – стимул-индуцированные ГПР.

В соответствии с протоколом по диагностике БСЭС в случае регистрации иктально-интериктального континуума на ЭЭГ проводится проба

с внутривенным введением антиэпилептических препаратов (АЭП). Соответственно, при клиническом и ЭЭГ-улучшении на фоне введения АЭП БСЭС считается подтвержденным, и может быть начато соответствующее лечение. Для того чтобы избежать влияния диазепама на ЭЭГ, была проведена проба с леветирацетамом: 1500 мг препарата было введено внутривенно болюсно на протяжении 15 мин, однако введение не привело ни к клиническому улучшению, ни к изменению параметров ЭЭГ. Таким образом, диагноз БСЭС оставался



**Рис. 1.** Эпохи ЭЭГ по системе 10–20 (скорость 30 мм/с, полоса пропускания 1–70 Гц, чувствительность 7 мкВ/мм, сетевой режктор включен), полученные у пациентки (5 баллов по ШКГ).

а – высокоамплитудные ГПР трифазной морфологии, частотой 1,5–1,7 Гц;

б – продолжение записи, пациентка в покое. Отмечено исчезновение ГПР.

Диффузное дельта-, тета-замедление корковой ритмики;

в – ЭЭГ после тактильной стимуляции: отмечается появление ГПР, которые можно расценить как стимул-индуцированные ритмические, периодические или иктальные разряды (SIRPIDs)

**Fig. 1.** EEG epochs according to the 10–20 system (speed 30 mm/s, bandwidth 1–70 Hz, sensitivity 7  $\mu$ V/mm, rejector circuit is on) obtained from the patient (Glasgow coma scale (GCS) score 5).

а – high-amplitude GPR of three-phase morphology, frequency 1.5–1.7 Hz;

б – continuation of the recording, the patient is at rest. The disappearance of the GPR is noted. Diffuse delta, theta slowing down of cortical rhythm; в – EEG after tactile stimulation: the appearance of GPR is noted, which can be regarded as stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges – SIRPIDs

вероятным, но не подтвержденным. Проанализировав возможную связь снижения уровня сознания с введением цефепима, а также тот факт, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, было высказано предположение о том, что это состояние ятрогенное и развилось в результате назначения цефепима. Исходя из этого и в связи с нормализацией температуры цефепим был отменен, а уже на следующий день после отмены лекарства пациентка пришла в сознание (13 баллов по ШКГ); на ЭЭГ появился основной ритм и полностью регрессировали периодические разряды (рис. 2).

## Обсуждение

Цефепим – цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения, был одобрен для применения в 1996 г. Он широко используется для лечения тяжелых бактериальных инфекций, поскольку действует как против грамотрицательных, так и против грамположительных штаммов бактерий.

Первые данные по безопасности в клинических испытаниях цефепима были достаточно благоприятными. Примерно у 3% из 2032 пациентов, получавших цефепим, наблюдались побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, включая головную боль (2,4%), головокружение (0,7%) и бессонницу (0,6%). У 11 (0,2%) пациентов развились судороги, но только в трех (0,1%) из этих случаев была установлена возможная связь с терапией цефепимом [2]. По мере накопления опыта по широкому применению препарата стало известно, что цефепим может быть связан с нейротоксическими побочными эффектами, вызывая тяжелую, но обратимую энцефалопатию, БСЭС, миоклонические, тонико-клонические судороги. Оказалось, что пациенты с почечной недостаточностью особенно подвержены риску этих побочных эффектов, хотя те же токсические эффекты были зарегистрированы у пациентов без сопутствующей почечной недостаточности [3].

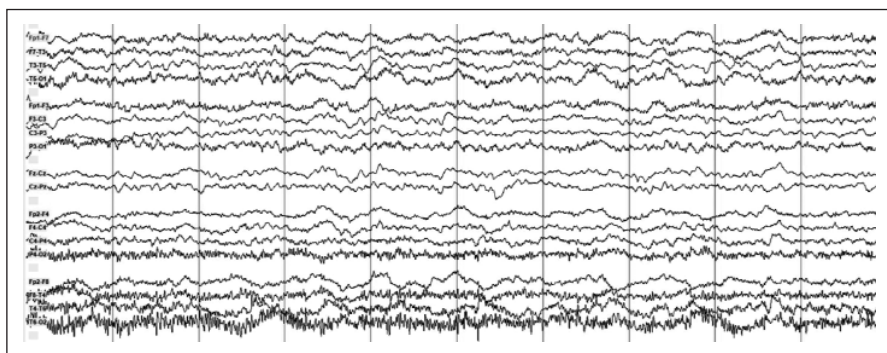
Цефепим-индуцированная нейротоксичность (ЦИН) впервые была описана в 1999 г. у пациента с тер-

минальной стадией почечной недостаточности, которому проводился гемодиализ [4]. У него развились нарушение сознания, миоклонус и билатеральные тонико-клонические судороги. При этом в сыворотке крови отмечалась повышенная концентрация цефепима. ЦИН в основном возникает у пациентов с нарушением функции почек, которым вводили цефепим без коррекции дозы, поскольку 85% цефепима выводится через почки [5, 6]. Однако ЦИН также наблюдалась у пациентов, получавших скорректированные в зависимости от функции почек дозы [7–9], и даже у пациентов с нормальной функцией почек [9–12].

В исследовании с выполнением терапевтического лекарственного мониторинга цефепима в крови среди 319 человек нейротоксичность отмечалась у 23,2% (74 из 319 человек). Наиболее частыми симптомами были спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации и снижение уровня сознания, включая кому. Среднее время от начала приема цефепима до развития неврологических симптомов составило два дня. У подавляющего большинства пациентов (96%) лечение цефепимом было скорректировано по концентрации в крови или прекращено после появления симптомов. В среднем через два дня после прекращения терапии у 81% пациентов полностью или частично регрессировали отмеченные симптомы. Более высокие концентрации цефепима в плазме коррелировали с высоким риском нейротоксичности. Нейротоксические побочные эффекты не наблюдались ниже минимальной концентрации 7,7 мг/л, а уровни выше 38,1 мг/л всегда приводили к неврологическим побочным эффектам [13].

В настоящее время патофизиология ЦИН до конца не изучена, предполагается, что она связана с зависимым от концентрации препарата в крови конкурентным ингибированием рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [14]. Цефалоспорины могут также уменьшать высвобождение ГАМК из нервных окончаний или увеличивать высвобождение возбуждающих аминокислот [15]. Благодаря этим механизмам лечение цефепимом смещает баланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, что приводит к гипервозбудимости нейронов и различному спектру клинических проявлений, наиболее тяжелое из которых – энцефалопатия.

По результатам разных исследований, в среднем после введения цефепима изменение уровня сознания возникает в течение 4 сут (от 2 до 6) [6, 16], по некоторым данным – до 15 дней [11]. Примерно в трети зарегистрированных случаев сообщалось о БСЭС, а билатеральные тонико-клонические судороги были крайне редки [16]. Достаточно часто у пациентов с ЦИН развивается миоклонус [17, 18]. На ЭЭГ могут быть зарегистрированы ГПР, в том числе с трифазной морфологией, или паттерн, соответствующий критериям БСЭС.



**Рис. 2.** Эпохи ЭЭГ по системе 10–20 (скорость 30 мм/с, полоса пропускания 1–70 Гц, чувствительность 7 мкВ/мм, сетевой режектор включен), полученные у пациентки на следующий день после отмены цефепима (13 баллов по ШКГ). Исчезновение ГПР, появление основного ритма

**Fig. 2.** EEG epochs according to the 10–20 system (speed 30 mm/s, bandwidth 1–70 Hz, sensitivity 7  $\mu$ V/mm, rejector circuit is on) obtained from the patient the day after ceftazidime discontinuation (13 GCS points). The disappearance of the GPR, the appearance of the main rhythm

К настоящему времени выяснено, что ГПП с трифазной морфологией могут наблюдаться при широком спектре энцефалопатий. Кроме того, описано несколько случаев цефепим-индуцированной энцефалопатии (ЦИЭ) с регистрацией на ЭЭГ SIRPIDs [19, 20], определяющихся как периодические, ритмичные или ик탈ные разряды, возникновение которых провоцируется внешними стимулами (например, растиранием грудины, уходом за пациентом, осмотром или слуховыми стимулами) [21], сопровождающиеся клиническими проявлениями или без них (фокальные/генерализованные судороги либо их отсутствие). Являются ли SIRPIDs сами по себе икталным явлением и требуется ли их агрессивное лечение с использованием АЭП, остается предметом дискуссии. В исследовании ЭЭГ 43 пациентов с SIRPIDs у 10 (23,3%) регистрировались электрографические приступы [22]. В крупном многоцентровом исследовании ЭЭГ-мониторинга 4772 пациентов выявлено, что латерализованные и генерализованные периодические разряды и латерализованная ритмичная дельта-активность значительно повышали вероятность судорог, особенно на частотах более 2 Гц [23]. Однако однофотонная эмиссионная компьютерная томография, выполненная пациентам с SIRPIDs, не показала увеличения мозгового кровотока, характерного для активного икталного процесса [24, 25]. Несмотря на это при выявлении SIRPIDs обычно следуют тактике лечения основного регистрируемого на ЭЭГ паттерна [26].

J.D. Triplett и соавт. [27] проанализировали ЭЭГ из 37 наблюдений ЦИЭ, опубликованных в международной литературе, 30 из которых описаны как БСЭС, а семь — как ГПП с трифазной морфологией. При этом на 33 ЭЭГ регистрировались ГПП с трифазной морфологией, на одной — ГПП в виде комплексов «острая — медленная волна», а три ЭЭГ не могли быть правильно расценены. Авторы пришли к выводу, что большинство представленных ЭЭГ могли быть неправильно интерпретированы, так как описание ЭЭГ не удовлетворяло рабочим критериям установленного БСЭС [28, 29], поскольку после внутривенного введения бензодиазепинов в большинстве зарегистрированных случаев наблюдалось временное или частичное улучшение ЭЭГ-показателей [10, 30], а немедленное клиническое улучшение наступало исключительно в нескольких случаях [31, 32]. При этом известно, что бензодиазепины могут подавить и неэпилептогенные ГПП с трифазной морфологией [27, 33, 34]. Во-вторых, большинство пациентов выздоравливали только после прекращения приема цефепима, а быстрое выведение цефепима с помощью гемодиализа заметно ускоряло выздоровление пациентов по сравнению с противозепилептической терапией — с двух дней до одного дня [16].

Единственным подтвержденным эффективным лечением ЦИЭ является прекращение приема цефепима. Результат метаанализа описанных 135 клинических случаев показал, что при подозрении на ЦИЭ наиболее часто прибегали к полной отмене цефепима (81%) или к уменьшению его дозы (4%), иногда в сочетании с применением АЭП, что приводило к клиническому выздоровлению или улучшению в течение одного-трех дней у большинства пациентов. АЭП обычно не показаны, если у пациента нет судорожных приступов или подтвержденного БСЭС [35]. Для быстрого удаления цефепима из крови и цереброспинальной жидкости

и ускорения выздоровления пациента применяют гемодиализ. Имеется несколько сообщений о его успешном использовании [36, 37].

Возможность провокации эпилептических приступов цефалоспоринами следует учитывать, в частности, пациентам, страдающим эпилепсией, что влияет на тактику лечения. В недавнем наблюдении пациента 65 лет с фокальной эпилепсией, находившегося в 4-летней ремиссии, после проведения урологической операции и терапии цефалоспоринами развился однократный приступ с фокальным началом и переходом в билатеральные тонико-клонические судороги. Кроме назначения цефалоспорина четвертого поколения, других факторов провокации (нарушение общего и медикаментозного режимов) выявлено не было, поэтому схема лечения АЭП не была изменена, и у пациента вновь наблюдается медикаментозная ремиссия на протяжении 14 мес.

### Заключение

В официальной инструкции к препарату цефепим (Регистр лекарственных средств) среди побочных действий наиболее часто отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Со стороны нервной системы описана головная боль, редко — судороги, парестезии, головокружение, изменение вкуса. Однако по мере накопления опыта по его применению была выделена ЦИЭ, о которой следует знать практическим врачам и которая может стать причиной изменения неврологического статуса пациентов. ЦИЭ обычно возникает через 2–6 сут после начала применения цефепима, и ее следует заподозрить при остром нарушении сознания без другой выявленной причины, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. У таких пациентов для профилактики ЦИЭ необходима коррекция дозы цефепима в зависимости от функции почек. Значительно реже ЦИЭ развивается у пациентов с нормальной функцией почек, как в нашем случае.

Проанализированная литература и собственное наблюдение свидетельствуют о том, что ЦИЭ может протекать без эпилептического компонента и с эпилептическими проявлениями (генерализованный судорожный, миоклонический, фокальный моторный статус и др. либо БСЭС). Пациенты, у которых клинико-электроэнцефалографическая картина интерпретирована как БСЭС, получают более агрессивную терапию АЭП, что увеличивает лекарственную нагрузку на организм и повышает вероятность возникновения побочных эффектов. Более того, диагноз БСЭС может отвлекать врача от поиска причины и от проведения этиопатогенетического лечения (прекращение гемодиализа и/или приема цефепима). Ранее выявление этого состояния и отмена препарата могут привести к полному выздоровлению пациента. В настоящее время применение АЭП при ЦИЭ показано только пациентам с судорожными приступами или подтвержденным БСЭС. В описанном клиническом случае у пациентки с нормальной функцией почек состояние однозначно было расценено на диагностическом этапе как ЦИЭ. Введение АЭП не привело ни к изменениям на ЭЭГ, ни к клиническому улучшению. На основании диагноза ЦИЭ отменен цефепим, что вызвало полный регресс симптомов энцефалопатии.

1. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021 Jan 1;38(1):1-29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806
2. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med*. 1996 Jun 24;100(6A):68S-75S. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00110-6
3. Dakdouki GK, Al-Awar GN. Cefepime-induced encephalopathy. *Int J Infect Dis*. 2004 Jan;8(1):59-61. doi: 10.1016/j.ijid.2003.09.003
4. Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Sep;14(9):2265-6. doi: 10.1093/ndt/14.9.2265
5. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1332-41. doi: 10.1212/WNL.0000000000002023
6. Appa AA, Jain R, Rakita RM, et al. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Oct 10;4(4):ofx170. doi: 10.1093/ofid/ofx170
7. Gangireddy VG, Mitchell LC, Coleman T. Cefepime neurotoxicity despite renal adjusted dosing. *Scand J Infect Dis*. 2011 Oct;43(10):827-9. doi: 10.3109/00365548.2011.581308
8. Nakagawa R, Sato K, Uesaka Y, et al. Cefepime-induced encephalopathy in end-stage renal disease patients. *J Neurol Sci*. 2017 May 15;376:123-8. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.018
9. Li HT, Lee CH, Wu T, et al. Clinical, Electroencephalographic Features and Prognostic Factors of Cefepime-Induced Neurotoxicity: A Retrospective Study. *Neurocrit Care*. 2019 Oct;31(2):329-37. doi: 10.1007/s12028-019-00682-y
10. Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav*. 2006 Feb;8(1):312-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.09.010
11. Thabet F, Al Maghrabi M, Al Barraq A, Tabarki B. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus: case report and review. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):347-51. doi: 10.1007/s12028-008-9166-8
12. Meillier A, Rahimian D. Cefepime-induced encephalopathy with normal renal function. *Oxf Med Case Reports*. 2016 Jun 1;2016(6):118-20. doi: 10.1093/omcr/omw042
13. Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, et al. Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Mar;26(3):333-9. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.028
14. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*. 2003 Sep;45(3):304-14. doi: 10.1016/s0028-3908(03)00188-6
15. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, et al. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jan;39(1):232-7. doi: 10.1128/AAC.39.1.232
16. Lee S-J. Cefepime-induced neurotoxicity. *J Neurocrit Care*. 2019;12(2):74-84. doi: 10.18700/jnc.190109
17. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, et al. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care*. 2013 Nov 7;17(6):R264. doi: 10.1186/cc13094
18. Zimmermann P, Camenzind D, Beer JH, Tarnutzer AA. Negative myoclonus as the leading symptom in acute cefepime neurotoxicity. *BMJ Case Rep*. 2021 Apr 8;14(4):e239744. doi: 10.1136/bcr-2020-239744
19. Johnson E, Hannawi Y, Martinez NC, Ritzl EK. Cefepime-Associated SIRPIDs in a Patient With Normal Renal Function. *Neurohospitalist*. 2016 Oct;6(4):167-9. doi: 10.1177/1941874415611180
20. Passarelli V, da Conceicao MP, Tres ES, et al. Stimulus-induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPDs) associated with seizures in cefepime neurotoxicity. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Aug;72(8):643-4. doi: 10.1590/0004-282x20140094
21. Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, Emerson RG. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia*. 2004 Feb;45(2):109-23. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.38103.x
22. Braksick SA, Burkholder DB, Tsetsou S, et al. Associated Factors and Prognostic Implications of Stimulus-Induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges. *JAMA Neurol*. 2016 May 1;73(5):585-90. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.0006
23. Rodriguez Ruiz A, Vlachy J, Lee JW, et al. Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Association of Periodic and Rhythmic Electroencephalographic Patterns With Seizures in Critically Ill Patients. *JAMA Neurol*. 2017 Feb 1;74(2):181-8. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.4990
24. Zeiler SR, Turtzo LC, Kaplan PW. SPECT-negative SIRPIDs argues against treatment as seizures. *J Clin Neurophysiol*. 2011 Oct;28(5):493-6. doi: 10.1097/WNP.0b013e318231c00a
25. Smith CC, Tatum WO, Gupta V, et al. SPECT-negative SIRPIDs: less aggressive neurointensive care? *J Clin Neurophysiol*. 2014 Jun;31(3):e6-10. doi: 10.1097/WNP.000000000000090
26. Johnson EL, Kaplan PW, Ritzl EK. Stimulus-Induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPIDs). *J Clin Neurophysiol*. 2018 May;35(3):229-33. doi: 10.1097/WNP.0000000000000434
27. Triplett JD, Lawn ND, Chan J, Dunne JW. Cephalosporin-related neurotoxicity: Metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? *J Clin Neurosci*. 2019 Sep;67:163-6. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.035
28. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013 Sep;54 Suppl 6:28-9. doi: 10.1111/epi.12270
29. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121
30. Bora I, Demir AB, Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 May 20;6:23-7. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.04.005
31. Tchapyjnikov D, Luedke MW. Cefepime-Induced Encephalopathy and Nonconvulsive Status Epilepticus: Dispelling an Artificial Dichotomy. *Neurohospitalist*. 2019 Apr;9(2):100-4. doi: 10.1177/1941874418803225
32. Chang YM. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus as a cause of confusion in an elderly patient. *J Formos Med Assoc*. 2015 Mar;114(3):290-1. doi: 10.1016/j.jfma.2013.05.002
33. O'Rourke D, Chen PM, Gaspard N, et al. Response Rates to Anticonvulsant Trials in Patients with Triphasic-Wave EEG Patterns of Uncertain Significance. *Neurocrit Care*. 2016 Apr;24(2):233-9. doi: 10.1007/s12028-015-0151-8
34. Баранова ЕА, Данилова ТВ, Халитов ИР, Синкин МВ. Бесудорожный эпилептический статус с электрографическим паттерном трифазных волн. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):97-103. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.11 [Baranova EA, Danilova TV, Khalitov IR, Sinkin MV. Nonconvulsive status epilepticus with triphasic wave son EEG. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):98-103. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.11 (In Russ.)].
35. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017 Nov 14;21(1):276. doi: 10.1186/s13054-017-1856-1



36. Mani LY, Kissling S, Viceic D, et al. Intermittent hemodialysis treatment in cefepime-induced neurotoxicity: case report, pharmacokinetic modeling, and review of the literature. *Hemodial Int.* 2015 Apr;19(2):333-43. doi: 10.1111/hdi.12198
37. Suarez-de-la-Rica A, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofino A, et al. Severe cefepime-induced status epilepticus treated with haemofiltration. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016 Jun-Jul;63(6):353-6. doi: 10.1016/j.redar.2015.08.005

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2023/27.05.2023/29.05.2023

#### **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.

Пушкарь Т.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7437-5214>

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Белякова-Бодина А.И. <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Брутян А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>

# Monozygotic twins with concordant female-to-male gender dysphoria with different temperament characteristics: a case report

Bidaki R.<sup>1,2</sup>, Salimi Z.<sup>3</sup>, Naderi Deh Ghotbadini R.<sup>4</sup>, Amiri Gavar S.<sup>5</sup>, Dehghani F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Addiction and Behavioral Sciences, and <sup>2</sup>Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran; <sup>3</sup>Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital,

School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran;

<sup>4</sup>Yazd Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran;

<sup>5</sup>Roozbeh Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>1,2</sup>Central Administration, Bahonar Sq., Yazd, 8916978477, Iran; <sup>3</sup>Qoreishi Center, Daneshgah St., Mashhad, 13131-99137, Iran; <sup>4</sup>Safaiyeh Boulevard, Daneshgah, Yazd, 8917145438, Iran;

<sup>5</sup>South Kargar St., Tehran, 13185/1741, Iran

*Gender Dysphoria (GD) is defined as a marked incongruence between one's experienced/expressed gender and assigned gender that the individual feels a strong desire for having the sex characteristics of the other gender. Twin studies could be helpful in making decisive conclusion on the relative role of genetics and environment on GD. Therefore, we hereby present a case of monozygotic twins with concordant female-to-male GD. Seventeen-year-old twins are introduced in this case report. The second pair attended to our clinic for psychiatric evaluation. She was suffering from GD by overwhelmed desire for having masculine features, wearing their cloths, and at the same time revolting being a girl. Although she preferred spending time with male friends, she was sexually attracted to females. Although the first pair had similar characteristics of GD, she presented apposite temperament. While temperament has been considered to be genetically inherited, the incidence of GD in our cases with different temperaments raises the question about genetic role in inheriting temperament and GD. Further twin studies will help understanding the extent of genetic influence on these features.*

**Keywords:** gender dysphoria; temperament; monozygotic twins.

**Contact:** Farzaneh Dehghani; [Dehghani.med@gmail.com](mailto:Dehghani.med@gmail.com)

**For reference:** Bidaki R, Salimi Z, Naderi Deh Ghotbadini R, Amiri Gavar S, Dehghani F. Monozygotic twins with concordant female-to-male gender dysphoria with different temperament characteristics: a case report. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):82–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-82-84

## Introduction

Gender Dysphoria (GD) is defined as a marked incongruence between one's experienced/expressed gender and assigned gender that result in a strong desire for having the characteristics of the other gender [1]. In the fifth Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), the prevalence of male-to-female and female-to-male GD is reported to range between 5 and 14 per 1000 adult males and between 2 and 3 per 1000 adult females, respectively [2]. Review of literature on GD among twins supports the role of genetics in the development of gender identity with a higher GD concordances in Monozygotic (MZ) (37.5%) versus Dizygotic (DZ) (0%) twins; however the prevalence of concordance was found to be less than discordance among MZ (37.5% and 62.5%, respectively) [3]. Considering the limited number of twin samples and genetic studies in GD, evaluating more twins could be helpful in making decisive on the extent of the contribution of genetic factors on GD in relation to environmental factors. In this study we report a pair of MZ female twins that were concordant for GD but surprisingly presented different temperament features.

## Case presentation

*Sisters M.K. and F.K. are 17-year-old twins. The second pair twin sister (F.K.) was divorced recently and attended to our clinic for psychiatric evaluation. She was deeply uncomfortable with her gender to the point that she was disgusted by her first name and had request for Sex Reassignment Surgery (SRS). Furthermore, she liked to act similar to men, including talking in a masculine manner and wearing men's cloths. She was interested in having male friends; however, she was sexually attracted to females. She declared her desire to have a male gender had nothing to do with the benefits or grants affiliated to male gender in the society and the only reason for sex change was related to her experienced gender which is male identity. She had cross-gender behaviors since her early childhood (at the age of 3). She preferred playing with boys and joining them in boy games, including football. She used to demand for having hair styles of the opposite sex and since the age of nine she had feelings for her female cousin and had sexual relationship with her. She avoided the obligation to sit with girls in the classroom at school. She had a problematic puberty period as her menstrual cycles lasted for sixteen days. Her parental rearing and behavior were never masculine and their*

father used to emphasized on an appropriate feminine attitude. He used to say that the girl's behavior should be delicate, and sometimes even mocked them. She then had suicidal idea but she declared that she did not have any plan or act accordingly for the sake of her mother.

She got married at the age of 15. She hated her husband and disliked sexual relationship with him. After her parents knew about the problematic behavior of their daughter, they attended to psychiatrist, when she was diagnosed with GD. Finally, she got divorced after two years of marriage.

She was a born from an unintended pregnancy. Her mother was 15 years old at the time of pregnancy. She was born through caesarian section delivery at around 32 weeks gestation. She has a 4-year-old brother. She mentions that something is always missing in her life. She loves her parents, but not her husband. She had a history of depression and suicidal idea and is currently working as waitress in a restaurant.

In mental state examination, her thought content was not delusional with no other thought disorders, including thought form disorder or perceptual disorders. As a result, schizophrenia and somatic delusion of transsexualism were ruled out. Her intelligence Quotient (IQ) was within normal range.

Her twin sister (M.K.) looked thinner with more feminine compared to F.K. M.K. also had similar desire for sex change but this tendency was more intense and was accompanied with more distress compared to her twin sister. M.K. also disliked to be a girl and had a request for SRS. M.K had similar IQ and education level to F.K. and had no mental problem. Although the twins had concordant desire regarding their gender identity, their temperament features were completely discordant. F.K. was a kind of rigid and introverted person while M.K. was a flexible and sociable one.

Physical examination of uterus, ovaries and external genitals was normal in both the twins. Female secondary sex characteristics were also evident. Skull radiography, adrenal and genitalia sonography were normal and the karyotype of both the twin sisters was "46 XX". Hormonal studies, including testosterone, free testosterone, E2 estradiol, sexual hormone binding globulin, follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), cortisol, 17-hydroxyl progesterone before and after ACTH stimulating test were within normal range. Molecular genetic analysis with 15 microsatellites confirmed that they were monozygotic twins.

Psychological tests with different questionnaires, including Freiburger Personality Inventory, Beck Depression Inventory (BDI), and State-Trait Anxiety Inventory, showed slightly elevated depressive tendency without any other psychiatric disorders.

## Discussion

We introduced a monozygotic (MZ) female twin with normal physical, mental, hormonal evaluations, which were concor-

dant for GD. Regardless of the different severity of GD, each pair presented paradoxical temperaments features.

It is speculated that the gender development in accordance with anatomical sex in childhood could be directed by child's temperament and dynamic relationship with parents [4]. However, the etiology of GD encompasses complicated biosychosocial factors. GD is more prevalent in congenital adrenal hyperplasia or androgen insensitivity syndrome, prenatal exposure to phthalates (found in plastics and polychlorinated biphenyls), maternal toxoplasma infection, and in individuals with psychiatric illnesses or childhood abuse, neglect, maltreatment, and physical or sexual abuse. Common neuroanatomical findings in GD mostly include defects in embryonic development and differentiation in hypothalamic networks and variations in amygdala connectivity and hemispheric ratios according to gender. Higher prevalence of GD in MZ twins compared to dizygotic twins has been considered as an indicator for heritability and familiarity of GD. Association between some alleles, including CYP17 and CYP17 T-34C, and GD has also been reported; however, there is no evidence for causation [5, 6].

Considering the multifactorial etiology of GD, other factors besides genetics may play a role in navigating the gender identity. As a result, GD does not continue into adolescence and adulthood in many children [7]. In this case, we need to follow the twins to check if the GD concordance persists. Then we will be able to better compare their shared temperament characteristics with GD. There is insufficient evidence on the genetic evaluation of GD among twins and thereby the exact contribution of genetics, parental rearing, and environmental factors in the formation of GD is unclear. Some other unanswered questions in this regard include whether the idea of having SRS was shaped as a shared belief between the twins? Or could it be a form of sympathetic reaction by other pair used to cope with the situation? How their concurrent decision for SRS influences the situation? Or whether SRS would be more deteriorating or more acceptable for the parents to get on with? Or whether this concordance facilitate the pain they have for their gender identity?

## Conclusion

In this case report we presented twins having concordance GD. This report emphasized the role of genetics in GD inheritance. GD can occur in transsexual twins, but when it comes to temperaments we assumed that this disorder needs to be followed up. On the other hand, MZ twins concordance is still questionable in terms of temperament and GD. Therefore, it is suggested that further follow up studies be conducted on twins in the future to answer these questions.

## Acknowledgement.

We appreciate the kind cooperation of the twins and their family in this study.

## REFERENCES

1. Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BP. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):5-12. doi: 10.3109/09540261.2015.1091293. Epub 2015 Nov 19.
2. Silverman JJ, Galanter M, Jackson-Triche M, et al; American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults. *Am J Psychiatry*. 2015 Aug 1;172(8):798-802. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.1720501

3. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, et al. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J Sex Med.* 2012 Mar;9(3):751-7. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x. Epub 2011 Dec 6.
4. Martin CL, Ruble DN. Patterns of gender development. *Annu Rev Psychol.* 2010;61:353-81. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100511
5. Saleem F, Rizvi SW. Transgender Associations and Possible Etiology: A Literature Review. *Cureus.* 2017 Dec 24;9(12):e1984. doi: 10.7759/cureus.1984
6. Garg G, Marwaha R. Gender dysphoria (sexual identity disorders). StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
7. Ristori J, Steensma TD. Gender dysphoria in childhood. *Int Rev Psychiatry.* 2016;28(1):13-20. doi: 10.3109/09540261.2015.1115754. Epub 2016 Jan 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
30.03.2023/01.06.2023/02.06.2023

### **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.

# Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике

Головачева В.А., Табеева Г.Р., Головачева А.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

Неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС) отмечается у большинства людей хотя бы раз в жизни. В городских поликлиниках каждый четвертый пациент предъявляет жалобы на БНЧС. За период пандемии COVID-19 распространенность острой неспецифической БНЧС и хронизация БНЧС увеличились из-за гиподинамии, хронического стресса, тревоги. Скелетно-мышечная БНЧС – вторая по частоте причина снижения трудоспособности. В связи с этим актуально рассмотрение современных принципов диагностики и лечения неспецифической БНЧС.

Обсуждаются алгоритмы диагностики, «красные флаги» (симптомы опасности), «желтые флаги» (факторы хронизации) при БНЧС. Приводятся собственные клинические наблюдения пациентов с БНЧС и «красными флагами». Рассматриваются эффективные лекарственные и нелекарственные методы лечения БНЧС: информирование пациента, кинезиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, мануальная терапия, использование нестероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов. Обсуждается роль ацеклофенака и толперизона в лечении БНЧС, приводятся данные клинических исследований эффективности и безопасности этих препаратов при болевых синдромах. Продемонстрировано собственное клиническое наблюдение по успешному ведению пациентки с хронической неспецифической БНЧС.

**Ключевые слова:** боль в нижней части спины; скелетно-мышечная боль; диагностика; «красные флаги»; «желтые флаги»; лечение; нестероидные противовоспалительные средства; миорелаксанты; ацеклофенак; толперизон; кинезиотерапия.

**Контакты:** Вероника Александровна Головачева; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

**Для ссылки:** Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):85–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94

## Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice

Golovacheva V.A., Tabeeva G.R., Golovacheva A.A.

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

Non-specific low back pain (LBP) occurs in most people at least once in a lifetime. In city polyclinics, every fourth patient complains of LBP. During the COVID-19 pandemic, the prevalence of acute non-specific LBP and chronic LBP have increased due to physical inactivity, chronic stress, and anxiety. Musculoskeletal LBP is the second most common cause of disability. In this regard, it is important to consider modern principles for the diagnosis and treatment of non-specific LBP.

Diagnostic algorithms, “red flags” (dangerous symptoms), “yellow flags” (chronification factors) in LBP are discussed. Own clinical cases of patients with LBP with “red flags” are presented. Effective drug and non-drug methods of treatment of LBP are considered: patient education, kinesiotherapy, cognitive-behavioral therapy, manual therapy, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants. The role of aceclofenac and tolperisone in the treatment of LBP is discussed, clinical studies data on the efficacy and safety of these drugs in pain syndromes are presented. We present our own clinical observation of the successful management of a patient with chronic non-specific LBP.

**Keywords:** lower back pain; musculoskeletal pain; diagnostics; “red flags”; “yellow flags”; treatment; non-steroidal anti-inflammatory drugs; muscle relaxants; aceclofenac; tolperisone; kinesiotherapy.

**Contact:** Veronika Aleksandrovna Golovacheva; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

**For reference:** Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):85–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Боль в нижней части спины (БНЧС) — это пояснично-крестцовая боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками [1]. Среди взрослого населения до 80% людей хотя бы один раз испытывали эпизод БНЧС [2]. В московских поликлиниках 1/4 пациентов, обращающихся за медицинской помощью, жалуются на БНЧС, а за последний год БНЧС возникала у 52,9% пациентов [3]. По данным крупного российского мультицентрового исследования «МЕРИДИАН», каждый второй пациент, пришедший в городскую поликлинику, имеет жалобу на боль, при этом в половине случаев присутствует боль в спине [4]. По заключению страховых компаний, в Германии 26% взрослого населения хотя бы один раз за год обращаются за медицинской помощью из-за БНЧС [5]. Авторы популяционного исследования в США сообщили, что 25% взрослого населения за последние 3 мес испытывали БНЧС продолжительностью не менее 24 ч [6]. По данным исследований, опубликованных в 2022 г. и проводимых под международной эгидой «Глобальное бремя болезни», БНЧС составляет 52,3% от всех видов скелетно-мышечной боли у взрослого населения [7]. Скелетно-мышечная боль различных локализаций, включая скелетно-мышечную БНЧС, — это вторая по частоте причина преждевременного ухода с работы вследствие потери трудоспособности [5]. Среди неинфекционных заболеваний БНЧС занимает первое место по количеству лет, прожитых со стойким ухудшением состояния здоровья и сниженной трудоспособностью [7].

На фоне пандемии COVID-19 БНЧС стала еще более распространенной среди населения. Всемирная организация здравоохранения в мае 2023 г. объявила о завершении пандемии COVID-19, но ее последствия в виде различных заболеваний и медицинских осложнений продолжают беспокоить пациентов. Итальянские авторы систематического обзора и метаанализа, включившего 8 исследований и 2365 пациентов, показали, что на фоне пандемии COVID-19 статистически значимо увеличилась интенсивность и распространенность скелетно-мышечной БНЧС в сравнении с показателями до пандемии [8]. На сегодняшний день, кроме учащения эпизодов острой БНЧС, наблюдается увеличение числа случаев хронизации БНЧС и ухудшение течения хронической БНЧС в сравнении с показателями до пандемии [9, 10]. Перечисленные феномены по ухудшению ситуации с БНЧС среди населения связаны в основном с низкой физической активностью, длительным пребыванием в статичных позах, тревогой, ситуативно-обусловленным дистрессом и повышением массы тела из-за гиподинамии [8].

В связи с этим актуально рассмотрение эффективных принципов и алгоритмов ведения пациентов с БНЧС в современных условиях российской медицинской практики.

### Диагностика неспецифической БНЧС

Если к врачу на амбулаторный прием пришел пациент и предъявляет жалобу на БНЧС, то на основании имеющихся эпидемиологических исследований можно предположить, что в 90–95% случаев это окажется скелетно-мышечная (неспецифическая) БНЧС [3]. По продолжительности течения выделяют острую (до 4 нед), подострую (от 4 до 12 нед) и хроническую (более 12 нед) БНЧС [3]. К анатомическим источникам скелетно-мышечной боли в спине относятся межпозвоночные диски, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения, мышцы спины и связки [6]. Биологи-

ческие компоненты скелетно-мышечной боли в спине — это дисфункция суставов, напряженные и болезненные мышцы (миофасциальные синдромы). Важно отметить, что в большинстве случаев при скелетно-мышечной БНЧС точно установить подлинный источник боли не удается, а поиск данного источника не несет в себе практической значимости, не влияет на течение и прогноз заболевания.

Для клинической картины неспецифической БНЧС характерна ноющая, тупая боль различной интенсивности в пояснично-крестцовой области [3, 11]. Боль усиливается при движениях в поясничном отделе позвоночника, при определенных позах, при ходьбе и ослабевает в покое. Обычно боль не распространяется на живот, промежность, половые органы. Боль может распространяться вдоль ноги, но обычно только до уровня колена, боль никогда не распространяется в стопу, пальцы стопы. Пациент старается выбрать удобное и наименее болезненное положение туловища, обычно осторожен при движениях, ходьбе. Некоторые пациенты могут сообщать об ощущении онемения в ягодице или бедре, но объективно нарушений чувствительности нет. Обычно скелетно-мышечная БНЧС возникает после провоцирующих факторов, таких как физическая нагрузка, подъем тяжести, неловкое движение, длительное пребывание в статичном положении, переохлаждение. К значимым факторам риска острой БНЧС и ее хронизации относятся повышенная масса тела и ожирение.

При неврологическом осмотре у пациента с неспецифической БНЧС патологии не выявляется. При нейроортопедическом осмотре выявляются дисфункции межпозвоночных суставов и крестцово-подвздошных сочленений, мышечно-тонические и миофасциальные синдромы на пояснично-крестцовом уровне [3].

Таблица 1. *Бланк для выявления «красных флагов» (симптомов опасности) при БНЧС*

Table 1. *“Red flags” (symptoms of danger) in LBP form*

«Красные флаги» при БНЧС	Есть/нет
Злокачественное новообразование в анамнезе, необъяснимая потеря массы тела, возраст старше 50 лет, появление или усиление боли в покое, в ночное время	
Лихорадка, недавно перенесенное инфекционное заболевание, парентеральное употребление наркотиков	
Тазовые расстройства, парезы конечностей, анестезия промежности	
Наличие признаков остеопороза, прием глюкокортикоидов, возраст старше 50 лет, недавняя травма спины	
Утренняя скованность, молодой возраст, пробуждение во второй половине ночи из-за боли	
Наличие пульсирующего образования в брюшной полости	
Выраженная или нарастающая слабость в ногах	

Все пациенты с БНЧС должны быть осмотрены и опрошены на предмет наличия или отсутствия «красных флагов» — симптомов и признаков,стораживающих врача в отношении специфического генеза боли, стеноза позвоночного канала и радикулопатий [3]. В табл. 1 представлен пример бланка «красных флагов» при БНЧС для практикующего врача. Если при острой БНЧС нет представленных симптомов опасности, пациенту не требуется проведение дополнительных исследований и может быть установлен диагноз неспецифической БНЧС. При наличии хотя бы одного симптома опасности необходимо проведение соответствующих дополнительных исследований и консультаций врачей других специальностей.

Приводим клинические наблюдения из собственной практики.

**Пациент Р., 45 лет,** обратился по поводу БНЧС в течение 8 нед. При неврологическом осмотре была выявлена очаговая неврологическая симптоматика в левой ноге (периферический парез, нарушение чувствительности по сегментарно-корешковому типу  $L_{IV}$ ), иррадиация боли вдоль левой ноги и усиление боли в вечерние и ночные часы. Назначена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника, выявлено новообразование — невринома на уровне спинномозгового корешка  $L_{IV}$  (рис. 1).

**Пациент А., 56 лет,** обратился с жалобой на БНЧС в течение 3 мес, нарушение ходьбы. В результате беседы и осмотра были выявлены очаговая неврологическая симптоматика, боль в ногах, неврогенная перемежающаяся хромота. На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника обнаружен стеноз позвоночного канала (рис. 2).

**Пациент К., 39 лет,** обратился с жалобой на БНЧС в течение 10 дней. Были выявлены сегментарно-корешковый тип нарушения чувствительности по дерматому  $S_1$  в левой ноге, выпадение ахиллова рефлекса слева, иррадиация боли вдоль левой ноги до латерального края стопы. На МРТ пояснично-крестцового отдела выявлена межпозвоночная грыжа диска  $L_{V-S_1}$  со сдавлением левого спинномозгового корешка  $S_1$  (рис. 3).

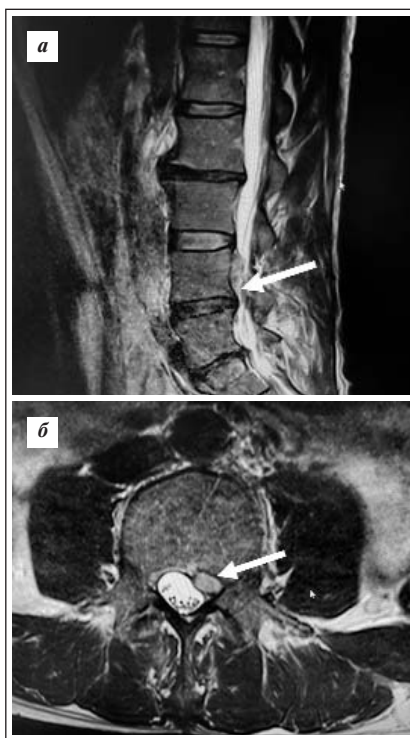
Если у пациентов с БНЧС отсутствуют «красные флаги», но продолжительность боли составляет более 4 нед, то такие пациенты должны быть исследованы на предмет наличия «желтых флагов» — факторов хронизации неспецифической БНЧС. В 4–25% случаев острая неспецифическая БНЧС приобретает хроническое течение [11]. В табл. 2 представлен пример бланка, который может использоваться практикующим врачом на предмет выявления «желтых флагов».

#### Лечение неспецифической БНЧС

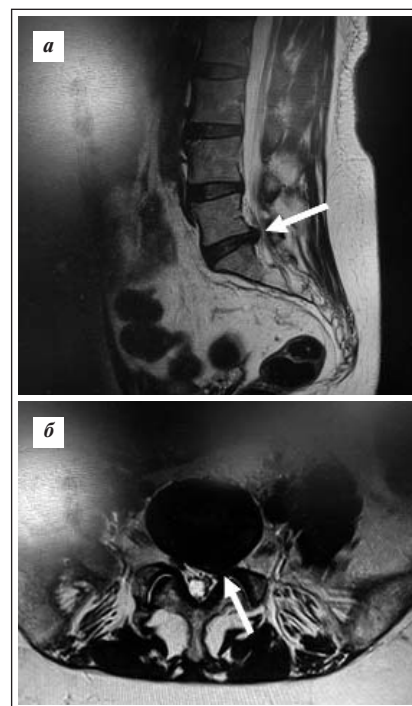
При острой неспецифической БНЧС в первую очередь необходимо информировать пациента о причинах боли, благоприятном прогнозе заболевания, ожидаемом регрессе боли и скором выздоровлении [3, 12, 13].



**Рис. 2.** МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента А., 56 лет, с БНЧС. Стеноз спинномозгового канала на поясничном уровне  
**Fig. 2.** MRI of the lumbosacral spine of patient A., 56 years old, with LBP. Spinal stenosis at the lumbar level



**Рис. 1.** МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента Р., 45 лет, с БНЧС. Обнаружены признаки невриномы на уровне спинномозгового корешка  $L_{IV}$ . а — продольный срез позвоночника; б — поперечный срез позвоночника  
**Fig. 1.** MRI of the lumbosacral spine of patient R., 45 years old, with LBP. Signs of neurinoma were found at the level of the spinal root  $L_{IV}$ . а — coronal view of the spine; б — transverse view of the spine



**Рис. 3.** МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента К., 39 лет, с БНЧС. Межпозвоночная грыжа диска  $L_{V-S_1}$  со сдавлением левого спинномозгового корешка  $S_1$ . а — продольный срез позвоночника; б — поперечный срез позвоночника  
**Fig. 3.** MRI of the lumbosacral spine of patient K., 39 years old, with LBP. Intervertebral herniation of the  $L_{V-S_1}$  disc with compression of the left spinal root of the  $S_1$ . а — coronal view of the spine; б — transverse view of the spine

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Такое информирование предупреждает катастрофизацию боли и развитие патологической тревоги у пациента. Затем важно дать пациенту рекомендации, касающиеся повседневной активности в ближайшие дни. Пациенту рекомендуется сохранять активный образ жизни, не лежать в постели, не носить фиксирующие пояса или корсеты. Если БНЧС настолько высокой интенсивности, что мешает пациенту передвигаться, то ему можно разрешить соблюдать постельный режим, но не более 2 дней. Необходимо разъяснить пациенту, что поддержание физической активности ускоряет выздоровление и возвращение к прежней повседневной активности. При стихании или полном регрессе боли пациенту рекомендуется заняться лечебной гимнастикой. В период острой БНЧС лечебная гимнастика не рекомендуется.

В качестве фармакотерапии при острой неспецифической БНЧС эффективно назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [3, 12, 13]. Добавление к НПВС препарата из группы миорелаксантов может повышать эффективность противоболевой терапии, ускорять наступление терапевтического эффекта. Курс комбинированной терапии НПВС и миорелаксанта при острой неспецифической БНЧС обычно составляет до 14 дней.

Мануальная терапия может назначаться пациентам с острой неспецифической БНЧС в том случае, если вышеописанная тактика не привела к улучшению состояния и пациент не смог вернуться к прежней повседневной физической активности [3]. Для профилактики повторных эпизодов острой неспецифической БНЧС пациентам рекомендуется избегать подъема тяжестей, длительных ста-

тических нагрузок, гиподинамии и переохлаждений. Поддержание ежедневной физической активности, занятия лечебной гимнастикой или кинезиотерапией эффективно предупреждают обострения острой неспецифической БНЧС.

Лечение хронической неспецифической БНЧС – более сложная задача, так как в хронизации и поддержании хронического течения боли участвуют различные факторы и сопутствующие заболевания [11–13]. Хроническая неспецифическая БНЧС – это биопсихосоциальная проблема, поэтому для ее разрешения необходимо воздействовать на все компоненты: биологические (анатомические источники боли, феномены центральной сенситизации, дисбаланс нейромедиаторов, провоспалительных веществ), психологические (тревога, депрессия, катастрофизация боли, кинезиофобия, избегающее болевое поведение), социальные (трудности в межличностных и семейных отношениях, принятые установки и формы поведения в семье, проблемы на работе). Лечение хронической неспецифической БНЧС рекомендуется начинать с информирования пациентов о причинах боли и благоприятном прогнозе заболевания при соблюдении медицинских рекомендаций. Кинезиотерапия – ключевой метод успешного лечения пациентов с хронической неспецифической БНЧС [14]. Кинезиотерапия включает образовательные беседы с пациентом о причинах боли, взаимосвязи боли и физической активности; тренинг правильных поз; планирование рационального двигательного режима в течение дня; лечебную гимнастику; кинезиотейпирование. Кинезиотерапия обычно проводится в форме 8–10 заня-

тий, под руководством специалиста, с частотой 1 раз в неделю, а между занятиями со специалистом пациенты выполняют лечебную гимнастику и соблюдают двигательный режим самостоятельно на ежедневной основе. Кинезиотерапию или лечебную гимнастику важно назначать всем пациентам с хронической скелетно-мышечной БНЧС. Когнитивно-поведенческая терапия, майндфулнесс – психологические методы, которые рекомендуются для лечения пациентов с хронической неспецифической БНЧС, имеющих выраженную катастрофизацию боли, кинезиофобию, патологическую тревогу, болевое поведение [12, 13, 15]. Психологические методы повышают приверженность пациентов кинезиотерапии и другим медицинским рекомендациям по образу жизни.

Лекарственная терапия хронической неспецифической БНЧС включает назначение НПВС в качестве монотерапии или в комбинации с миорелаксантом, продолжительность приема препаратов – до 14 дней [11]. Данная фармакотерапия позволяет облегчить боль, повысить двигательную активность пациентов и, со-

Таблица 2. Бланк для выявления «желтых флагов» (факторов хронизации) при неспецифической БНЧС

Table 2. “Yellow flags” (chronification factors) in non-specific LBP form

Группы «желтых флагов»	Описание	Есть/нет
Неправильные представления о боли (катастрофизация боли)	Ложные представления о том, что «наличие боли крайне опасно для организма и вызывает необратимые изменения; возвращение к обычному образу жизни, работе будет способствовать утяжелению заболевания; движения и активный образ жизни провоцируют усиление боли, физическая активность оказывает негативное влияние на состояние»	
Неправильное поведение при боли (избегающее, ограничительное, болевое, гиперкомпенсаторное поведение)	Избегание активного образа жизни, снижение физической активности, длительное ношение фиксирующего пояса, избыточный прием обезболивающих препаратов	
Проблемы на работе или рентное отношение к болезни	Неудовлетворенность работой, межличностные конфликты на работе, увольнение с работы, желание получить выгоду, льготы (вплоть до инвалидности) в связи с болью	
Эмоциональные расстройства	Депрессия, тревога, стрессовое состояние, избегание активного социального общения	
Нарушения сна и дневной активности	Симптомы инсомнии, инсомния, дневная сонливость	
Повышенная масса тела	Предожирение, ожирение	



ответственно, улучшить приверженность кинезиотерапии, лечебной гимнастике. Антидепрессанты рекомендуется назначать только при наличии депрессии. В качестве дополнительных нелекарственных методов лечения пациентам с хронической неспецифической БНЧС может назначаться мануальная терапия или иглорефлексотерапия, особенно при положительном отношении пациентов к данным видам терапии.

## Ацеклофенак в лечении неспецифической БНЧС

На сегодняшний день нет достоверных данных о превосходстве одного НПВС перед другим по обезболивающему эффекту. Однако различные НПВС значительно отличаются друг от друга по второму параметру — безопасности [16]. Особого внимания заслуживает ацеклофенак, так как в клинических исследованиях и метаанализах отмечено его превосходство в отношении переносимости и безопасности перед другими НПВС.

Ацеклофенак более селективен в отношении циклооксигеназы 2, чем другие представители группы неселективных НПВС [17]. Ацеклофенак обладает высокой биодоступностью — почти 100%, после приема внутрь быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1,25–3 ч после приема [18].

В сравнении с другими неселективными НПВС, у ацеклофенака наблюдается наименьший риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). А. Lanas и соавт. [19] провели эпидемиологическое исследование по типу случай-контроль, где проанализировали случаи госпитализаций по поводу язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГК) на основании данных из базы Национальной системы здравоохранения Испании. В исследование вошли 2777 пациентов с эндоскопически подтвержденным ЯГК и 5532 участника для группы контроля. Авторы сделали следующие выводы: 1) прием неселективных НПВС повышает риск развития ЯГК [скорректированный относительный риск (ОР) 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 4,5–6,2]; 2) среди всех неселективных НПВС ацеклофенак имеет самый низкий риск развития ЯГК (скорректированный ОР 3,1; 95% ДИ 2,3–4,2), а кеторолак имеет самый высокий риск ЯГК (скорректированный ОР 14,4; 95% ДИ 5,2–39,9); 3) терапия рофекоксибом повышает риск ЯГК (скорректированный ОР 2,1; 95% ДИ 1,1–4,0), в то время как терапия целекоксибом не повышает риск ЯГК.

J.R. Laporte и соавт. [20] проанализировали данные 10 734 897 пациентов, госпитализированных в 38 больниц Италии и Испании за год. У 38% пациентов кровотечение из верхнего отдела ЖКТ было ассоциировано с приемом НПВС, причем четко наблюдался дозозависимый эффект: чем выше дозы и дольше прием НПВС, тем выше риск развития кровотечений. Среди неселективных НПВС наибольший риск развития кровотечения из верхнего отдела ЖКТ выявлен при приеме кеторолака (ОР 24,7; 95% ДИ 8,0–77,0), а самый низкий риск — при приеме ацеклофенака (ОР 1,4; 95% ДИ 0,6–3,3).

По данным крупного проекта SOS (the Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project — Проект по безопасности НПВС), ацеклофенак обладает наименьшим относительным риском развития осложнений со стороны ЖКТ

в сравнении с 16 другими исследованными НПВС: совокупный ОР для ацеклофенака составил 1,43 (95% ДИ 0,65–3,15), что сходно с ОР для целекоксиба — 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81) [21].

Сердечно-сосудистые осложнения на фоне приема неселективных НПВС встречаются значительно реже, чем осложнения со стороны ЖКТ. Сердечно-сосудистые риски ассоциированы с приемом коксибов. В целом ацеклофенак не отличается от других неселективных НПВС по профилю безопасности в отношении класс-специфических сердечно-сосудистых осложнений [22].

Оригинальный препарат ацеклофенака — Аэртал, выпускаемый в форме таблеток для приема внутрь, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, крема для наружного применения [22]. Терапевтическая эффективность ацеклофенака (Аэртала) при скелетно-мышечной БНЧС продемонстрирована в российских и зарубежных исследованиях [23–26]. По данным масштабной европейской программы по оценке удовлетворенности врачей и пациентов результатами обезболивающей терапии, приемом ацеклофенака удовлетворены 93,5% пациентов [27]. Для лечения скелетно-мышечной БНЧС рекомендуется принимать Аэртал по 100 мг 2 раза в день курсом до 10–14 дней [3, 11].

## Толперизон в лечении неспецифической БНЧС

Толперизон — миорелаксант центрального действия. Толперизон облегчает скелетно-мышечную боль за счет ингибирования проведения афферентных ноцицептивных сигналов в спинной мозг, подавления спинномозговых рефлексов и ингибирования нисходящих ретикулоспинальных импульсов [28]. Препарат подавляет болевые импульсы за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов, расположенных на А- и С-волокнах. Толперизон препятствует активации кальциевых каналов, ограничивая поступление кальция в нейрон и препятствуя высвобождению возбуждающих нейромедиаторов. С помощью функциональной МРТ показано, что миорелаксирующее действие толперизона реализуется на нескольких уровнях: периферический нерв, спинной мозг, ствол головного мозга [29]. Препарат обладает собственным противоболевым действием, уменьшая передачу болевых импульсов в ЦНС, а также повышает эффективность других обезболивающих средств, улучшает микроциркуляцию в мышце [30]. Мидокалм — оригинальный референтный препарат толперизона, который широко и успешно применяется в российской медицинской практике.

R. Prabhuo и соавт. [31] провели многоцентровое исследование, включившее 920 пациентов со скелетно-мышечной болью на фоне дегенеративных или воспалительных заболеваний позвоночника и суставов. Авторы показали эффективность и хорошую переносимость терапии толперизоном в дозе по 150 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Побочные эффекты в виде тошноты и неприятных ощущений в эпигастральной области наблюдались только у 2% пациентов. Эффективность монотерапии толперизоном и монотерапии НПВС по данным шкалы Ликерта статистически не различались. Авторы предположили, что толперизон может быть средством альтернативной фармакотерапии при наличии непереносимости или противопоказаний к НПВС у пациентов с болью в спине.

В сравнительном исследовании эффективности толперизона (в дозе 50 мг 3 раза в день в течение 7 дней) и тиаколхозида (миорелаксант, который зарегистрирован в странах Европы, в дозе 8 мг 2 раза в день в течение 7 дней) показано, что терапия толперизоном эффективнее и лучше переносится, чем терапия тиаколхозидами [32].

В 2018 г. был опубликован систематический обзор по применению миорелаксантов при острой неспецифической БНЧС, который включал 17 рандомизированных исследований эффективности и переносимости миорелаксантов, применяемых в России, Беларуси и Казахстане, — толперизона, тизанидина, баклофена, тиаколхозида [33]. Авторы сделали следующие выводы:

- 1) миорелаксанты могут быть рекомендованы в виде монотерапии или в комбинации с анальгетиками или НПВС для облегчения боли и увеличения двигательной активности у пациентов с острой неспецифической БНЧС;
- 2) разные миорелаксанты имеют различный профиль нежелательных явлений, что следует учитывать при выборе препарата для конкретного пациента;
- 3) для лечения острой неспецифической БНЧС и во избежание развития седативного эффекта предпочтительно использование толперизона и тиаколхозида.

Известно, что миорелаксанты могут вызывать сонливость, снижать психомоторные реакции у пациентов. Выяснено, что толперизон отличается от других миорелаксантов. Толперизон не оказывает седативного эффекта и не замедляет скорость психомоторной реакции, что особенно важно для пациентов, которые водят автомобиль и продолжают работать, вести активный образ жизни [34].

В 2015 г. были опубликованы результаты проспективного многоцентрового открытого несравнительного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона в реальной клинической практике [35]. Проект проводился на базе 2090 лечебно-профилактических учреждений в 284 городах 13 стран. В проекте были использованы данные о 35 383 пациентах, которые страдали болевыми мышечными спазмами и принимали по этому поводу толперизон. Почти  $\frac{2}{3}$  пациентов оценили проведенное лечение толперизоном как «отличное» и «очень хорошее». Более  $\frac{1}{3}$  всех пациентов — 13 021 (37,13%) — оценили проведенный курс терапии как «хороший». Менее 3% пациентов были не удовлетворены лечением. Установлена достаточно высокая эффективность толперизона при терапии болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом, подтверждены высокий уровень безопасности применения, отсутствие клинически значимого увеличения числа нежелательных явлений при комбинации с НПВС.

Синтезирована новая форма препарата толперизона — толперизон пролонгированного высвобождения (Мидокалм Лонг). В одной таблетке толперизона пролонгированного высвобождения содержится суточная терапевтическая доза — 450 мг действующего вещества. Благодаря тому что в пролонгированном препарате толперизон высвобождается медленно и равномерно, с отсутствием пиков концентрации действующего вещества, терапия препаратом Мидокалм Лонг позволяет обеспечить необ-

ходимую терапевтическую концентрацию препарата в течение всего дня. Поэтому препарат Мидокалм Лонг принимается 1 раз в день, что способствует повышению приверженности пациентов лечению. Эквивалентность эффективности и безопасности терапии препаратом Мидокалм по 150 мг 3 раза в день и терапии препаратом Мидокалм Лонг 450 мг 1 раз в день клинически доказана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 239 пациентов с острой неспецифической БНЧС [36]. Авторы показали, что через 14 дней лечения ограничение жизнедеятельности по шкале Роланда–Мориса снизилось на  $80,5 \pm 18,19\%$  в группе пациентов, принимающих Мидокалм Лонг, и на  $78,9 \pm 15,79\%$  в группе пациентов, принимающих Мидокалм. В обеих группах отмечалось существенное снижение боли в покое и при движении на фоне лечения, а также увеличение объема движений в поясничном отделе. Группы значительно не различались по количеству принятых таблеток НПВС и по частоте побочных эффектов.

В клинической практике для лечения острой и хронической БНЧС наиболее часто применяется не монотерапия миорелаксантом, а комбинация миорелаксанта с НПВС [3, 11]. Эффективность и безопасность комбинированной терапии толперизоном и НПВС подтверждена результатами российских и зарубежных клинических исследований. Добавление толперизона к НПВС может ускорить процесс выздоровления пациентов с БНЧС за счет более интенсивного облегчения боли и повышения функциональной активности в течение дня. Терапия толперизоном в сочетании с НПВС хорошо переносится, частота побочных эффектов от комбинированной терапии не превышает частоту побочных эффектов от терапии НПВС [37–39]. Так, М.Л. Кукушкин и соавт. [37] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии толперизоном и НПВС при острой неспецифической БНЧС. В исследование было включено 239 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа лечилась толперизоном и НПВС, 2-я группа получала плацебо + НПВС. Толперизон назначался по схеме: по 1 мл внутримышечно 2 раза в день с 1-го по 5-й день, затем по 150 мг перорально 3 раза в день с 6-го по 14-й день. Терапия НПВС проводилась стандартно, в форме приема диклофенака по 50 мг перорально 3 раза в день с 1-го по 5-й день, а с 6-го дня — на усмотрение исследователя. К 5-му дню лечения различия в функциональном статусе по результатам Опросника нарушения жизнедеятельности Роланда–Морриса между двумя группами составили более 2 баллов ( $p < 0,0001$ ) в пользу комбинированной терапии. В группе комбинированной терапии (толперизон и НПВС) у пациентов наблюдалось улучшение на 40,4% по сравнению с исходным состоянием, а применение плацебо и НПВС улучшило функциональный статус только на 28,6%. Анализ данных по безопасности не выявил статистически значимых различий между группами, не наблюдалось серьезных нежелательных явлений.

В.А. Парфенов и соавт. [38] также показали, что добавление толперизона к НПВС позволяет уменьшить количество дней нетрудоспособности у пациентов с острой неспецифической болью в спине. Авторы проводили ис-

следование на базе московской городской поликлиники с участием 60 пациентов (в возрасте от 18 до 60 лет) с острой неспецифической болью в спине. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала монотерапию НПВС, 2-я — терапию НПВС и толперизоном. Выбор конкретного препарата НПВС производился с учетом сочетанных заболеваний пациента, использовались средние терапевтические дозы НПВС. Толперизон назначался в дозе 150 мг перорально 3 раза в день (450 мг/сут). Продолжительность приема НПВС и толперизона определялась врачом-исследователем на основании значимого уменьшения болевого синдрома, но составляла не более 14 дней. Положительный результат лечения наблюдался в обеих группах пациентов. К завершению лечения средняя интенсивность боли уменьшилась в группе комбинированной терапии с  $7,3 \pm 1,8$  до  $3,4 \pm 1,2$  ( $p < 0,01$ ), а в группе монотерапии НПВС — с  $7,2 \pm 1,2$  до  $4,3 \pm 1,0$  ( $p < 0,01$ ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Средняя продолжительность заболевания в группе комбинированной терапии составила  $12,9 \pm 2,6$  дня, что значимо меньше, чем в группе монотерапии НПВС ( $22,3 \pm 3,4$  дня;  $p < 0,05$ ). Средняя длительность пребывания на больничном листе также была значимо меньше в группе комбинированной терапии ( $10,3 \pm 1,0$  дня), чем в группе монотерапии НПВС ( $17,7 \pm 3,3$ ;  $p < 0,05$ ).

В. Bhattacharjya и соавт. [39] провели открытое проспективное исследование с включением 242 пациентов (средний возраст — 45,72 года) с острой неспецифической болью в спине. В 1-й группе пациенты получали комбинированную терапию (толперизон по 150 мг 3 раза в день и ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день), во 2-й группе пациентам назначалась монотерапия (ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день). Вся терапия проводилась перорально, в течение 14 дней. К 8-му и 15-му дню наблюдения комбинированная терапия была значимо эффективнее монотерапии в отношении уменьшения боли по ВАШ. Так, в группе комбинированного лечения средняя интенсивность боли по ВАШ снизилась с  $9,86 \pm 0,50$  до  $1,86 \pm 1,02$  балла к 8-му дню наблюдения ( $p < 0,001$ ) и до  $0,28 \pm 0,69$  балла к 15-му дню наблюдения ( $p < 0,001$ ). А в группе монотерапии снижение средней интенсивности боли по ВАШ было значимо меньше ( $p < 0,001$ ): с  $9,73 \pm 0,61$  балла исходно до  $4,84 \pm 1,24$  балла к 8-му дню наблюдения ( $p < 0,001$ ) и до  $4,11 \pm 1,11$  балла к 15-му дню наблюдения ( $p = 0,004$  при сравнении с 8-м днем наблюдения). Пациенты хорошо переносили лечение, частота развития побочных эффектов была низкой и статистически не различалась между группами: 4,8% случаев побочных эффектов в группе комбинированного лечения и 3,3% случаев — в группе монотерапии.

В лечении пациентов со скелетно-мышечной БНЧС может применяться следующая комбинированная фармакотерапия: 1) ацеклофенак (Аэртал) 100 мг 2 раза в день; 2) толперизон пролонгированного высвобождения (Мидокалм Лонг) 450 мг 1 раз в день или толперизон (Мидокалм) 150 мг 3 раза в день. Курс данной фармакотерапии — до 14 дней.

Представляем собственное клиническое наблюдение по лечению пациентки с хронической скелетно-мышечной БНЧС с помощью комбинированной фармакотерапии и кинезиотерапии.

*Пациентка Н., 41 года, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на БНЧС, головную боль, повышенную утомляемость и тревожность.*

*БНЧС беспокоит пациентку с 24 лет, с периода выхода на работу. Ранее БНЧС возникала эпизодически, продолжалась в течение нескольких дней, проходила самостоятельно или на фоне приема обезболивающих препаратов. Последнее обострение БНЧС возникло 7 мес назад после уборки в квартире и попытки передвинуть шкаф, боль приобрела ежедневный характер. За последние 4 мес участились приступы головной боли напряжения с 1–2 дней до 8 дней в месяц. Известно, что в течение последнего года у пациентки отмечалась повышенная тревожность на фоне стрессового события в семье. Пациентка самостоятельно, без назначения врача прошла МРТ-исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника. По результатам данного исследования была выявлена межпозвоночная грыжа L<sub>IV-V</sub>, без компрессии структур нервной системы. По поводу БНЧС и данных МРТ пациентка консультировалась у двух неврологов, нейрохирурга, ревматолога. По результатам перечисленных консультаций специфических причин БНЧС не выявлено, рекомендовано консервативное лечение. Но с пациенткой не проводилось образовательных бесед о причине, методах лечения и прогнозе БНЧС. В связи с этим пациентка самостоятельно искала информацию о своем заболевании, читала о БНЧС в интернете на непрофессиональных сайтах. У нее сложились ошибочные представления о заболевании: «боль связана с патологией позвоночника, с грыжей», «боль может остаться на всю жизнь», «может потребоваться операция», «из-за боли и грыжи может развиваться инвалидизация». Из-за неправильных представлений о своей БНЧС пациентка выработала ограничительное, болевое поведение: старалась прилечь на диван днем и отдохнуть, снизила физическую активность.*

*В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики нет. В нейроортопедическом статусе выявлена дисфункция крестцово-подвздошного сочленения преимущественно слева, миофасциальный синдром перикраниальных мышц и длинных мышц спины на поясничном уровне. По шкале тревоги Бека — высокая тревога (37 баллов), по шкале депрессии Бека — легкая депрессия (14 баллов). По шкале кинезиофобии — 42 балла (высокий уровень), по шкале катастрофизации боли — 28 (высокий уровень). На основании анамнеза, осмотра, дополнительных методов исследования не выявлено «красных флагов», но выявлены «желтые флаги» — катастрофизация боли, кинезиофобия, тревога и симптомы депрессии. Поставлен диагноз: «Хроническая неспецифическая БНЧС. Эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Тревожно-депрессивный синдром».*

*Пациентке проведено междисциплинарное лечение, включающее информирование о благоприятном прогнозе БНЧС и высокой вероятности выздоровления, кинезиотерапию (8 индивидуальных занятий со специалистом с частотой 1 раз в неделю), ацеклофенак (Аэртал) по 100 мг 2 раза в день и толперизон пролонгированного высвобождения (Мидокалм Лонг) 450 мг 1 раз в день в течение 14 дней. Все перечисленные методы лечения проводились одновременно с первого дня терапии. Ниже представлена программа по кинезиотерапии, которая применялась для лечения пациентки Н. Между занятиями по кинезиотерапии со специалистом пациентка занималась лечебной гимнастикой самостоятельно, ежедневно по 15 мин 2 раза в день.*

## Программа кинезиотерапии для лечения пациентки с головной болью напряжения и хронической неспецифической болью в спине

1. Образовательные беседы, включающие следующие аспекты:
  - информирование о причинах боли в спине и головной боли,
  - информирование о значимости физической активности,
  - информирование о необходимости модификации образа жизни (снижение гиподинамии, повышение физической активности),
  - мотивирование пациентки к лечению, к соблюдению рекомендаций по физической активности и образу жизни
2. Тренинг правильных поз, включающий следующие направления работы:
  - формирование модели правильной осанки во время ходьбы,
  - модификация поз в повседневной жизни в положении сидя и лежа (во время работы, вождения машины, выполнения повседневных дел, во время сна)
3. Кинезиотейпирование пояснично-крестцового и шейно-плечевого отделов
4. Лечебная гимнастика, направленная на лечение боли в пояснично-крестцовом, шейно-плечевом отделах, головной боли. Проводились упражнения на растяжение/противодействие и на координацию/стабилизацию

В первые 2 нед лечения с помощью кинезиотерапии пациенты с хронической неспецифической БНЧС могут жаловаться на усиление боли во время лечебной гимнастики, на физические ограничения в движениях, что снижает приверженность пациентов кинезиотерапии и лечебной гимнастике [1]. Назначение НПВС при хронической неспецифической БНЧС играет важную роль, так как на фоне терапии НПВС быстро снижается интенсивность боли, улучшается подвижность, пациенты не испытывают значимого дискомфорта во время лечебной гимнастики и физической активности.

Через 14 дней курсового приема НПВС и занятий лечебной гимнастикой у пациентки уменьшилась интенсивность БНЧС и улучшилась функциональная активность: снижение средней интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале с 7 до 4 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БНЧС с 48 до 30 баллов. Благодаря снижению болевого синдрома на фоне терапии НПВС пациентке стало легче заниматься лечебной гимнастикой, выполнять медицинские рекомендации по двигательной активности. Через 3 мес лечения у пациентки регрессировали БНЧС и головная боль напряжения, не было ограничений в повседневной жизни, связанных с БНЧС (по данным опросника Освестри), нормализовалось эмоциональное состояние (отсутствие тревоги и депрессии по шкалам тревоги и депрессии Бека), не было признаков катастрофизации и кинезиофобии (по данным шкалы катастрофизации, шкалы кинезиофобии). Достигнутые улучшения сохранились к 6-му месяцу наблюдения, пациентка продолжала ежедневно выполнять упражнения по лечебной гимнастике.

Таким образом, успешное ведение пациента с неспецифической БНЧС заключается в своевременном установлении диагноза на основании анамнеза, клинической картины, данных нейроортопедического осмотра и отсутствия «красных флагов». При хронической неспецифической БНЧС все пациенты должны быть исследованы на предмет наличия «желтых флагов». Лечение неспецифической БНЧС – комплексное, включающее информирование о благоприятном прогнозе, рекомендации по двигательной активности, комбинированную фармакотерапию (миорелаксант, НПВС), а при хронической боли в сочетании с выраженными психологическими проблемами (тревогой, депрессией, выраженными катастрофизацией боли и кинезиофобией) – когнитивно-поведенческую терапию. При стихании острой неспецифической БНЧС, при хронической неспецифической БНЧС необходимо рекомендовать кинезиотерапию, лечебную гимнастику для лечения и профилактики повторных обострений. Комбинация ацеклофенака (Аэртал) и толперизона (Мидокалм или Мидокалм Лонг) эффективна и безопасна в лечении БНЧС. Данная комбинация лекарственных препаратов снижает интенсивность боли, повышает функциональную активность пациента в течение дня, а также повышает приверженность пациента кинезиотерапии, лечебной гимнастике и медицинским рекомендациям по двигательной активности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateyeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 (In Russ.)].
2. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000 Jun;13(3):205-17. doi: 10.1097/00002517-200006000-00003
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
4. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чуруканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;(3):10-4. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343058>

- [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegin AV. The results of open multicenter study «MERIDIAN» to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;(3):10-4. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343058> (In Russ.)].
5. Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 25;114(51-52):883-90. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883
6. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1
7. Maher C, Ferreira G. Time to reconsider what Global Burden of Disease studies really tell us about low back pain. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):306-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221173
8. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
9. Papalia GF, Petrucci G, Russo F, et al. COVID-19 Pandemic Increases the Impact of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 11;19(8):4599. doi: 10.3390/ijerph19084599
10. Bagcier F, Kibar S, Evcik D, et al. Evaluation of the physical and emotional effects of the COVID-19 pandemic on patients with fibromyalgia and chronic low back pain: A multicenter cross-sectional controlled study. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2022 Nov 22;68(4):464-74. doi: 10.5606/tftrd.2022.10053
11. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
12. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2
13. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
14. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
15. Зиновьева ОЕ, Головачева АА. Когнитивно-функциональная терапия и нестероидные противовоспалительные средства в лечении боли в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2022;(23):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85 [Zinoviyeva OE, Golovacheva AA. Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(23):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85 (In Russ.)].
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].
17. Hinz B, Rau T, Auge D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;74(3):222-35. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00167-X
18. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347-57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347
19. Lanás A, Garcia-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al; Asociacion Espanola de Gastroenterologia. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1731-8. doi: 10.1136/gut.2005.080754
20. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005
21. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
22. Каратеев АЕ. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». *Современная ревматология*. 2013;7(2):88-94. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2389 [Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: The golden mean. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):88-94. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2389 (In Russ.)].
23. Гонтаренко НВ, Цурган АВ, Каратеев АЕ. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). *Современная ревматология*. 2016;10(4):35-40. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-35-40 [Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karateev AE. Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: Preliminary data of the Analgesic Treatment Using Systemic Algorithm (ATUSA) program. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):35-40. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-35-40 (In Russ.)].
24. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 (In Russ.)].
25. Yang JH, Suk KS, Lee BH, et al. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017 May;58(3):637-43. doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.637
26. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127-35. doi: 10.1007/s10067-003-0710-9

27. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(3):146-53. doi: 10.1185/030079902125000507
28. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J.* 2014 Jul 11;8:17-22. doi: 10.2174/1874104501408010017
29. Исайкин АИ, Насонова ТИ. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(2):98-104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 [Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(2):98-104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 (In Russ.)].
30. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165
31. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India.* 2011 Jan;59:33-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751662/>
32. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J.* 2012 Jun;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115
33. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 [Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 (In Russ.)].
34. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry.* 1998 Jul;31(4):137-42. doi: 10.1055/s-2007-979315
35. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 [Skoromets AA, Guekht AB, Galanov DV, et al. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 (In Russ.)].
36. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида (Мидокалм®) 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22
- [Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].
37. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
38. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Борисов КН. Толперизон (Мидокалм) в комплексной терапии острой поясничной боли. *Клиническая фармакология и терапия.* 2008;17(2):36-8. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11922560> [Verbickaya SV, Parfenov VA, Borisov KN. Tolperisone (Mydocalm) in the complex therapy of acute lumbar pain. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2008;17(2):36-8. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11922560> (In Russ.)].
39. Bhattacharjya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of Tolperisone Hydrochloride with Aceclofenac as Combined Therapy in Acute Low Back Pain. *Indian J Phys Med Rehabil.* 2012;23(2):74-8. Available from: <https://www.ijopmr.com/doi/pdf/10.5005/ijopmr-23-2-74>

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
07.04.2023/25.05.2023/27.05.2023

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

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

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

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>  
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>  
Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

# Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии

Катунина Е.А.<sup>1,2</sup>, Залялова З.А.<sup>3,4</sup>, Похабов Д.В.<sup>5,6</sup>, Иванова М.З.<sup>1,2</sup>, Семенова А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; <sup>2</sup>отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; <sup>4</sup>Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань; <sup>5</sup>кафедра нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; <sup>6</sup>центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;  
<sup>3</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>4</sup>Россия, 420061, Казань, ул. Николая Ершова, 65;  
<sup>5</sup>Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>6</sup>Россия, 660037, Красноярск, ул. Коломенская, 26

В обзоре представлены современные данные об особенностях развития нейродегенеративного процесса на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП), рассмотрена гипотеза о наличии body-first и brain-first подтипов дебюта заболевания. К наиболее ранним проявлениям болезни относятся такие симптомы, как парасомнии, запоры, гипосмия, тревожно-депрессивное расстройство, дневная сонливость, изменение цветовосприятия, когнитивная дисфункция, легкие моторные проявления. Диагноз БП может быть поставлен при возникновении характерных двигательных проявлений: гипокинезии, тремора покоя, мышечной ригидности. В качестве подтверждающих методик используются ультразвуковое исследование черной субстанции, магнитно-резонансная томография в режиме SWI, а также методы функциональной нейровизуализации. Подход к лечению ранних стадий БП носит возраст-зависимый характер. Пациентам старше 70 лет рекомендуют начинать терапию с препаратов леводопы, более молодым пациентам — с агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), амантадинов, ингибиторов MAO-B. Разбираются механизмы действия АДР, возможности их влияния на моторные и немоторные симптомы БП. Особое место уделено пирибедилу, у которого за счет двойного механизма действия отмечают положительный эффект в отношении когнитивных функций, депрессии, апатии, а также минимальный эффект в отношении дневной сонливости.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; начальные стадии; агонисты дофаминовых рецепторов; пирибедил.

**Контакты:** Елена Анатольевна Катунина; [elkatunina@mail.ru](mailto:elkatunina@mail.ru)

**Для ссылки:** Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ, Иванова МЗ, Семенова АМ. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):95–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103

## Parkinson's disease. Focus on early stages

Katunina E.A.<sup>1,2</sup>, Zalyalova Z.A.<sup>3,4</sup>, Pokhabov D.V.<sup>5,6</sup>, Ivanova M.Z.<sup>1,2</sup>, Semenova A.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>4</sup>Consultative and Diagnostic Center for Extrapyramidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy of the Republic of Tatarstan, Kazan; <sup>5</sup>Department of Nervous System Diseases, V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; <sup>6</sup>Center of innovative neurology, extrapyramidal diseases and botulinum therapy, Federal Siberian Research Clinical Center, FMBA of Russia, Krasnoyarsk  
<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build 10, Moscow 117513, Russia;  
<sup>3</sup>49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>4</sup>65, Nikolaya Ershova St., Kazan 420061, Russia;  
<sup>5</sup>1, Partisana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia; <sup>6</sup>26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia

The review presents current data on the peculiarities of the neurodegenerative process in the early stages of Parkinson's disease (PD) and considers the hypothesis of the presence of body-first and brain-first subtypes of the disease onset. The earliest manifestations of the disease include symptoms such as parasomnia, constipation, hyposmia, anxiety-depressive disorder, daytime sleepiness, color perception changes, cognitive dysfunction, and mild motor manifestations. The diagnosis of PD can be made when characteristic motor manifestations occur: hypokinesia, rest tremor, muscle rigidity. Substantia nigra ultrasound, magnetic resonance imaging in SWI mode, and functional neuroimaging methods are used as confirmatory methods. The approach to the treatment of early stages of PD is age dependent. Patients over 70 years of age are recommended to start therapy with levodopa; younger patients — with dopamine receptor agonists (ADR), amantadines, MAO-B inhibitors. The mechanisms of ADR action, the possibility of their influence on the motor and non-motor symptoms of PD are analyzed. A special place is given to piribedil, which, due to the dual mechanism of action, has a positive effect on cognitive functions, depression, apathy, as well as a minimal effect on daytime sleepiness.

**Keywords:** Parkinson's disease; initial stages; dopamine receptor agonists; piribedil.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; [elkatunina@mail.ru](mailto:elkatunina@mail.ru)

For reference: Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, Ivanova MZ, Semenova AM. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):95–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103

### Современные представления о патогенезе и клинических проявлениях ранних стадий болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых нейродегенеративных заболеваний [1]. Долгое время считалось, что БП связана исключительно с поражением черной субстанции и базальных ганглиев. На сегодняшний день БП рассматривается как мультисистемное и мультинейротрансмиттерное заболевание. Значительным шагом к изменению представлений о характере и последовательности нейродегенеративного процесса стала теория Н. Браак. На основании серии патоморфологических исследований Н. Браак и соавт. показали, что уже на ранней стадии заболевания тельца Леви обнаруживаются в обонятельных луковицах, нижних отделах ствола мозга [2, 3]. Клинически это проявляется дисфункцией обоняния, нарушением работы желудочно-кишечного тракта. На 2-й стадии процесс распространяется на вышележащие структуры ствола, вовлекая серотонинергические, норадренергические и холинергические нейроны, что приводит к нарушению поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, тревожно-депрессивным расстройствам, когнитивной дисфункции. И только на 3-й стадии нейродегенеративный процесс переходит на черную субстанцию, в результате чего развиваются двигательные симптомы (брадикинезия, тремор, мышечная ригидность). На 4–6-й стадиях изменения отмечаются в большинстве отделов головного мозга (лимбическая система, кора), что ведет к большому разнообразию немоторных проявлений болезни. Вместе с тем теория Н. Браак не однозначна. Описанная стадийность развития патологического процесса прослеживается далеко не у всех пациентов. По данным патоморфологических исследований, у ряда больных первоначальные скопления  $\alpha$ -синуклеина (тельца Леви) обнаруживаются как в черной субстанции, так и в коре головного мозга или в амигдале. При этом изменений в нижних отделах ствола головного мозга долгое время не выявляется [4]. Более того, отложения  $\alpha$ -синуклеина далеко не всегда являются причиной гибели нейронов. Например, развитие одной из аутосомно-рецессивных форм БП с ранним началом связано с мутацией в гене белка паркина; тельца Леви при этой форме отсутствуют [5]. Не укладывается в модель нейродегенеративного процесса, описанную Н. Браак, болезнь диффузных телец Леви, или деменция с тельцами Леви, при которой симптомы деменции предшествуют симптомам паркинсонизма.

Несмотря на продолжающуюся дискуссию, большинством авторов признается «периферическая» гипотеза начала заболевания с каудоростральным градиентом распространения агрегатов  $\alpha$ -синуклеина начиная с обонятельной луковицы и/или нервных окончаний подслизистого слоя кишечника — гипотеза «двойного удара», представленная С.Н. Hawkes и соавт. (2007) [6]. В дальнейшем патологиче-

ские формы белка распространяются либо антеградно по обонятельным путям, либо ретроградно по волокнам блуждающего нерва и симпатическим волокнам до стволовых структур к дорсальному двигательному ядру блуждающего нерва [7, 8]. Подтверждением возможности распространения агрегатов  $\alpha$ -синуклеина от периферии к центру по вегетативным волокнам служат результаты экспериментальных исследований с введением мономеров/олигомеров/фибрилл  $\alpha$ -синуклеина в стенку кишечника и их последующим обнаружением в стволовых структурах [9], обнаружение включений  $\alpha$ -синуклеина в нервных волокнах желудочно-кишечного тракта за много лет до постановки диагноза БП [10], а также данные эпидемиологических наблюдений, свидетельствующие о том, что ваготомия, по-видимому, защищает от БП [11–13].

В последние годы активно обсуждается гипотеза о наличии двух подтипов дебюта патологического процесса при БП: body-first или brain-first. При первом подтипе первоначально вовлекается периферическая нервная система, при втором — структуры головного мозга [10, 14]. Для body-first варианта характерно раннее появление симптомов вегетативной недостаточности в виде дисфункции кишечника, чаще всего запоров, за 10–20 лет до развития типичных моторных признаков заболевания. Результаты недавно проведенных исследований кишечника с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с [11C]донепезилом (радиоизотопной меткой ацетилхолинэстеразы) выявили снижение сигнала в парасимпатических терминалях как толстого, так и тонкого кишечника у пациентов на ранних стадиях БП, в том числе у пациентов с парасомниями — синдромом нарушения поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (СНП-СБДГ) — до развития двигательных симптомов болезни [15, 16]. В настоящее время СНП-СБДГ рассматривается как наиболее ранний и специфичный маркер синуклеинопатий [17]. Кроме того, скинтиграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином (маркер переносчика норадреналина) выявляет на продромальных стадиях БП симпатическую денервацию миокарда [18–20]. У пациентов с body-first вариантом дебюта заболевания ретроградное распространение патологических форм  $\alpha$ -синуклеина по парасимпатическим и симпатическим волокнам приводит к более симметричному поражению черной субстанции, что сопровождается отсутствием значимой асимметрии накопления 18F-DOPA (флюородопа, маркер дофаминергической дегенерации) на ПЭТ-КТ [16, 21] и, соответственно, меньшей моторной асимметрией при развитии симптоматики. Кроме того, особенностью этой группы пациентов является раннее вовлечение *locus coeruleus* и развитие СНП-СБДГ за 15–20 лет до дебюта двигательных симптомов заболевания [16, 21, 22]. Напротив, brain-first вариант развития заболевания приводит к асимметричной ипсилатеральной дегенерации нейронов черной субстанции по данным функциональной нейровизуализации



с 18F-DOPA и значительно большей моторной асимметрии при развитии симптоматики [23].

Таким образом, накапливающиеся данные исследований позволяют выделить продромальную (домоторную) стадию заболевания, проявляющуюся спектром немоторных симптомов: запоры, гипосмия, СНП-СБДГ, разнообразные эмоционально-аффективные нарушения, расстройство мочеполювой сферы, дневная сонливость, нарушения цветовосприятия, когнитивная дисфункция, легкие моторные проявления. Данные симптомы неспецифичны и не позволяют поставить на этом этапе диагноз паркинсонизма. Чем больше выявляется немоторных признаков, тем выше риск развития БП. В 2015 г. были опубликованы исследовательские критерии продромальной стадии заболевания. На основании факторов риска и сочетания продромальных симптомов возможно проведение расчета вероятности развития БП [24]. Однако следует понимать, что в настоящее время не существует 100% надежных средств для выявления продромальной БП. Поэтому диагностические критерии продромальной БП обязательно будут вероятностными.

### Диагностика БП на ранних стадиях

Диагноз БП на сегодняшний день возможно установить на основании характерных двигательных проявлений заболевания: сочетания брадикинезии с тремором покоя и мышечной ригидностью, соответствующих синдрому паркинсонизма [критерии Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (Movement Disorder Society, MDS) 2015 г.]. Клинически достоверный диагноз может быть поставлен при отсутствии абсолютных критериев исключения, отсутствии «красных флажков» и наличии как минимум двух поддерживающих критериев [25, 26]. Наиболее значимыми поддерживающими критериями являются: наличие выраженного ответа на препараты леводопы, выявление при осмотре характерного тремора покоя с ротаторным компонентом и потеря обоняния [25, 26]. Среди дополнительных методов исследования наиболее высокоспецифичными являются методы функциональной нейровизуализации – ПЭТ с флюородопой и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), ДАТ-сканирование с дофаминовым транспортером. На сегодняшний момент ДАТ-сканирование отсутствует в Российской Федерации. ПЭТ с флюородопой выполняется в единичных центрах. Эти методы относятся к высоко дорогостоящим и не являются рутинными или обязательными в диагностике БП ни в одной стране мира. В качестве дополнительных методик также применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) черной субстанции (транскраниальная сонография) и высокопольную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга в режиме SWI (Susceptibility Weighted Imaging – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). УЗИ черной субстанции позволяет выявить признаки гиперэхогенности. На МРТ с разрешающей способностью 3 Тл пропадает характерное разделение черной субстанции на две доли – отсутствие симптома «ласточкина хвоста» [27]. В действующих на 2023 г. клинических рекомендациях по лечению БП [28] среди рекомендованных методов диагностики отмечены: УЗИ черной субстанции (в диагностически сложных случаях, а также с целью ранней диагностики БП и выявления лиц из группы риска БП), а так-

же МРТ и/или КТ головного мозга (пациентам с «красными флажками» или имеющим атипичную для БП клиническую картину с целью диагностики иных причин синдрома паркинсонизма) [28]. Специфических лабораторных методов диагностики БП на сегодняшний день не существует. Пациентам молодого возраста (до 40 лет) при наличии симптомов паркинсонизма необходимо исключить гепатолентикулярную дегенерацию на основании исследования крови (на содержание церулоплазмينا, общей и свободной меди), мочи (суточная экскреция меди в моче), наличия кольца Кайзера–Флейшера по периферии роговицы [29]. Рекомендуется также проводить ДНК-диагностику пациентам с семейными случаями (при наличии заболевания у двух и более родственников) для определения риска развития у них БП [30].

### Терапия ранних стадий БП

Терапия ранних стадий БП на сегодняшний день носит симптоматический характер и включает в себя как дофаминергическую терапию, позволяющую контролировать выраженность моторных и части немоторных симптомов заболевания, так и препараты других групп для коррекции эмоционально-аффективных расстройств, когнитивной дисфункции, психических и вегетативных нарушений. Согласно клиническим рекомендациям по лечению БП, вторичного паркинсонизма и других заболеваний, проявляющихся синдромом паркинсонизма, дофаминергические средства пациентам с БП назначают при ограничении повседневной активности больного или появлении озабоченности пациента [28]. Рекомендовано начинать лечение с монотерапии. В качестве монотерапии могут быть использованы агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), амантадины, холинолитики, леводопа. На выбор лекарственной терапии влияют возраст пациента, тяжесть симптоматики и длительность заболевания, индивидуальные факторы (активность пациента, его профессиональная деятельность, особенности отношения к заболеванию и лечению) [28]. В любом случае необходимо подробно объяснить пациенту, его родственникам возможности и преимущества рекомендуемых лекарственных средств. Назначение в качестве начальной терапии ингибиторов МАО-В показано пациентам с легкими двигательными нарушениями независимо от возраста. Лечение с АДР начинают у пациентов в возрасте до 70–75 лет с умеренно выраженными двигательными нарушениями. У пациентов с выраженными двигательными и когнитивными нарушениями, серьезными преморбидными заболеваниями, лиц пожилого возраста (старше 70 лет) в связи с высоким риском нейропсихиатрических осложнений лечение начинают с препаратов леводопы [28].

### Применение АДР для лечения ранних стадий БП

АДР являются самой многочисленной и часто применяемой группой противопаркинсонических препаратов. Это связано с их высокой симптоматической активностью, не уступающей на начальных этапах леводопе, наличием антиоксидантного эффекта и нейропротективным действием [31–36]. Обладая длительным периодом полураспада, в отличие от леводопы, АДР более физиологично воздей-

вуют на постсинаптические структуры, что снижает риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Так, в 5-летнем исследовании с ропиниролом и леводопой частота развития дискинезий составила для ропинирола 20%, для леводопы — 45% [37]. В исследовании CALM-PD с прамипексолом и леводопой через 2 года терапии моторные осложнения развились у 28% пациентов в группе прамипексола и у 51% пациентов в группе леводопы [38]. В исследованиях CALM-PD с прамипексолом и REAL-PET с ропиниролом изучался нейропротективный потенциал соответствующих препаратов [38, 39]. Было выявлено меньшее угнетение захвата радиолиганда на ОФЭКТ в группе агонистов по сравнению с пациентами, получавшими леводопу, через 2–4 года наблюдений, что расценивалось как снижение темпов прогрессирования заболевания на фоне долгосрочной терапии АДР [38, 39]. Однако результаты последующего исследования PROUD с дизайном отсроченного старта не выявили различий через 15 мес исследования ни по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона MDS (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS), ни по данным ОФЭКТ между группами, изначально получавшими прамипексол или леводопу [40]. Для подтверждения нейропротективного эффекта АДР требуются крупные долгосрочные исследования с применением методов функциональной нейровизуализации. Основной клинический эффект АДР связывают с воздействием на D2-рецепторы nigrostriарного тракта [41]. Активацией дофаминергических рецепторов обусловлены и основные периферические побочные эффекты этой группы препаратов (гастроинтестинальные: тошнота, рвота; кардиоваскулярные: ортостатическая гипотензия), а также центральные побочные реакции (сонливость, психозы, галлюцинации, импульсивно-компульсивные расстройства). Тошнота, рвота, постуральная гипотензия достаточно часто возникают при применении АДР в первые дни-недели после назначения. Для их уменьшения рекомендуется постепенная титрация препаратов, прием только после еды, а также предварительный прием за 20–30 мин 10 мг домперидона (мотилиума). Отечность нижних конечностей — специфический побочный эффект, который может возникнуть на фоне долгосрочной терапии препаратами. Механизм развития этого побочного эффекта не ясен. В отдельных случаях замена одного агониста на другой приводит к исчезновению отека, но в большинстве случаев требуется полная отмена АДР. Внезапные приступы дневной сонливости описаны при приеме прамипексола, ропинирола, ротиголина [42, 43], что ограничивает применение АДР у водителей, а также у пациентов, работа которых связана с движущимися механизмами или высотой. АДР чаще, чем препараты леводопы, вызывают психотические нарушения, особенно у пожилых больных, а также импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) [42, 43]. Частота ИКР при БП варьирует в широких пределах (от 3,5 до 42,8%) [44–49]. ИКР чаще развиваются при применении высоких доз АДР или при комбинации с препаратами леводопы [43]. Подобные нарушения могут проявляться синдромом дофаминовой дисрегуляции с чрезмерным неконтролируемым приемом дофаминергических средств, патологическими пристрастиями (шопинг, азартные игры, сексуальная расторможенность), навязчивыми стереотипными движениями (пандинг).

Большинство АДР представлены таблетированными препаратами. Ротиголин имеет трансдермальную форму введения, апоморфин — парентеральную (в настоящее время в России ожидается регистрация парентеральной формы апоморфина). Несмотря на различную степень влияния на D2-рецепторы, клиническая эффективность АДР примерно одинакова. В 2014 г. опубликованы результаты метаанализа 23 исследований эффективности монотерапии АДР, который показал сопоставимость их эффекта как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с леводопой [50]. Вместе с тем могут иметь место индивидуальные различия, касающиеся как эффективности, так и переносимости АДР. Изучению вопроса эквивалентности доз при переходе с одного агониста на другой посвящен ряд работ. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют использовать следующие соотношения: 1 мг прамипексола = 4 мг ропинирола = 4 мг ротиголина = 100 мг пирибедила [51].

Среди АДР пирибедил имеет особенный спектр активности, который характеризуется «тройным» профилем связывания: сбалансированное средство к D2- и D3-дофаминовым рецепторам; «избирательный» антагонизм в отношении  $\alpha$ 2-адренорецепторов; минимальное взаимодействие с серотонинергическими рецепторами [52]. D2-рецепторы сверхчувствительны при БП, поэтому частичного агонизма достаточно для улучшения двигательной дисфункции (повышение активности nigrostriарного пути) при одновременном ограничении нежелательных эффектов из-за «чрезмерной дозы» «нормочувствительных» D2-рецепторов других дофаминергических путей. Кроме того, антагонизм  $\alpha$ 2-адренорецепторов усиливает адренергическую, дофаминергическую и холинергическую передачу, благоприятно влияя на двигательную функцию, когнитивные способности, настроение и целостность дофаминергических нейронов [52, 53]. Умеренная активность пирибедила в отношении D3-рецепторов в сочетании с отсутствием средства к D1-рецепторам обуславливает более низкий риск развития импульсивно-компульсивных расстройств, в отличие от других препаратов из группы АДР [52]. С адреномиметическим эффектом препарата связывают его дополнительный положительный эффект на аксиальные симптомы (туловищная акинезия, застывание при ходьбе, постуральная неустойчивость), традиционно малочувствительные к дофаминзаместительной терапии, а также на механизмы дискинезии [54]. В отличие от прамипексола, в литературе нет описаний усиления или развития камптокормии на фоне лечения пирибеделом [55, 56]. В экспериментах на животных было продемонстрировано антиоксидантное действие пирибедила, его способность уменьшать продукцию свободных радикалов [57]. Нейропротективный потенциал препарата связывают не только с его антиоксидантным эффектом, но и с торможением гиперактивности субталамического ядра, снижением выделения глутамата, а также активацией продукции факторов роста [58].

Эффективность пирибедила в лечении ранних стадий БП показана в плацебоконтролируемом исследовании REGAIN [59]. В течение 7 мес пациенты с только что установленным диагнозом БП получали пирибедил в дозе 300 мг в сутки или плацебо. Результаты исследования выявили снижение суммарного балла (–4,9 балла) по UPDRS по сравнению с группой плацебо (+2,6 балла). Значимые различия между группами также отмечались по субшкале дви-

гательной активности и субшкале повседневной активности [59]. Положительные результаты плацебоконтролируемого исследования были подтверждены в открытом исследовании, где пирибедил показал эффективность в отношении как двигательных функций, так и настроения [60]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, посвященном сравнению эффективности и безопасности пирибедила и прамипексола на ранних стадиях БП, не отмечено статистически значимых различий показателей повседневной активности (II часть шкалы UPDRS), а также двигательных симптомов (III часть шкалы UPDRS) на 10–18-й или 22–30-й неделях применения препаратов. Не было выявлено различий также в профиле безопасности и развитии таких побочных явлений, как тошнота, запоры, тревога, артериальная гипотензия, сонливость [61].

Комбинированная нейротрансмиттерная активность пирибедила обуславливает его специфическую эффективность в отношении целого ряда немоторных симптомов при БП – когнитивных, эмоционально-аффективных, поведенческих, дневной сонливости. Когнитивные нарушения различной степени тяжести характерны как для начальных, так и для развернутых стадий заболевания. Умеренное когнитивное расстройство выявляется у 15–20% пациентов *de novo* [62]. Средние цифры распространенности умеренного когнитивного расстройства у больных с БП колеблются в диапазоне 20–60% [63–65]. Распространенность деменции составляет 75–90% [66, 67]. Когнитивная дисфункция ассоциируется с ухудшением качества жизни, приводит к необходимости постороннего ухода, увеличивает стоимость лечения [68]. Пирибедил может иметь дополнительное преимущество при коррекции умеренного когнитивного расстройства при БП перед другими АДР в связи с дополнительным влиянием на норадренергическую сферу. В исследовании Н.В. Федоровой и О.С. Левина на фоне 4-месячного курса пирибедила у больных на ранних и развернутых стадиях БП отмечалось увеличение общей оценки по Шкале деменции Маттиса, преимущественно за счет улучшения внимания, значимо улучшились показатели выполнения теста на логическую и зрительную память [69]. Эффективность пирибедила в отношении когнитивных расстройств подтверждена также в других работах [70, 71].

Антидепрессивный эффект характерен для всей группы АДР. Депрессия и тревога не только являются частыми симптомами начальных стадий заболевания, но и могут предшествовать развитию моторных проявлений. Уменьшение выраженности депрессии у пациентов с БП на фоне приема пирибедила доказано в эксперименте на животных и в клинических исследованиях [60, 71–73].

Апатия является одним из наиболее распространенных симптомов, встречающихся у пациентов с БП, и определяется как отсутствие мотивации, сопровождающееся снижением стремления к познанию и уменьшением эмоциональной вовлеченности [74–76]. Ее распространенность при БП варьирует, по данным литературы, от 16 до 42% [77]. Апатия может наблюдаться на всех стадиях заболевания, изолированно или, чаще, в сочетании с деменцией, депрессией, тревогой [78, 79]. Апатия также может появиться после глубокой стимуляции мозга (*deep brain stimulation*, DBS), в частности при выборе субталамического ядра в качестве мишени, и часто ассоциируется с депрессией и тревогой [80–83]. Развитие апатии, депрессии и тревоги, наблюдае-

мое после глубокой стимуляции субталамического ядра, является частью гиподопаминергического синдрома, связанного с мезолимбической дофаминергической дисфункцией на фоне снижения доз противопаркинсонических препаратов [82, 84, 85]. Тяжелые прогрессирующие депрессия и апатия являются причиной повышения риска суицидальных попыток у оперированных пациентов [86–88].

Эффективность пирибедила была показана в 12-недельном проспективном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с апатией, развившейся после проведения двусторонней DBS субталамического ядра [89]. В исследование включено 102 пациента в возрасте 50–70 лет с тяжелыми двигательными осложнениями на фоне приема леводопы. После операции прием агонистов дофамина был прекращен, а доза леводопы снижена до достаточной для коррекции моторных симптомов. Оценка эмоционального состояния проводилась ежемесячно по шкалам: апатии Старкстейна (Starkstein Apathy Scale; Starkstein S.E. и соавт., 1992); депрессии Бека (Beck A. и соавт., 1961), тревоги Бека (Beck A. и соавт., 1988), Гамильтона (Hamilton M., 1960). Апатия в среднем развивалась через 4,7 (3,3–8,2) мес после операции. Пациенты с апатией были рандомизированы на две группы – пирибедила и плацебо. Дозу пирибедила/плацебо увеличивали с шагом 50 мг в неделю в первые 2 нед, затем каждые 2 нед до максимальной дозы 200 мг/сут. Через 6 нед пациентам проводилась оценка по шкалам, и при наличии  $\geq 14$  баллов по шкале апатии суточную дозу пирибедила/плацебо увеличивали поэтапно по 50 мг каждые 2 нед до 300 мг/сут. Окончательная оценка эмоционального статуса и качества жизни по шкале PDQ-39 (39-item Parkinson's Disease Questionnaire) проводилась по окончании 12 нед фармакотерапии. Средняя доза пирибедила в конце исследования составила  $239,2 \pm 154,8$  мг/сут. В группе пирибедила было отмечено значимое снижение среднего балла по шкале апатии (на 34,6%) по сравнению с группой, получающей плацебо, где показатель шкалы улучшился только на 3,2% ( $p=0,015$ ) [89]. Терапевтический ответ обычно достигался в течение первых 6 нед лечения. Отмечалось также уменьшение выраженности депрессии по шкалам депрессии Бека и Гамильтона, но разница между группами была значимой только по шкале Гамильтона ( $p=0,05$ ). В исследовании не было выявлено разницы между группами в показателях двигательной активности и двигательных осложнений (шкала UPDRS). На фоне приема пирибедила улучшалась повседневная активность и наблюдалась тенденция к улучшению качества жизни (шкала PDQ) [89]. Улучшение качества жизни, при отсутствии двигательного улучшения, авторами объяснялось коррекцией апатии, которая, по данным многочисленных исследований, вносит значительный вклад в снижение качества жизни у пациентов с БП [86, 88]. Результаты данной работы подтверждают «гиподопаминергическую» гипотезу апатии и депрессии на фоне резкого снижения заместительной терапии дофамином после DBS и эффективность назначения пирибедила с целью коррекции этих симптомов [89].

Нередким проявлением БП является повышенная дневная сонливость (ПДС), которая встречается примерно у половины (до 50%) пациентов с БП и коррелирует с продолжительностью заболевания [90, 91]. У 30% больных ПДС может сопровождаться эпизодами внезапного засыпания

[92, 93], что создает значительные риски в отношении падений или дорожно-транспортных происшествий [94, 95]. Следствием ПДС является также снижение повседневной активности или производительности труда. У больных с БП ПДС может иметь как первичный, так и вторичный характер. Первичный характер ПДС обусловлен вовлечением в нейродегенеративный процесс структур нижнего ствола и среднего мозга, а также снижением выработки гипокретина нейронами гипоталамуса [96]. Вторичный характер ПДС при БП может быть связан с нарушениями ночного сна, апноэ во сне, хронической усталостью, постпрандиальной гипотензией, приемом снотворных, седативных, антигистаминных и ряда других препаратов, а также приемом дофаминергических препаратов [97]. В частности, более высокие дозы дофаминергических препаратов могут вызывать сонливость или ухудшать ночной режим сна [98, 99]. В полисомнографическом исследовании преимущественно молодые пациенты с БП жаловались на сонливость после приема дофаминергических препаратов [100]. Впервые приступы внезапной дневной сонливости были описаны на фоне применения неэрголиновых АDR, а затем на фоне использования других агонистов и леводопы [101]. Результаты недавно опубликованного 8-недельного многоцентрового рандомизированного исследования с активным контролем показали преимущество пирибедила перед другими АDR в отношении ПДС. Пациенты, не менее 4 нед принимающие стабильную дозу прамипексола/ропинирола, были рандомизированы либо в группу, продолжающую лечение прамипексолом/ропинирилом, либо в группу пирибедила с коррекцией его дозы для достижения сопоставимости влияния на моторные симптомы. Результаты исследования показали, что медиана снижения числа баллов по Шкале сонливости Эпворта на фоне приема пирибедила была в 2 раза больше, чем при применении прамипексола и ропинирола [102]. Сравнительный анализ влияния на когнитивные функции, в частности на внимание, не выявил различий между груп-

пами. Различий не было выявлено также по шкале UPDRS, что доказывало сопоставимость эффекта пирибедила в отношении двигательных симптомов при использовании в эквивалентной дозе. Благоприятный профиль пирибедила в отношении ПДС, вероятно, объясняется его норадренергической активностью за счет антагонизма к  $\alpha 2$ -адренорецепторам, в отличие от ропинирола и прамипексола, являющихся агонистами D2/D3-рецепторов [52, 103].

### Заключение

БП на сегодняшний день рассматривается как заболевание, имеющее длительный доклинический (домоторный) период, продолжающийся 10–20 лет, в течение которого могут появляться различные немоторные симптомы, отражающие постепенное прогрессирование нейродегенеративного процесса, вовлекающего на начальном этапе периферическую вегетативную систему, ствол и средний мозг. Кроме того, может появляться минимальная моторная симптоматика — небольшая гипокинезия, гипомимия, эпизодический тремор, легкие изменения походки, которые не формируют синдром паркинсонизма. Подтвердить диагноз на этом этапе могут только методы функциональной нейровизуализации (ПЭТ, ДАТ-сканирование), которые не относятся к рутинным. Поэтому вопрос о разработке доступных методов ранней диагностики БП стоит очень остро [104]. При установлении клинического диагноза лечение начинают с монотерапии, постепенно переходя к комбинации различных противопаркинсонических препаратов. К числу наиболее часто выбираемых препаратов монотерапии относятся АDR. Несмотря на сходный профиль эффективности и безопасности, каждый препарат обладает индивидуальными фармакологическими особенностями. Наличие дополнительных рецепторных мишеней (как, например, у пирибедила — норадренергической активности) расширяет возможности препарата в отношении ряда немоторных симптомов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y. Epub 2017 Feb 1.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
3. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):266-9. doi: 10.1002/mds.26060. Epub 2014 Dec 1. Erratum in: *Mov Disord*. 2017 Jan;32(1):178.
4. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):384-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03. Epub 2006 Nov 2.
5. Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Nov;174(9):628-43. doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.004. Epub 2018 Sep 21.
6. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007 Dec;33(6):599-614. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x. Epub 2007 Oct 24.
7. 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
8. Borghammer P. How does Parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Mov Disord*. 2018 Jan;33(1):48-57. doi: 10.1002/mds.27138. Epub 2017 Aug 26.
9. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*. 2014 Dec;128(6):805-20. doi: 10.1007/s00401-014-1343-6. Epub 2014 Oct 9.
10. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological  $\alpha$ -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol*. 2016 Jun;79(6):940-9. doi: 10.1002/ana.24648. Epub 2016 Apr 9.
11. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One*. 2010 Jan 19;5(1):e8762. doi: 10.1371/journal.pone.0008762
12. 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.

13. 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.
14. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, et al. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol*. 2018 Jan;135(1):1-12. doi: 10.1007/s00401-017-1777-8. Epub 2017 Oct 16.
15. Gjerloff T, Fedorova T, Knudsen K, et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with <sup>11</sup>C-donepezil PET. *Brain*. 2015 Mar;138(Pt 3):653-63. doi: 10.1093/brain/awu369. Epub 2014 Dec 23.
16. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, et al. *In-vivo* staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *Lancet Neurol*. 2018 Jul;17(7):618-28. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30162-5. Epub 2018 Jun 1.
17. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e89741. doi: 10.1371/journal.pone.0089741
18. Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, et al. Reduced cardiac <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2236-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000249313.25627.2e
19. Kashihara K, Imamura T, Shinya T. Cardiac <sup>123</sup>I-MIBG uptake is reduced more markedly in patients with REM sleep behavior disorder than in those with early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 May;16(4):252-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.12.010. Epub 2010 Jan 25.
20. Orimo S, Yogo M, Nakamura T, et al. (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in  $\alpha$ -synucleinopathies. *Ageing Res Rev*. 2016 Sep;30:122-33. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.001. Epub 2016 Feb 2.
21. Knudsen K, Fedorova TD, Horsager J, et al. Asymmetric Dopaminergic Dysfunction in Brain-First versus Body-First Parkinson's Disease Subtypes. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(4):1677-87. doi: 10.3233/JPD-212761
22. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3077-88. doi: 10.1093/brain/awaa238
23. Borghammer P. The  $\alpha$ -synuclein origin and Connectome Model (SOC model) of Parkinson's disease: Explaining motor asymmetry, non-motor phenotypes, and cognitive decline. *J Parkinson's Dis*. 2021;11(2):455-74. doi: 10.3233/JPD-202481
24. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for Prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431
25. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
26. Иллариошкин СН, Левин ОС, редакторы. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Москва: ООО «ИПК Парето-Принт»; 2017. 336 с. [Illarioshkin SN, Levin OS, eds. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu bolezni Parkinsona* [Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease]. Moscow: IPK Pareto-Print; 2017 (In Russ.)].
27. Селихова МВ, Катунина ЕА, Воун А. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2):69-78. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.8 [Selikhova MV, Katunina EA, Whone A. PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):69-78. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.8 (In Russ.)].
28. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1) *Bolezn' Parkinsona, vtorichnyi parkinsonizm i drugie zaboлевaniya, proyavlyayushchiesya sindromom parkinsonizma* [Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases that manifest as parkinsonism syndrome]. Clinical Recommendations. 2021. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1) (In Russ.)].
29. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376_2) [*Naruseniya obmena medi (bolezn' Vil'sona)* [Disorders of copper metabolism (Wilson's disease)]. Clinical Recommendations. 2021. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376_2) (In Russ.)].
30. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-es recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):406.
31. D Med Collaborative Group; Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014 Sep 27;384(9949):1196-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60683-8. Epub 2014 Jun 11. Erratum in: *Lancet*. 2014 Sep 27;384(9949):1186.
32. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, et al. Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2000 Jun;101(6):372-80. doi: 10.1034/j.1600-0404.2000.90295a.x
33. Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):724-8. doi: 10.1212/wnl.49.3.724. Erratum in: *Neurology*. 1998 Mar;50(3):838.
34. Finotti N, Castagna L, Moretti A, Marzatico F. Reduction of lipid peroxidation in different rat brain areas after cabergoline treatment. *Pharmacol Res*. 2000;42(4):287-91. doi: 10.1006/phrs.2000.0690
35. Le W-D, Jankovic J. Are dopamine receptors agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs Aging*. 2001;18(6):389-96. doi: 10.2165/00002512-200118060-00001
36. Nishibayashi S, Asanuma M, Kohno M, et al. Scavenging effects of dopamine agonists on nitric oxide radicals. *J Neurochem*. 1996;67(5):2208-11. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67052208.x
37. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New Engl J Med*. 2000;342(20):1484-91. doi: 10.1056/nejm200005183422004
38. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*. 2002 Apr 3;287(13):1653-61. doi: 10.1001/jama.287.13.1653
39. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003 Jul;54(1):93-101. doi: 10.1002/ana.10609
40. Schapira A, Albrecht S, Barone P, et al. P1.203 immediate vs. delayed-start pramipexole in early Parkinson's disease: The proud study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S81. doi: 10.1016/s1353-8020(09)70325-6
41. Gerlach M, Double K, Arzberger T, et al. Dopamine receptor agonists in current clinical use: Comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transmis*. 2003;110(10):1119-27. doi: 10.1007/s00702-003-0027-5
42. Etminan M, Samii A, Takkouche B, Rochon PA. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *Drug Saf*. 2001;24(11):863-8. doi: 10.2165/00002018-200124110-00007
43. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease. *Drug Saf*. 2009;32(6):475-88. doi: 10.2165/00002018-200932060-00004

44. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2010 May;67(5):589-95. doi: 10.1001/archneurol.2010.65
45. Isaias IU, Siri C, Cilia R, et al. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(3):411-5. doi: 10.1002/mds.21872
46. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(10):1461-7. doi: 10.1002/mds.22571
47. Weintraub D, Rektorova I. Impulse control disorders and related behaviors. In: D Aarsland, J Cummings, D Weintraub, K Chaudhuri, editors. *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders: Diagnosis and Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. P. 140-52. doi: 10.1017/CBO9781139856669.014
48. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, et al. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(2):155-60. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2011.09.007
49. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, et al. Icarus study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):317-24. doi: 10.1136/jnnp-2016-315277
50. Thorlund K, Wu P, Druyts E, et al. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease – a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treatm*. 2014;2014:767-76. doi: 10.2147/ndt.s60061
51. LeWitt PA, Boroojerdi B, MacMahon D, et al. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(5):256-65. doi: 10.1097/wnf.0b013e318154c7c4
52. Millan MJ. From the cell to the clinic: A comparative review of the partial D2/D3 receptor agonist and  $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist, piribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*. 2010;128(2):229-73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.06.002
53. Gobert A, Di Cara B, Cistarelli L, Millan MJ. Piribedil enhances frontocortical and hippocampal release of acetylcholine in freely moving rats by blockade of  $\alpha 2$ -adrenoceptors: A dialysis comparison to Talipexole and Quinelorane in the absence of acetylcholinesterase inhibitors. *J Pharmacol Exper Ther*. 2003;305(1):338-46. doi: 10.1124/jpet.102.046383
54. Delaville C, Deurwaerdere PD, Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2011 May 18;5:31. doi: 10.3389/fnsys.2011.00031. eCollection 2011.
55. Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, et al. Camptocormia (Bent Spine) in patients with Parkinson's disease: characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord*. 1999;14(3):443-7. doi: 10.1002/1531-8257(199905)14:3<443::aid-mds1009>3.0.co;2-g
56. Suzuki M, Hirai T, Ito Y, et al. Pramipexole-induced antecollis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):195-7. doi: 10.1016/j.jns.2007.08.008
57. Calzi F, Bellasio R, Guiso G, et al. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*. 1997;338(2):185-90. doi: 10.1016/s0014-2999(97)81947-4
58. Munchau A. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2000;76(900):602-10. doi: 10.1136/pmj.76.900.602
59. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, et al. Early Piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the Regain Study. *Mov Disord*. 2006;21(12):2110-5. doi: 10.1002/mds.21122
60. Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of Piribedil in Parkinson's disease: A multicentre study. *J Neurol*. 1992;239 Suppl 1:S28-34. doi: 10.1007/BF00819564
61. Chen X, Ren C, Li J, et al. The efficacy and safety of Piribedil relative to pramipexole for the treatment of early Parkinson's disease: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Neuropharmacol*. 2020;43(4):100-6. doi: 10.1097/wnf.0000000000000400
62. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease: The Norwegian Parkwest Study. *Neurology*. 2009;72(13):1121-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb
63. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A Multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-9. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181f39d0e
64. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of pd-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10):1814-24. doi: 10.1002/mds.23823
65. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson's disease: The Icicle-PD Study. *Neurology*. 2014;82(4):308-16. doi: 10.1212/wnl.0000000000000066
66. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):18-22. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.034
67. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson's disease: A 12-year population study. *Neurology*. 2008;70(13):1017-22. doi: 10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24
68. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):697-707. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70152-7
69. Федорова НВ, Артемьева ЕГ, Чигирь ИП, Левин ОС. Применение пронорана (пирибедила) при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(9):71-2. [Fedorova NV, Artemieva EG, Chigir IP, Levin OS. Use of Pronoran (Piribedil) in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(9):71-2 (In Russ.)].
70. Пилипович АА, Голубев ВЛ. Влияние Пронорана на когнитивные и аффективные нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(4):41-7. [Pilipovich AA, Golubev VL. An impact of pronoran on cognitive and affective disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(4):41-7 (In Russ.)].
71. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: Value of a dopaminergic agonist, Piribedil. *J Neurol*. 1992;239(S1):13-6. doi: 10.1007/bf00819561
72. Valdes P, Schneider BL. Gene therapy: A promising approach for neuroprotection in Parkinson's disease? *Front Neuroanat*. 2016 Dec 20;10:123. doi: 10.3389/fnana.2016.00123. eCollection 2016.
73. Brocco M, Dekeyne A, Papp M, Millan MJ. Antidepressant-like properties of the anti-parkinson agent, Piribedil, in rodents: Mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*. 2006;17(7):559-72. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
74. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex – basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*. 2006;16(7):916-28. doi: 10.1093/cercor/bhj043
75. Dujardin K, Defebvre L. Apathy in Parkinson's disease: What are the underlying mechanisms? *Neurology*. 2012;79(11):1082-3. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182698dd4
76. Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and Etiological Dilemmas. *Mov Disord*. 2012;27(2):174-8. doi: 10.1002/mds.24061
77. Pluck GC. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):636-42. doi: 10.1136/jnnp.73.6.636
78. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(15):2175-86. doi: 10.1002/mds.22589
79. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):573-80. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70106-x

80. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34. doi: 10.1056/nejmoa035275
81. Funkiewiez A. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834-9. doi: 10.1136/jnnp.2002.009803
82. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson's disease: A dopamine responsive symptom. *Mov Disord*. 2008;23(7):964-9. doi: 10.1002/mds.21949
83. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A randomised, Multicentre Study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):605-14. doi: 10.1016/s1474-4422(08)70114-5
84. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128(6):1314-22. doi: 10.1093/brain/awh445
85. Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010;133(4):1111-27. doi: 10.1093/brain/awq032
86. Schrag A. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):308-12. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308
87. Voon V, Fernagut P-O, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: From Dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1140-9. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70287-x
88. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464-74. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70068-7
89. Thobois S, Lhommee E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with Piribedil. *Brain*. 2013;136(5):1568-77. doi: 10.1093/brain/awt067
90. Paus S, Brecht HM, Köster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(6):659-67. doi: 10.1002/mds.10417
91. Borek LL, Amick MM, Friedman JH. Non-motor aspects of Parkinson's disease. *CNS Spectrums*. 2006;11(7):541-54. doi: 10.1017/s1092852900013560
92. Tracik F, Ebersbach G. Sudden daytime sleep onset in Parkinson's disease: Polysomnographic recordings. *Mov Disord*. 2001;16(3):500-6. doi: 10.1002/mds.1083
93. Ulivelli M, Rossi S, Lombardi C, et al. Polysomnographic characterization of pergolide-induced sleep attacks in idiopathic PD. *Neurology*. 2002;58(3):462-5. doi: 10.1212/wnl.58.3.462
94. Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, et al. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):110-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.03.010
95. Meindorfner C, Körner Y, Möller JC, et al. Driving in Parkinson's disease: Mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord*. 2005;20(7):832-42. doi: 10.1002/mds.20412
96. Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, et al. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in Advanced PD. *Neurology*. 2003;61(4):540-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000078194.53210.48
97. Poewe W, Hogl B. Sleep and Parkinson's disease. Editorial review. *Curr Opin Neurol*. 2000 Aug;13(4):423-6. doi: 10.1097/00019052-200008000-00009
98. Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, et al. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):35-41. doi: 10.1002/mds.21727
99. Wood LD. Clinical Review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2010;27(4):295-310. doi: 10.2165/11318330-000000000-00000
100. Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: A subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med*. 2006;7(5):448-53. doi: 10.1016/j.sleep.2005.12.002
101. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: Motor Vehicle Mishaps in persons taking pramipexole and Ropinirole. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1908-10. doi: 10.1212/wnl.52.9.1908
102. Eggert K, Ehlwein C, Kassubek J, et al. Influence of the nonergot dopamine agonist Piribedil on vigilance in patients with Parkinson's disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD). *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(4):116-22. doi: 10.1097/wnf.0000000000000041
103. Millan MJ, Maiorini L, Cussac D, et al. Differential actions of Antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. i. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exper Ther*. 2002;303(2):791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
104. Katunina EA, Blokhin V, Nodel MR, et al. Searching for biomarkers in the blood of patients at risk of developing Parkinson's disease at the Prodromal Stage. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1842. doi: 10.3390/ijms24031842

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.03.2023/10.05.2023/12.05.2023

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

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

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. 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.

Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>

Заялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Похабов Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>

Иванова М.З. <https://orcid.org/0000-0002-1393-0413>

Семенова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3880-9345>

# Эффективность и безопасность дневного анксиолитика, содержащего технологически обработанные антитела к белку S100.

## Обзор клинических исследований

Perez M.<sup>1</sup>, Заваденко Н.Н.<sup>2</sup>, Скипетрова Л.А.<sup>3</sup>, Смирнов И.И.<sup>3</sup>, Нестеровский Ю.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский факультет Автономного университета штата Нуэво-Леон, Монтеррей, Мексика; <sup>2</sup>кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ», Москва  
<sup>1</sup>Av. Francisco I. Madero S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., Mexico;  
<sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>3</sup>Россия, 109240, Москва, ул. Николаямская, 20, стр. 1

В обзоре представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности препаратов Тенотен и Тенотен детский в лечении тревожных, невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств и нарушений адаптации. Технологически обработанные антитела к белку S100 в составе препаратов Тенотен и Тенотен детский изменяют конформацию белка S100, который рассматривается в качестве патологического звена в развитии тревожных состояний, а также нейродегенеративных заболеваний.

Тенотен — хорошо изученный дневной анксиолитик, сочетающий благоприятный профиль безопасности с высокой анксиолитической активностью. Эффективность препарата Тенотен при лечении тревожных расстройств сопоставима с таковой препаратов бензодиазепинового ряда. Тенотен лишен тормозящего и миорелаксирующего действия, не вызывает зависимости, привыкания, синдрома «отмены», а также лекарственного взаимодействия. Тенотен детский продемонстрировал свою эффективность в лечении тревоги у детей, в том числе с соматическими проявлениями, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и нарушениями формирования школьных навыков.

**Ключевые слова:** Тенотен; Тенотен детский; невротические и неврозоподобные состояния; тревожные расстройства; нейровоспаление; дневной анксиолитик.

**Контакты:** Николай Николаевич Заваденко; [zavadenko@mail.ru](mailto:zavadenko@mail.ru)

**Для ссылки:** Perez M, Zavadenko NN, Skipetrova LA, Smirnov II, Nesterovskiy YE. Эффективность и безопасность дневного анксиолитика, содержащего технологически обработанные антитела к белку S100. Обзор клинических исследований. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):104–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-104-113

### *Efficacy and safety of a daytime anxiolytic containing technologically processed antibodies to the S100 protein. Overview of clinical studies*

Perez M.<sup>1</sup>, Zavadenko N.N.<sup>2</sup>, Skipetrova L.A.<sup>3</sup>, Smirnov I.I.<sup>3</sup>, Nesterovskiy Yu.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Faculty Autonomous University Nuevo Leon, Monterrey, Mexico; <sup>2</sup>Academician L.O. Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>3</sup>Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow  
<sup>1</sup>Av. Francisco I. Madero S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., Mexico;  
<sup>2</sup>1, Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia; <sup>3</sup>20, Nikoloyamskaya St., Build. 1, Moscow 109240, Russia

The review presents the results of clinical studies of the efficacy and safety of Tenoten and Tenoten children's in the treatment of anxiety, neurotic, stress-related and somatoform disorders and adjustment disorders.

Technologically processed antibodies to the S100 protein in Tenoten and Tenoten children's drugs change the conformation of the S100 protein, which is considered as a pathological link in the development of anxiety states, as well as neurodegenerative diseases.

Tenoten is a well-studied daytime anxiolytic that combines a favorable safety profile with high anxiolytic activity. The efficacy of Tenoten in the treatment of anxiety disorders is comparable to that of benzodiazepine drugs. Tenoten has no inhibitory and muscle relaxant effects, does not cause drug tolerance, addiction, "withdrawal" syndrome, as well as drug interactions. Tenoten for children has been shown to be effective in the treatment of anxiety in children, including those with somatic manifestations, attention deficit hyperactivity disorder, and learning disabilities.

**Keywords:** Tenoten; Tenoten children's; neurotic and neurosis-like disorders; anxiety disorders; neuroinflammation; daytime anxiolytic.

**Contact:** Nikolay Nikolaevich Zavadenko; [zavadenko@mail.ru](mailto:zavadenko@mail.ru)

**For reference:** Perez M, Zavadenko NN, Skipetrova LA, Smirnov II, Nesterovskiy YE. Efficacy and safety of a daytime anxiolytic containing technologically processed antibodies to the S100 protein. Overview of clinical studies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):104–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-104-113



Тревожные расстройства относятся к числу наиболее распространенных эмоциональных нарушений среди всех возрастных групп [1, 2]. Вместе с тем в последнее время, в результате пандемии COVID-19 и последующих мировых финансовых и политических катаклизмов, их количество значительно выросло. Согласно исследованию аналитического центра НАФИ (многопрофильный исследовательский центр), большинство жителей России (70%) в той или иной степени испытывают тревогу и только 30% россиян удается сохранять эмоциональное равновесие и контролировать уровень тревожности в текущей социально-экономической ситуации [3]. По сообщениям газеты «Коммерсант», события весны 2022 г. и новая волна санкций вызвали кратное увеличение спроса на противотревожные препараты среди россиян. Так, за первую неделю марта общие продажи анксиолитиков в аптеках превысили 525 млн руб. – это в четыре раза больше, чем годом ранее. Спрос на противотревожные препараты вырос больше, чем на лекарства в целом [4].

По данным, опубликованным в журнале Lancet, только за первый год пандемии во всем мире количество депрессий и тревожных расстройств увеличилось на 26% [5]. Сильнее всего пострадали жители стран Центральной Азии и Южной Америки. Там количество случаев депрессии и повышенной тревоги увеличилось на 30–35% [5].

Для лечения тревожных расстройств используются анксиолитики, антидепрессанты, некоторые нейролептики, а также немедикаментозные методы [1, 6–8].

Среди множества лекарственных средств обращают на себя внимание отечественные препараты на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител (ТО АТ) к белку S100 (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) – Тенотен, более 15 лет применяемый в терапевтической практике у пациентов старше 18 лет, и Тенотен детский для детей от 3 лет.

Стоит отметить, что многолетний опыт применения препаратов на основе ТО АТ к S100 накоплен не только в России, но и в странах СНГ, Юго-Восточной Азии, Мексике.

**Цель** данного исследования – обзор клинических исследований препаратов Тенотен и Тенотен детский для лечения тревожных состояний у взрослых и в педиатрической практике.

### Материал и методы

**Стратегия поиска и отбора данных.** Проведен поиск информации о клинических исследованиях (КИ) в открытых источниках (сеть Интернет, медицинская библиотека) с использованием ключевых слов «Тенотен» и «Тенотен детский». Стратегия поиска информации включала обращение к официальным сайтам – отечественным и зарубежным реестрам КИ и базам данных, электронным библиотекам, среди которых: Государственный реестр лекарственных средств (grls.ru); Национальная медицинская библиотека США ClinicalTrials.gov (clintrials.gov); Международная платформа для регистрации клинических испытаний (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP), ВОЗ (www.who.int/ictrp/search/en), научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, PubMed, Кокрейновская библиотека,

Российская научная электронная библиотека КиберЛенинка (cyberleninka.ru).

Для повышения репрезентативности данных, касающихся эффективности и безопасности (получение информации в рамках фармаконадзора), у компании-производителя были запрошены отчеты о результатах КИ.

**Критерии отбора КИ для включения в обзор:** 1) дизайн исследования – КИ с группой контроля, проспективное рандомизированное клиническое исследование (РКИ), когортное исследование; 2) участники РКИ – пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет с диагнозом: расстройства тревожно-депрессивного спектра (тревожно-депрессивные расстройства – ТДР), невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (для Тенотена); пациенты в возрасте от 3 лет мужского и женского пола с диагнозом: тревожные расстройства (ТР), последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства развития учебных навыков (для Тенотена детского).

Из обзора исключали РКИ, не соответствующие критериям включения, дублирующие публикации результатов РКИ и исследования с недостаточными для анализа данными.

Для оценки методологического качества РКИ проведен анализ риска предвзятости/смещения.

В соответствии с рекомендациями Кокрейновского сотрудничества рассматривали следующие критерии: метод рандомизации, наличие ослепления в исследовании и его тип, соответствие результатов конечным точкам / критериям эффективности и полнота представленности результатов с последующей оценкой риска смещения в исследовании в целом как низкого, среднего, высокого и неопределенно-го [9, 10].

Безопасность терапии оценивали с учетом количества и характера нежелательных явлений (НЯ), их связи с приемом препарата, отклонений лабораторных и жизненно важных показателей на фоне приема препаратов. При подготовке обзора использованы модифицированные/адаптированные элементы из PRISMA 2020: проверочный лист (checklist) и блок-схема (flow diagram) для новых систематических обзоров, включающих поиск в базах данных, реестрах и других источниках [11].

**Статистическая методология.** Сравнение непрерывных показателей (длительности симптомов) в отдельных исследованиях проводилось с помощью критерия Стьюдента. Для оценки различий в частотных показателях отдельных исследований использовали точный критерий Фишера.

### Результаты

**Отбор исследований.** В открытых источниках по ключевым словам найдена 721 публикация, дополнительно три отчета о КИ были предоставлены компанией-спонсором. В обзор включены данные семи РКИ и одного когортного исследования (см. рисунок).

**Оценка риска предвзятости/смещения в исследованиях.** Данные, касающиеся оценки риска предвзятости/смещения в исследованиях, представлены в табл. 1.

Результаты опубликованных исследований, включенных в обзор, приведены в табл. 2.

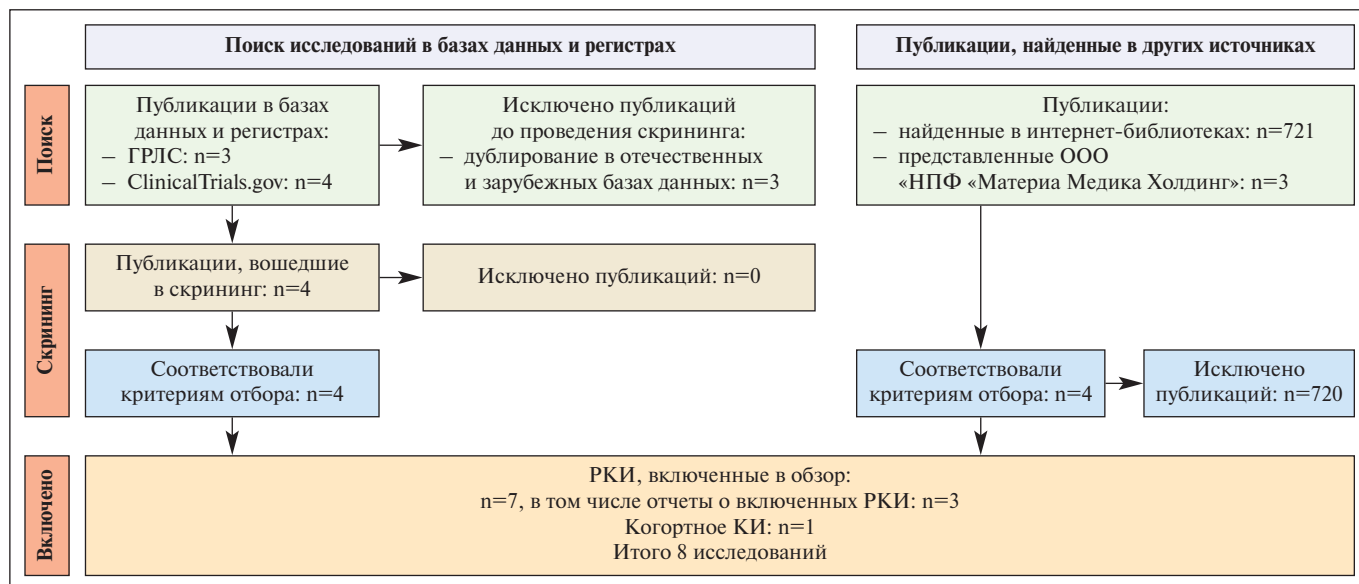


Схема отбора КИ для обзора (адаптировано из PRISMA statement [11])  
 Scheme for selecting clinical trials for review (adapted from PRISMA statement [11])

Часть результатов клинических исследований препаратов Тенотен и Тенотен детский была представлена на сайте ClinicalTrials.gov и в отчетах компании – держателя регистрационного удостоверения; ранее они не публиковались. Результаты этих исследований, включенные в обзор, приведены в табл. 3.

**Обсуждение**

Этиология тревожных расстройств остается предметом дискуссий.

Основная теория рассматривает появление тревоги как нарушения работы ГАМК-ергической системы, участвующей в обеспечении процессов торможения в ЦНС.

Снижение ее активности приводит к появлению фобий, тревожных ожиданий, беспокойства и панических атак. Повышенная конституциональная тревожность и депрессивные реакции также обусловлены в первую очередь недостаточной активностью ГАМК-ергической системы [17].

В то же время появляется все больше данных, свидетельствующих о возможной роли нарушений иммунорегуляторных механизмов в развитии тревожных состояний и депрессии [18, 19]. Многие иммунные клетки, включая макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы, участвуют в развитии нейровоспаления, продуцируя медиаторы воспаления [20]. Существующая теория нейровоспаления объяс-

Таблица 1. Результаты оценки риска предвзятости/смещения  
 Table 1. Bias/Bias Risk Assessment Results

Исследование	Метод рандомизации	Маскировка распределения (+/-)	Ослепление (+/-) / тип (если применимо)	Полнота представления результатов в соответствии с критериями эффективности в РКИ (+/-)
РКИ 1 (Заваденко Н.Н. и соавт., 2015) [12]	Блоковая, ИГС	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 2 (Кешишян Е.С. и соавт., 2019) [13]	Нет данных	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 3 (Заваденко Н.Н. и соавт., 2020) [14]	Простая	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 4 (Заваденко Н.Н. и соавт., 2010) [15]	Простая	Нет данных	+/двойное	+
Открытое сравнительное РКИ 5 (2004), не опубликовано	Нет данных	–	–	+
РКИ 6 (2007), не опубликовано	Блоковая, ИГС	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 7 (2021), не опубликовано	Нет данных	Нет данных	+/двойное	+
Когортное исследование 8 (Верткин А.А. и соавт., 2021) [16]	Не применимо	–	–	–

Примечание. ИГС – интерактивная голосовая система.

Таблица 2. *Дизайн и результаты включенных в обзор исследований*  
 Table 2. *Design and results of included studies*

Исследование	Дизайн	Результаты
Наблюдательная программа оценки применения препарата Тенотен у пациентов с АГ и ТДР ТЕАТР [16]	Участие приняли 6933 пациента с АГ и ТДР от 18 до 70 лет, период наблюдения – 12 нед. Проводилась оценка жизненно важных показателей (ЧСС, САД и ДАД), выраженности тревожного, депрессивного или смешанного расстройства по HADS и клинического впечатления врача о состоянии пациента по шкале CGI-S, рассчитывался ИКЧ	После 12 нед приема Тенотена симптомы ТДР отсутствовали у 82% пациентов. Средний суммарный балл HADS-A и HADS-D уменьшился на 63,5 и 56,5% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Среднее снижение САД, ДАД и ЧСС составило соответственно 11,2; 10 и 8% ( $p < 0,0001$ ). Средний балл CGI-S уменьшился на $1,66 \pm 1,23$ ( $p < 0,0001$ ). Согласно результатам дисперсионного анализа, на изменение САД и ДАД значимо повлияли как степень АГ (для САД и ДАД $p < 0,0001$ ), так и характер эмоционального расстройства (для САД $p = 0,03$ ; для ДАД $p = 0,005$ ) и их взаимодействие (для САД $p = 0,04$ ; для ДАД $p = 0,0002$ ). На изменение ЧСС оказали влияние только степень АГ ( $p < 0,001$ ) и взаимодействие факторов ( $p = 0,03$ ). ИКЧ, равный 0, имели 48,75% всех проанализированных пациентов. ИКЧ 7–15 был характерен менее чем для 1% участников исследования. В результате Всероссийской наблюдательной программы ТЕАТР была показана эффективность и безопасность применения препарата Тенотен у пациентов с эмоциональными расстройствами и АГ 1–3-й степени в реальной клинической практике
Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Тенотена детского у детей и подростков с ТР [12]	Наблюдение в течение 12 нед 98 детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет с подтвержденным диагнозом ТР (F93 по МКБ-10). Выраженность ТР определяли с помощью шкал оценки у детей и подростков Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко и SCAS	Применение препарата Тенотен детским способствовало переходу ТР с высокой степени тяжести на более низкую. Уже через 4 нед лечения удельный вес детей с высоким уровнем тревожности в основной группе (Тенотен) снизился с 59 до 33% (против 65 и 46% в группе ПЛ). К окончанию 12-недельного курса терапии Тенотеном детским доля детей с высокой выраженностью ТР составила 20% (против 35% в группе ПЛ), а удельный вес пациентов со средним уровнем тревожности возрос до 78% (против 65% в группе ПЛ). Это свидетельствует об анксиолитической активности препарата. По данным самооценок детей 8–15 лет по подшкалам SCAS, отчетливый анксиолитический эффект Тенотена детского отмечался по подшкале «Панические атаки и агорафобия»: выраженность симптомов снизилась в течение 12 нед с $5,4 \pm 4,2$ до $3,5 \pm 3,7$ балла. По подшкале «Сепарационная тревога» исходные $6,9 \pm 3,8$ балла уменьшились до $4,6 \pm 3,6$ балла, уровень социальной фобии снизился с $8,5 \pm 4,0$ до $5,7 \pm 3,4$ балла ( $p = 0,014$ ). У детей младшей возрастной группы средние значения ИТ (индекса тревожности) за 12 нед лечения Тенотеном детским снизались на 11,9 балла (в группе ПЛ – 8,3 балла; $p = 0,04$ )
Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности препарата Тенотен детский в жидкой лекарственной форме [13]	Были включены 184 ребенка (в возрасте от 29 сут до 9 мес) с последствиями перинатального поражения ЦНС. Длительность исследования – 12 нед. Оценка показателей психомоторного развития проводилась по шкале Журбы—Мастюковой	В результате терапии через 12 нед у 77,5% пациентов, принимавших Тенотен детский, было отмечено улучшение показателей психомоторного развития по Шкале оценки психомоторного развития Журбы—Мастюковой на 4 балла и более (в группе ПЛ – у 60,5%; отличие от ПЛ значимо: точный критерий Фишера; $p = 0,02$ ). Доля пациентов с нормальным (соответствующим возрасту) психомоторным развитием в основной группе составила 43,8% через 4 нед и 87,5% через 12 нед приема Тенотена (33,7 и 79,1% в группе сравнения соответственно, $p = 0,01$ ). Установлено, что препарат Тенотен детский в жидкой форме безопасен при лечении пациентов 1-го года жизни
Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности Тенотена детского в терапии специфических расстройств развития учебных навыков [14]	В течение 12 нед были обследованы 240 детей 7–9 лет с расстройствами чтения, спеллингования, арифметических навыков, а также смешанными расстройствами учебных навыков. В ходе визитов врачом-исследователем проводилось исследование учебных навыков по методу Т.А. Фотековой, Т.В. Ахутиной и тесту Векслера	В результате лечения суммарный балл сформированности учебных навыков увеличился на $18,55 \pm 15,87$ балла (с $61,39 \pm 12,04$ до $79,94 \pm 18,22$ ) в группе Тенотена детского (по сравнению с $60,46 \pm 11,04$ и $74,56 \pm 18,75$ в группе ПЛ соответственно, непараметрический критерий Вилкоксона, $p = 0,0113$ ). В ходе терапии не зарегистрировано случаев взаимодействия Тенотена детского с лекарственными средствами, применявшимися в качестве сопутствующей терапии
Лечение СДВГ Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования [15]	В исследование длительностью 12 нед было включено 50 пациентов 6–12 лет с СДВГ. Для оценки состояния пациентов использовались следующие методы: шкала оценки симптомов СДВГ (ADHDRS-IV) для заполнения исследователем со слов родителей, шкала оценки тяжести СДВГ (CGI-ADHD Severity) для заполнения исследователем, шкала оценки симптомов СДВГ Коннерса для заполнения родителями	Положительная динамика в состоянии пациентов, получавших терапию Тенотеном детским, достигалась через 1 мес и продолжала усиливаться на протяжении двух последующих месяцев лечения. К концу 12-й недели суммарная оценка выраженности симптомов СДВГ в группе Тенотена детского снизилась на 11,2 балла, а в группе ПЛ – на 7,2 балла, или на 36,4 и 21,4% соответственно (значимость различий по сравнению с исходным показателем $p < 0,05$ ). В группе детей, получавших Тенотен детский, наиболее выраженным было снижение гиперактивности на 41,9% за 3 мес терапии, в группе ПЛ данный показатель уменьшился на 25,5% ( $p < 0,001$ ) [45]. В течение всего периода наблюдения отмечалась хорошая переносимость препарата, сопоставимая с таковой ПЛ

**Примечание.** АГ – артериальная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) – Шкала общего клинического впечатления; ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсона; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; SCAS (Spence Children's Anxiety Scale) – Шкала Спенса для оценки тревожности у детей; ПЛ – плацебо.

Таблица 3. *Дизайн и результаты неопубликованных исследований, включенных в обзор*  
 Table 3. *Design and results of unpublished studies included in the review*

Исследование	Дизайн	Результаты
Двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ по изучению анксиолитической активности Тенотена на базе Научно-го центра неврологии Российской Академии медицинских наук (2007)	62 пациента с ТР на фоне болезни Паркинсона и хронических цереброваскулярных заболеваний. В течение 4 нед лечения оценивалась анксиолитическая активность Тенотена в дозе 8 таблеток в сутки. Первичными критериями эффективности были доля пациентов, ответивших на терапию (снижение суммарного балла по шкале HAM-A более чем на 50% от исходного), и среднее уменьшение выраженности тревоги по шкале HAM-A с оценкой терапии через 1, 2, 4 нед после начала терапии и через 4 нед после отмены препарата	К окончанию 4-недельного курса терапии у пациентов с неврологическими расстройствами отмечалась выраженная положительная динамика, проявлявшаяся в уменьшении тревожного синдрома. В целом по группе выраженность тревоги, оцененная по шкале HAM-A, уменьшилась на 45,63±2,61%, в группе ПЛ – на 13,09±3,38%. Различия в группах были статистически значимыми (p<0,05). Анксиолитический эффект препарата был стойким, что выражалось в сохранении эффекта лечения спустя 4 нед после отмены терапии. Доля пациентов, ответивших на терапию препаратом (снижение суммарного балла по шкале HAM-A более чем на 50% от исходного), составила по окончании курса терапии в целом по группе Тенотена 41,3%, по группе ПЛ – 6,7% (p<0,05); к концу наблюдения за пациентами – в группе Тенотена – 44,6%, в группе ПЛ – 0% (p<0,05). Снижение уровня тревоги также подтверждалось данными подшкалы тревоги HADS как к концу лечения, так и спустя 4 нед после отмены терапии, по сравнению с ПЛ. В течение всего периода последующего наблюдения за пациентами отмечалась хорошая переносимость препарата, сопоставимая с таковой ПЛ
Двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ по изучению безопасности и эффективности препарата Тенотен в лечении тревоги у взрослых. На базе 23 медицинских центров РФ и Казахстана (2021)	390 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с уровнем тревожности >11 баллов по HADS-A и >18 баллов по шкале HAM-A на фоне заболеваний: соматоформные расстройства (F45), в том числе СДВНС (F45.3), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), а также другие невротические расстройства (F48.8, F48.9). Участников рандомизировали в 4 группы. Пациенты в группах 1 и 3 получали Тенотен по схеме 2 таблетки 2 раза в день или 2 таблетки 4 раза в день соответственно. Пациенты в группах 2 и 4 получали ПЛ по схеме Тенотена. Первичной конечной точкой являлась динамика среднего суммарного балла по шкале HAM-A по сравнению с исходным показателем в группах 1 и 3 через 12 нед лечения	Через 12 нед терапии наблюдалось уменьшение среднего суммарного балла по шкале HAM-A до 7,26±4,63 [7,12±4,65]* в группе 1 и до 6,40±4,02 [6,08±3,78] в группе 3 против 8,48±5,13 [8,31±4,51] в группе ПЛ (ANCOVA, значимость различий для группы 1 и ПЛ – p=0,0055 [0,0155], для группы 3 и ПЛ – p<0,0001 [0,0001]). Средние значения изменений в баллах составили 11,25 [11,23] в группе 1, 11,91 [12,36] в группе 3 и 9,71 [9,94] в группе ПЛ. Анализ эквивалентности терапии не выявил различий между группами Тенотена с разными схемами приема препарата (ANCOVA, p=0,008 [0,008]). Через 4 нед лечения Тенотеном отсутствие тревоги (<14 баллов по шкале HAM-A) наблюдалось у 46% пациентов группы 1 и 48,5% пациентов группы 3. Через 12 нед доля пациентов с выздоровлением увеличилась до 88,1% в группе 1 и до 96,2% в группе 3. Эффективность препарата Тенотен в дозе 8 таблеток в сутки превосходила ПЛ (критерий Фишера, значимость различий для группы 3 и ПЛ – p=0,007). <i>Динамика среднего суммарного балла HAM-A через 4 нед лечения.</i> Средний суммарный балл по шкале HAM-A снизился до 13,31±4,7 [13,33±4,8] в группе 3 по сравнению с исходными значениями (против 13,85±5,34 [13,99±4,91] в группе ПЛ; ANCOVA t-критерий, p=0,044 [0,047]). Изменение среднего значения HAM-A составило 4,37 [4,35] балла в группе 1 и 3,29 [3,64] балла в группе ПЛ. Анализ не выявил различий между группами 1 и ПЛ (ANCOVA t-критерий, p=0,08 [0,14]). <i>Динамика среднего суммарного балла HAM-A через 8 нед лечения.</i> Прием Тенотена оказывал положительное влияние на динамику тяжести тревоги в группе 3. У этих пациентов уменьшение среднего балла по шкале HAM-A до 9,88±4,93 [9,82±4,97] балла было статистически значимым (против 10,81±5,16 [9,82±4,97] в группе ПЛ; ANCOVA t-критерий, значимость различий для группы 3 и ПЛ – p=0,027 [0,033]). <i>Доля пациентов, ответивших на лечение (снижение балла по шкале HAM-A на 50% и более).</i> Через 4, 8 и 12 нед лечения в группе 1 доля пациентов, ответивших на лечение, составляла 12,7; 34,9 и 69,8% соответственно. В группе 3 доля ответивших составляла 13,8% на 4-й неделе, 42,3% – на 8-й неделе и 73,8% – на 12-й неделе терапии. Значимые различия между группами Тенотена и ПЛ наблюдались только через 12 нед (критерий Фишера, значимость различий для группы 1 и ПЛ – p=0,01, для группы 3 и ПЛ – p=0,001). Дополнительно были проанализированы 70 пациентов с СДВНС, разделенные на две подгруппы. Основная группа (n=35) принимала Тенотен по 8 таблеток в день, группа сравнения (n=35) – ПЛ по той же схеме. По демографическим и клиническим показателям группы были сопоставимы. Снижение среднего суммарного балла по шкале HAM-A в группе Тенотена через 12 нед лечения достигло 11,4 балла, а в группе ПЛ – 8,9 балла. Разница изменений суммарного балла между группами составила 2,4 балла, что было статистически и клинически значимо (p=0,026)
Многоцентровое открытое сравнительное (с диазепамом) РКИ, 4 научных центра Москвы и Санкт-Петербурга (2004)	272 пациента от 18 до 65 лет, с проявлениями тревожного и фобического расстройств, а также неврастений, нарушением адаптации, генерализованным тревожным расстройством, смешанным тревожным и депрессивным расстройством. В течение 28 дней 1-я группа получала Тенотен 6 таблеток в сутки, 2-я группа – диазепам 15 мг в сутки. Эффективность противотревожного действия оценивали по изменению общего балла по шкале HAM-A, шкале STAI и доле пациентов, ответивших на лечение (критерий положительного ответа на лечение – снижение общего балла HAM-A на 50% и более) или достигших ремиссии (критерий ремиссии – снижение общего балла HAM-A до 7 и меньше)	В группе Тенотена исходный суммарный балл по шкале HAM-A составил 27,1±0,5, в группе диазепама – 29,0±0,4 (p=0,2). Через 4 нед уровень тревоги значительно снизился в обеих группах: в группе Тенотена до 11,6±0,4, в группе сравнения – до 9,9±0,4 (p=0,1). Доля пациентов с положительным ответом на лечение (снижение суммарного балла HAM-A ≥50%) в группе Тенотена составила 72,6%, в группе сравнения – 65,8%. Ремиссия (снижение по HAM-A ≤7%) в группе Тенотена была зафиксирована у 12,8% пациентов, в группе сравнения – у 22,1%. В каждой из групп во все фиксированные дни обследования (7, 14, 28-й день) значения суммарной балльной оценки существенно отличались как от исходных показателей (p<0,001), так и от данных предыдущего обследования (p<0,001), что указывало на отчетливую противотревожную активность препаратов. Положительная динамика по STAI не различалась в двух группах. По завершении исследования пациенты обеих групп отмечали увеличение активности, улучшение настроения и нормализацию самочувствия (оценка по шкале САН – Самочувствие-Активность-Настроение). Профиль безопасности Тенотена был значительно благоприятнее диазепама: доля пациентов с НЯ в группе Тенотена составила 5,6% против 39,2% в группе сравнения. Было показано, что по выраженности анксиолитического эффекта Тенотен не уступает диазепаму при значительно меньшей частоте НЯ (p<0,01).

*Примечание.* HAM-A – Шкала тревоги Гамильтона; СДВНС – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – Шкала тревоги Спилберга. \*Приведены данные ПТТ-анализа, в квадратных скобках приведены результаты РР-анализа эффективности.

няет развитие психических расстройств увеличением числа провоспалительных цитокинов, избыточное количество которых может непосредственно влиять на определенные области мозга, участвующие в регуляции эмоциональной реакции (миндалевидное тело, гиппокамп, гипоталамус и кора головного мозга) [21]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 6 (ИЛ6), могут приводить к повреждению нейронов, что ведет к прогрессированию депрессии и ТР [22].

В контексте патологического звена для развития нейровоспаления, ведущего к появлению тревожных состояний и депрессии, и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, рассматривается белок S100 [23]. По данным исследований, повышенный уровень белка S100 способен усиливать экспрессию NO-синтазы и провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) в микроглии и макрофагах [24], что приводит к патологическим изменениям нейронов, их гибели и высвобождению гиперфосфорилированного тау-протеина, т. е. запускает процесс нейровоспаления [25]. Белок S100B также увеличивает экспрессию предшественника  $\beta$ -амилоидного пептида (APP), а тот, свою очередь, индуцирует выработку S100B, замыкая таким образом порочный круг нейротоксических эффектов S100B [26, 27].

Анксиолитики широко применяются во врачебной практике, но, несмотря на их разнообразие, далеко не все препараты обладают выраженным анксиолитическим эффектом в сочетании с высокой безопасностью, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [28]. Среди анксиолитиков лидирующее положение занимают производные бензодиазепаина, усиливающие ГАМК-ергическую передачу в ЦНС. Вместе с тем терапия бензодиазепинами подходит далеко не всем из-за обилия побочных эффектов (сонливость, снижение концентрации внимания, нарушение координации) и формирования лекарственной зависимости [17]. Высокая частота возникновения НЯ также ограничивает прием антидепрессантов, особенно при соматоформной дисфункции, при которой к тому же их эффективность достаточно низкая [29].

В большей мере требованиям безопасности для фармакологической терапии тревоги отвечают дневные анксиолитики – группа препаратов, у которых седативное и снотворное действие сведено к минимуму и отсутствует угнетение когнитивных функций, благодаря чему такие препараты можно назначать амбулаторно в дневное время и принимать в течение рабочего дня [30, 31].

Одним из перспективных подходов для разработки дневных анксиолитиков является воздействие на мозгопецифический белок S100 (S100B), который модулирует функциональное состояние ГАМК-ергической и ряда других связанных с ней нейротрансмиттерных систем ЦНС. Этот белок является одним из регуляторов интегративной деятельности мозга и активно участвует в синаптических процессах [32]. Также влияние на белок S100B позволяет регулировать течение нейровоспалительных процессов в ЦНС.

Белок S100B взаимодействует с ГАМК-бензодиазепиновым хлор-ионофорным рецепторным комплексом, пре-

имущественно с хлорным каналом, стимулируя вход хлора в клетку [33, 34]. Современным способом использования белка S100B в качестве мишени для производства анксиолитических препаратов является применение антител к нему. Было обнаружено, что при определенной технологической обработке (приготовление высоких разведений по запатентованной технологии) антитела к белку S100B проявляют противотревожный эффект без сопутствующих НЯ со стороны психики [33, 34].

Нейропротекторный эффект ТО АТ к белку S100B может быть связан с подавлением нейровоспалительного процесса, ингибированием процессов перекисного окисления липидов, снижением образования активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на нейроны [35, 36]. ТО АТ к белку S100B, модифицируя функциональную активность белка S100, оказывают нейропротекторное действие в условиях интоксикации, гипоксии и при состояниях после острого нарушения мозгового кровообращения [36].

Внедрению Тенотена в клиническую практику предшествовало всестороннее изучение ТО АТ к белку S100B в доклинических исследованиях, где было показано их стресс-протекторное, анксиолитическое, антидепрессивное, антиамнестическое и нейропротекторное действие [37]. Безопасность Тенотена, отсутствие привыкания и взаимодействия с другими лекарственными средствами, продемонстрированные в программе ТЕАТР [16] и предыдущих клинических и экспериментальных исследованиях, позволяют использовать препарат при эмоциональных нарушениях у пациентов с соматической патологией с минимальной вероятностью развития НЯ. Оптимальное соотношение безопасности и эффективности позволяет предложить использование Тенотена в качестве препарата выбора для лечения ТДР у пациентов с АГ.

Тенотен детский широко применяется для уменьшения тревожности у детей, в том числе с соматическими проявлениями и при нарушениях формирования школьных навыков [14, 38].

Безопасность препаратов подтверждается отсутствием НЯ, отсутствием влияния на течение основного заболевания, способностью не вызывать привыкание и сонливость, а также стабильностью лабораторных показателей на фоне лечения.

Механизм противотревожного действия Тенотена и Тенотена детского объясняется его влиянием на ГАМК-ергическую систему [36]. В то же время ТО АТ к белку S100 оказывают эффект при ситуационной тревоге, при соматовегетативном синдроме, а также в случаях сочетаний ТР с хроническими сопутствующими заболеваниями [16, 39].

Вероятно, в этих ситуациях Тенотен оказывает свой эффект посредством модификации белка S100, контролируя процессы нейровоспаления и уменьшая повреждение нервной ткани.

В последние 10 лет признано, что воспаление может представлять собой общий механизм патогенеза не только соматических заболеваний, но и нервно-психических расстройств. В ЦНС это может проявляться эксайтотоксичностью и нарушением функции глии. Показано, что гиперпродукция провоспалительного белка S100B (микромольяр-

ные уровни) может обладать нейротоксическим действием и возникать при поражениях головного мозга в результате инсульта и ишемии [40], сопутствовать таким тяжелым заболеваниям ЦНС, как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, болезнь Альцгеймера, синдром Дауна [41–44].

Уровни S100B в сыворотке крови сильно коррелируют с концентрациями в ликворе, куда он в основном поступает из астроцитов и олигодендроцитов [45]. S100B участвует в регуляции поступления глутамата и кальция, пластичности нейронов, энергетического метаболизма и в различных процессах нейроонтогенеза, особенно в тех, которые связаны с нейротрофической ролью серотонина – нейромедиатора, который взаимодействует с дофамином для регулирования импульсивности и чувствительности к эмоциям [46].

Что касается СДВГ, накапливаются данные, которые подтверждают роль в его патогенезе нейровоспаления, повреждения глии с нарушениями ее функций и последующих изменений дофаминергической нейротрансмиссии; при этом немногочисленные исследования белка S100B при СДВГ как маркера глиальной дисфункции показали противоречивые результаты, хотя и опубликованы данные о повышении его периферических уровней [47].

Эффективность Тенотена детского в условиях ранних повреждений мозга и нарушений нейроонтогенеза, вероятно, обусловлена влиянием на нейропластичность, приводящим к восстановлению нарушенных функций ЦНС у детей [48].

Тенотен детский применялся у детей с тревогой, у которых тревожное расстройство протекало с развитием соматической «маски тревоги», т. е. при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, когда невротические расстройства становятся причиной функциональных расстройств со стороны дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма [38, 49]. Применение Тенотена детского показано в тех случаях, когда соматические симптомы обусловлены тревожным состоянием ребенка [38, 49].

Высокая эффективность Тенотена детского наряду с его безопасностью и хорошей переносимостью позволяют применять его в комплексе с другими препаратами при СДВНС с тревожными и фобическими проявлениями [48].

В части исследований оценивали скорость наступления эффекта препарата Тенотен. Согласно полученным ре-

зультатам, время наступления максимального анксиолитического эффекта препарата колебалось от 2 до 12 нед. В то же время есть данные о наступлении эффекта в течение 20–30 мин после приема при использовании в качестве анксиолитического препарата для купирования ситуативной тревоги в ходе стоматологического приема как у детей, так и у взрослых [39].

### Заключение

Тенотен зарекомендовал себя как «дневной анксиолитик», не вызывающий сонливости и заторможенности, с минимальной вероятностью развития НЯ [37, 50]. Препарат Тенотен обладает широким спектром психотропной и нейротропной фармакологической активности, в том числе анксиолитической, антидепрессивной и нейропротекторной, позволяет сохранять работоспособность и концентрацию внимания в течение дня [36]. Он хорошо сочетается с препаратами других групп и активно применяется у социально активных групп населения в качестве дневного анксиолитика [51]. Его эффективность при лечении тревожных расстройств была сопоставима с эффективностью препаратов бензодиазепинового ряда.

Полученные данные расширяют представление о механизме действия ТО АТ к белку S100 и возможностях их применения.

Лечебная эффективность и безопасность препаратов Тенотен и Тенотен детский была подтверждена в ходе клинических исследований, в которых приняли участие 8935 пациентов.

Согласно данным фармаконадзора компании – держателя регистрационного удостоверения за 2020–2022 г., более 1,3 млн пациентов принимали Тенотен и более 1 млн – Тенотен детский. На данный момент Тенотен и Тенотен детский зарегистрированы в 16 странах мира; отказов в регистрации препарата, приостановления действия регистрационных удостоверений по причинам, связанным с безопасностью, случаев отзыва препарата с рынка не было. За указанный отчетный период было зафиксировано 17 сообщений о 24 НЯ и других проблемах безопасности (случайная или намеренная передозировка), все они не являлись серьезными и не нанесли вреда здоровью. Полученные за отчетный период данные, по мнению компании, не формируют сигналов безопасности, не требуют пересмотра соотношения польза–риск препаратов Тенотен и Тенотен детский.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Акарачкова ЕС, Климов ЛВ, Котова ОВ. 21 век: от пандемии COVID-19 к новым психосоциальным стрессам: Клиническое руководство. Москва: Издательство «Перо»; 2022. [Akarachkova ES, Klimov LV, Kotova OV. 21 vek: ot pandemii COVID-19 k novym psikhosotsial'nym stressam: Klinicheskoye rukovodstvo [21<sup>st</sup> century: from COVID-19 pandemic to new psychosocial stress: Clinical guidelines]. Moscow: "Pero"; 2022 (In Russ.).]
- Федин АИ. Тревожные и депрессивные расстройства в общей врачебной практике. *Пульмонология*. 2022;32(2):35–41. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2S-35-41 [Fedin AI. Anxiety and depressive disorders in general practice. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):35–41. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2S-35-41 (In Russ.).]
- Доступно по ссылке: <https://www.forbes.ru/forbeslife/459195-70-rossian-ispytyvaut-trevogu-iz-za-slozivsejsa-social-no-ekonomiceskoj-situacii>
- Доступно по ссылке: <https://www.kommersant.ru/doc/5260512>
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700–12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8.

6. Рубрикатор клинических рекомендаций. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/455\\_2#doc\\_b](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/455_2#doc_b) 2020;120(7):121-7.
7. Сиволоп ЮП. Систематика и лечение тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):121-7. doi: 10.17116/jnevro2020120071121 [Sivolop YuP. Systematics and treatment of anxiety disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):121-7. doi: 10.17116/jnevro2020120071121 (In Russ.)].
8. Левин ОС. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский совет*. 2017;(10):36-40. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-36-40 [Levin OS. Anxiety disorders in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(10):36-40. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-36-40 (In Russ.)].
9. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
10. Реброва ОЮ, Федяева ВК, Хачатрян ГР. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;1(19):9-17. [Rebrova OYu, Fedayayeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of a questionnaire to assess the risk of bias in randomized controlled trials. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2015;1(19):9-17 (In Russ.)].
11. Положение PRISMA 2020. Доступно по ссылке: <http://www.prisma-statement.org/> (дата обращения 30.06.2021). [PRISMA Statement 2020. Available from: <http://www.prisma-statement.org/> (accessed 30.06.2021)].
12. Заваденко НН, Симашкова НВ, Вакула ИН и др. Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):33-9. doi: 10.17116/jnevro201511511133-39 [Zavadenko NN, Simashkova NV, Vakula IN, et al. Current possibilities in pharmacotherapy of anxiety disorders in children and adolescents. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(11):33-9. doi: 10.17116/jnevro201511511133-39 (In Russ.)].
13. Кешишян ЕС, Быкова ОВ, Борисова МН и др. Терапия последствий перинатального поражения центральной нервной системы: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования жидкой лекарственной формы препарата Тенотен детский. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7-2):33-9. doi: 10.17116/jnevro201911907233 [Keshishyan ES, Bykova OV, Borisova MN, et al. Therapy of perinatal brain injury outcomes: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized study of tenoten for children (liquid dosage form). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(7-2):33-9. doi: 10.17116/jnevro201911907233 (In Russ.)].
14. Заваденко НН, Скрипченко НВ, Гайнетдинова ДД и др. Нарушения развития учебных навыков у детей: эффективность и безопасность Тенотена детского по данным многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):28-36. doi: 10.17116/jnevro202012009128 [Zavadenko NN, Skripchenko NV, Gaynetdinova DD, et al. Developmental disorders of academic skills in children: the efficacy and safety of Tenoten for children in the multicenter double-blind placebo-controlled randomized study. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):28-36. doi: 10.17116/jnevro202012009128 (In Russ.)].
15. Заваденко НН, Суворинова НЮ. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;19:42-7. [Zavadenko NN, Suvorinova NYu. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder with Tenoten for children: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010;19:42-7 (In Russ.)].
16. Верткин АЛ, Ромасенко ЛВ, Исаев МР и др. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: результаты Всероссийского открытого проспективного наблюдательного клинического исследования ТЕАТР. *Терапия*. 2021;7,1(43):47-57. doi: 10.18565/therapy.2021.1.47-57 [Vertkin AL, Romasenko LV, Isayev MR, et al. The therapy of anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension: the results of All-Russian open prospective observational clinical study TEATR. *Terapiya*. 2021;7,1(43):47-57. doi: 10.18565/therapy.2021.1.47-57 (In Russ.)].
17. Дробижев МЮ, Овчинников АА. Патогенетическая психофармакотерапия тревожных расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(4):112-6. [Drobizhev MYu, Ovchinnikov AA. Pathogenetic psychopharmacotherapy of anxiety disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2010;20(4):112-6 (In Russ.)].
18. Bauer ME, Teixeira AL. Neuroinflammation in Mood Disorders: Role of Regulatory Immune Cells. *Neuroimmunomodulation*. 2021;28(3):99-107. doi: 10.1159/000515594. Epub 2021 May 5.
19. Фатеева ВВ, Воробьева ОВ, Глазунов АВ. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):84-8. [Fateyeva VV, Vorob'yeva OV, Glazunov AV. Endothelial dysfunction is a pharmacological target for therapy of affective disorders in patients with cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):84-8 (In Russ.)].
20. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012;88:1-25. doi: 10.1016/B978-0-12-398314-5.00001-5
21. Zheng ZH, Tu JL, Li XH, et al. Neuroinflammation induces anxiety- and depressive-like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain Behav Immun*. 2021 Jan;91:505-18. doi: 10.1016/j.bbi.2020.11.007. Epub 2020 Nov 6.
22. Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Sep;95:43-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.026. Epub 2018 May 19.
23. Есин РГ, Сафина ДР, Хакимова АР, Есин ОР. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):107-12. doi: 10.17116/jnevro2021121041107 [Esin RG, Safina DR, Khakimova AR, Esin OR. Neuroinflammation and neuropathology. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):107-12. doi: 10.17116/jnevro2021121041107 (In Russ.)].
24. Esposito G, De Filippis D, Cirillo C, et al. The astroglial-derived S100beta protein stimulates the expression of nitric oxide synthase in rodent macrophages through p38 MAP kinase activation. *Life Sci*. 2006;78(23):2707-15. doi: 10.1016/j.lfs.2005.10.023
25. Li Y, Liu L, Barger SW, Griffin WS. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci*. 2003 Mar 1;23(5):1605-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-05-01605.2003
26. Barger SW, Basile AS. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function. *J Neurochem*. 2001 Feb;76(3):846-54. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00075.x

27. Liu L, Li Y, Van Eldik LJ, et al. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors. *J Neurochem*. 2005 Feb;92(3):546-53. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02909.x
28. Griebel G, Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Sep;12(9):667-87. doi: 10.1038/nrd4075
29. Kleinstäuber M, Witthöft M, Steffanowski A, et al. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 7;(11):CD010628. doi: 10.1002/14651858.CD010628.pub2
30. Соловьева ИК. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра. *РМЖ*. 2006;(5):385. [Solov'yeva IK. Anxiolytics: yesterday, today, tomorrow. *RMJ*. 2006;(5):385 (In Russ.)].
31. Жусупова АС, Тауанова РС, Калининченко ЗК, Смагул НБ. Опыт применения дневных анксиолитиков в терапевтической практике тревожных состояний у пациентов с неврологическими расстройствами. *Медицина (Алматы)*. 2019;5(203):32-9. [Zhusupova AS, Tautanova RS, Kalinichenko ZK, Smagul NB. Experience of daytime anxiolytics administration in the therapeutic practice of anxiety in patients with neurological disorders. *Meditsina (Almaty)*. 2019;5(203):32-9 (In Russ.)].
32. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002 May 1;7:d1356-68. doi: 10.2741/A846
33. Cupello A, Rapallino MV, Hyden H. Stimulation of 36Cl<sup>-</sup> influx into rabbit cerebral cortex microsacs by the endogenous antigen S-100. *Int J Neurosci*. 1990 Oct;54(3-4):253-8. doi: 10.3109/00207459008986641
34. Fermin CD, Martin DS. Expression of S100 beta in sensory and secretory cells of the vertebrate inner ear. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1995 Mar;41(2):213-25.
35. Ганина КК, Дугина ЮЛ, Жавберт КС и др. Релиз-активные антитела к белку S100 способны корректировать течение экспериментального аллергического энцефаломиелимита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):78-82. doi: 10.17116/jnevro20151156178-82 [Ganina KK, Dugina YuL, Zhavbert ES, et al. Release-active antibodies to S100 protein are able to improve the experimental allergic encephalomyelitis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(6):78-82. doi: 10.17116/jnevro20151156178-82 (In Russ.)].
36. Инструкция по применению медицинского препарата Тенотен. Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=759d6fcc-930c-40f3-9b32-d6e8cca6ad01](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=759d6fcc-930c-40f3-9b32-d6e8cca6ad01) [Instructions for use of the drug Tenoten. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=759d6fcc-930c-40f3-9b32-d6e8cca6ad01](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=759d6fcc-930c-40f3-9b32-d6e8cca6ad01) (In Russ.)].
37. Gorbunov EA, Ertuzun IA, Kachaeva EV, et al. *In vitro* screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Nov 3;11:2837-46. doi: 10.2147/NDT.S92456
38. Беляева ЛМ, Король СМ, Микучик НВ, Нестерчук ОН. Применение препарата «Тенотен» в педиатрии. *Здравоохранение*. 2011;(12):56-9. [Belyaeva LM, Korol' SM, Mikul'chik NV, Nesterchuk ON. The use of the drug "Tenoten" in pediatrics. *Zdravookhraneniye*. 2011;(12):56-9 (In Russ.)].
39. Ларенцова ЛИ, Сосуньникова ЕА. Надежная и безопасная премедикация в практике врача-стоматолога на детском амбулаторном приеме. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2010;9(1):26-9. [Larentsova LI, Sosul'nikova EA. Reliable and safe premedication in pediatric dentistry. *Stomatologiya detstva i profilaktika = Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis*. 2010;9(1):26-9 (In Russ.)].
40. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Relationship between cerebrospinal and peripheral S100B levels after focal cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett*. 2008 May 2;436(1):40-3. doi: 10.1016/j.neulet.2008.02.056. Epub 2008 Mar 4.
41. Steiner J, Bernstein HG, Biellau H, et al. S100B-immunopositive glia is elevated in paranoid as compared to residual schizophrenia: a morphometric study. *J Psychiatr Res*. 2008 Aug;42(10):868-76. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.10.001. Epub 2007 Nov 14.
42. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007 Sep;41(6):523-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.013. Epub 2006 Sep 7.
43. Arolt V, Peters M, Erfurth A, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Aug;13(4):235-9. doi: 10.1016/s0924-977x(03)00016-6
44. Netto CB, Portela LV, Ferreira CT, et al. Ontogenetic changes in serum S100B in Down syndrome patients. *Clin Biochem*. 2005 May;38(5):433-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.12.014
45. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Early increases in serum S100B are associated with cerebral hemorrhage in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2008 Aug 28;1227:248-54. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.076. Epub 2008 Jun 28.
46. Azmitia EC. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull*. 2001 Nov 15;56(5):413-24. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00614-1
47. Ouadih-Moran M, Munoz-Hoyos A, D'Marco L, et al. Is S100B Involved in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)? Comparisons with Controls and Changes Following a Triple Therapy Containing Methylphenidate, Melatonin and ω-3 PUFAs. *Nutrients*. 2023 Jan 31;15(3):712. doi: 10.3390/nu15030712
48. Заваденко НН, Суворинова НЮ, Заваденко АН, Фатеева ВВ. Расстройство нервно-психического развития у детей и возможности их фармакотерапевтической коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11-2):38-45. doi: 10.17116/jnevro2021121111238 [Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Zavadenko AN, Fateeva VV. Neurodevelopmental disorders in children and the possibilities of their pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11-2):38-45. doi: 10.17116/jnevro2021121111238 (In Russ.)].
49. Остроухова ИП, Зубов ЕВ. Эффективность препарата Тенотен детский в терапии лабильной артериальной гипертензии у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;16:12-20. [Ostroukhova IP, Zubov EV. The effectiveness of Tenoten for children in the treatment of labile arterial hypertension in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;16:12-20 (In Russ.)].
50. Дьяконова ЕН, Макурова ВВ, Воробьева НВ. Новые подходы к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и микроциркуляторных нарушений у пациентов с тревожными и вегетативными расстройствами. *Лечащий врач*. 2020;(7):7-13. doi: 10.26295/OS.2020.77.44.017 [Dyakonova EN, Makerova VV, Vorob'eva NV. New approaches to the treatment and prevention of cardiovascular diseases and microcirculatory disorders in patients with anxiety and autonomic disorders. *Lechaschi vrach*. 2020;(7):7-13. doi: 10.26295/OS.2020.77.44.017 (In Russ.)].
51. Воробьева ОВ, Русая ВВ. Тревожные расстройства в неврологической практике. *Лечащий врач*. 2017;(5):12-6. [Vorob'yeva OV, Rusaya VV. Anxiety disorders in neurological practice. *Lechaschiy vrach*. 2017;(5):12-6 (In Russ.)].



Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
02.03.2023/26.05.2023/28.05.2023

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

Статья спонсируется компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Клинические исследования, описанные в публикациях [12, 14, 15, 48], финансировались за счет гранта ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Заваденко Н.Н. участвовал в качестве исследователя в данных клинических исследованиях и получил грант от ООО «НПФ «Материя 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 clinical studies described in the publications [12, 14, 15, 48] were funded by a grant from LLC NPF Materia Medica Holding. Zavadenko N.N. participated as a researcher in these clinical trials and received a grant from NPF Materia Medica Holding LLC. 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.

Perez M. <https://orcid.org/0000-0002-7588-458X>  
Заваденко Н.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>  
Скипетрова Л.А. <https://orcid.org/0000000260194981>  
Смирнов И.И. <https://orcid.org/000000020149487X>  
Нестеровский Ю.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>

# Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями

Локшина А.Б., Гришина Д.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

*Инсульт представляет собой вторую-третью по частоте причину смертности среди населения и ведущую причину инвалидности. Ежегодно в мире регистрируется более 12 млн инсультов. Существенный вклад в инвалидизацию пациентов после инсульта вносят когнитивные нарушения (КН), которые ограничивают повседневную активность не меньше, чем двигательные расстройства. В статье приведены данные о широкой распространенности постинсультных КН (ПИКН), рассматриваются вопросы эпидемиологии, факторы риска, основные клинико-патогенетические данные расстройств, особенности их диагностики и лечения. Обсуждаются вопросы применения дипиридамола для профилактики инсульта и у пациентов с ПИКН.*

**Ключевые слова:** инсульт; постинсультные когнитивные нарушения; постинсультная деменция; дипиридамола.

**Контакты:** Анастасия Борисовна Локшина; [aloksh@mail.ru](mailto:aloksh@mail.ru)

**Для ссылки:** Локшина АБ, Гришина ДА. Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):114–120. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120

## Issues of management of patients with post-stroke cognitive impairment

Lokshina A.B., Grishina D.A.

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

*Stroke is second to third most common cause of death in the population and the leading cause of disability. More than 12 million strokes are registered annually in the world. Cognitive impairments (CI) significantly contribute to the disability of patients after a stroke, which limit daily activities no less than movement disorders. The article presents data on the prevalence of post-stroke CI (PSCI), examines the issues of epidemiology, risk factors, the main clinical and pathogenetic data of disorders, the peculiarities of their diagnosis and treatment. The issues of the dipyridamole use for the prevention of stroke and in patients with PSCI are discussed.*

**Keywords:** stroke; post-stroke cognitive impairment; post-stroke dementia; dipyridamole.

**Contact:** Anastasia Borisovna Lokshina; [aloksh@mail.ru](mailto:aloksh@mail.ru)

**For reference:** Lokshina AB, Grishina DA. Issues of management of patients with post-stroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):114–120. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120

Инсульт представляет собой вторую-третью по частоте причину смертности среди населения и ведущую причину инвалидности. Ежегодно в мире регистрируется более 12 млн инсультов [1, 2]. Риск повторного инсульта составляет 26% в течение последующих пяти лет и 39% в течение десяти лет. По данным Национального регистра, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постоянном уходе, а к труду возвращаются только 20%, что указывает на актуальность проблемы ведения больных после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) [3–5].

Постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) называют снижение одной или нескольких когнитивных функций (КФ) по сравнению с преморбидным уровнем, которое впервые было диагностировано в течение первых 3–6 мес после сосудистой катастрофы [6–14]. В отличие от болезни Альцгеймера (БА), ПИКН могут иметь обратимый характер, поэтому раннее их выявление и коррек-

ция лечения могут на длительное время стабилизировать процесс [15, 16].

### Эпидемиология и факторы риска ПИКН

Распространенность ПИКН в разных странах варьирует от 20 до 80%, что связано с различиями в методах и критериях диагностики, сроках проведения исследования КФ, а также в популяциях больных [11, 14, 17, 18]. По данным Национального института неврологических расстройств и инсульта Канады, у половины пациентов, перенесших инсульт, выявляются когнитивные нарушения (КН), которые в 10% случаев достигают степени деменции, а у 40% больных соответствуют критериям умеренных КН [19, 20]. На основании метаанализа популяционных исследований, в течение первого года после инсульта КН, не достигающие стадии деменции, выявляются у 4 из 10 пациентов [21]. По данным шведских исследователей,

при использовании чувствительных методик частота обнаружения ПИКН составила 96%. Частота выявления КН у пациентов после инсульта при обследовании с помощью простых скрининговых шкал, например Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), составляет до 39% случаев [22].

Отечественные исследования показывают, что у пациентов, перенесших инсульт без тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии, КН той или иной степени выраженности выявлялись в 68% случаев [14]. При наблюдении пациентов, перенесших инсульт, в течение 5 лет было отмечено нарастание КН, снижение оценки по КШОПС примерно на 2 балла [23].

Выделяют четыре группы факторов риска развития КН после инсульта:

- демографические (пожилой возраст, женский пол, низкий уровень образования);
- коморбидные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, кардиальная патология);
- характеристики инсульта (наличие повторных инсультов в анамнезе, левополушарный инсульт);
- изменения при нейровизуализации (предшествующее инсульту сосудистое и атрофическое поражение головного мозга – лейкоареоз, лакунарные инфаркты, общая атрофия мозга, атрофия медиальных отделов височной доли) [17, 18, 24–30].

Распространенность КН после инсульта возрастает экспоненциально с увеличением возраста после 65 лет [25]. У пациентов 60–69 лет постинсультная деменция развивается в 15% случаев, 70–79 лет – в 26%, а у лиц старше 80 лет – в 36% [26]. Влияние пожилого возраста на увеличение частоты развития ПИКН может быть обусловлено истощением когнитивного резерва головного мозга на фоне возрастных изменений нейрональных структур [31]. При повторном инсульте риск постинсультной деменции достигает 30% [18].

Риск когнитивного снижения значимо выше при локализации инсульта в области левой нижней лобной извилины, левой верхней височной извилины, левого таламуса, левой угловой извилины и других структур левого полушария [17, 29].

Доказанным предиктором развития ПИКН является предшествующее инсульту атрофическое поражение головного мозга, что может свидетельствовать о вероятной патогенетической роли сопутствующего нейродегенеративного процесса у части пациентов с КН после инсульта [24, 28, 30]. Не менее важным предиктором развития ПИКН является доинсультное сосудистое поражение головного мозга – выраженный лейкоареоз [27, 28, 30]. Кроме того, было показано, что исходно более выраженное поражение белого вещества повышает не только риск развития ПИКН, но и риск повторного инсульта и смерти [27].

Несмотря на улучшение когнитивного статуса пациентов в течение 6 мес после инсульта, КН различной степени выраженности являются весьма распространенными (51,9%) [16]. Через год наблюдения у пациентов, перенесших инсульт без деменции, выраженные КН выявляются в 18% случаев. Нейропсихологическими предикторами прогрессирования ПИКН являлись исходно более низкие баллы по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тест) и тесту рисования часов [32].

До развития инсульта у 40–50% пациентов имелись КН, а у 16–30% можно было предположить наличие деменции [11, 12, 33–36].

Летальность у пациентов с доинсультными КН выше, чем у пациентов без КН до инсульта [35]. У пациентов с предшествующими инсульту КН выявляется большая тяжесть ИИ, оцениваемого по шкале NISS (National Institutes of Health Stroke Scale), по сравнению с пациентами без КН до инсульта [35].

#### Клинико-патогенетические варианты ПИКН

Для ПИКН, возникших как результат поражения «стратегических» для КФ отделов головного мозга, характерны острое начало и регрессирующее или стационарное течение; этот тип ПИКН наблюдается примерно в 5% случаев ИИ [8–13]. При инсульте с локализацией в префронтальных отделах лобных долей головного мозга отмечается снижение активности и инициативы, мотивации и побуждений к какой-либо деятельности (апатико-абулический синдром). Наблюдается склонность к незавершению этапов программы, нарушению последовательности, импульсивным решениям. Инсульт с поражением зоны стыка затылочной, теменной и височных долей головного мозга левого полушария может приводить к полифункциональным КН. Характерно нарушение восприятия пространственных отношений (зрительно-пространственная агнозия), недорисованных, наложенных и зашумленных изображений (симультанная агнозия), процессов конструирования и рисования (конструктивная апраксия), счета (акалькулия), понимания логико-грамматических речевых конструкций (семантическая афазия). Двустороннее поражение гиппокампа приводит к модально-неспецифическим нарушениям памяти, которые по степени выраженности соответствуют корсаковскому синдрому. При этом память на текущие события и недавнее прошлое страдает в большей степени, чем отдаленные воспоминания.

ПИКН как результат декомпенсации ранее существующего сосудистого поражения головного мозга является наиболее распространенным патогенетическим вариантом. Отличительной особенностью КН, связанных с диффузным сосудистым поражением головного мозга, является нарушение «управляющих функций» в виде трудностей смены парадигмы деятельности (инертность) и снижения скорости психических процессов. Нарушения памяти при данном варианте ПИКН связаны с недостаточностью воспроизведения при сохранности запоминания и хранения информации [13, 15, 37, 38]. КН вследствие смешанного (сосудисто-дегенеративного) поражения головного мозга могут быть причиной 10–30% случаев ПИКН. Прогрессирование цереброваскулярного поражения головного мозга и дегенеративного процесса, долгое время способного оставаться бессимптомным, уменьшает церебральные компенсаторные возможности, что приводит к более ранней клинической манифестации деменции. Многочисленные клинические и лабораторные исследования показали, что структуры гиппокампального круга очень чувствительны к ишемии и могут поражаться при хронической обструктивной болезни легких, синдроме обструктивного апноэ, сердечной недостаточности и, несомненно, вследствие церебральной гипоперфузии лю-

бой другой природы [9, 11, 13, 15]. В таких условиях даже небольшой по объему инфаркт головного мозга у пациента с бессимптомной БА может сопровождаться развитием выраженных КН. Наличие сочетанного нейродегенеративного процесса можно предположить на основании нейропсихологических особенностей КН. Для БА характерны так называемые первичные, или гиппокампаальные, нарушения памяти, в основе которых лежит недостаточность запоминания новой информации. Они характеризуются значительным уменьшением количества заученных слов при отсроченном от запоминания воспроизведении, неэффективностью подсказок при воспроизведении, нарушением не только активного припоминания, но и узнавания информации (при выборе из нескольких альтернатив) [11, 12, 37]. Нарушения памяти такого рода не типичны для сосудистого поражения головного мозга. При выявлении их у пациента, перенесшего инсульт, следует предположить два возможных варианта их патогенеза. В первом случае первичные нарушения памяти являются результатом непосредственного структурного поражения гиппокампа вследствие инсульта. Во втором случае инсульт способствует прогрессированию БА, и тогда нарушения памяти являются ее клиническими проявлениями. Установить, поражен ли гиппокамп в результате инсульта, можно с помощью нейровизуализации. Признаки атрофии височных долей и уменьшения объема гиппокампа на МРТ могут также свидетельствовать о сопутствующей БА. К дополнительным дифференциально-диагностическим признакам относится динамика КН в раннем и позднем восстановительном периоде. КН, связанные непосредственно с инсультом, отличаются стационарным или регрессирующим течением, в то время как КН, являющиеся следствием БА, непрерывно прогрессируют [11, 12, 14, 39].

#### Диагностика ПИКН

Диагностика ПИКН основана на выявлении характерных особенностей КН по результатам нейропсихологических методов и данных нейровизуализации. Следует отметить, что КШОПС недостаточно чувствительны к выявлению нарушений управляющих функций и внимания, что нередко наблюдается при сосудистых КН, а также у пациентов с легкими или умеренными (недементными) КН [40–43]. Недавний систематический обзор, включавший 4575 участников, показал, что наиболее точным и надежным методом диагностики сосудистых КН является MoCA-тест [41].

ПИКН часто сопровождаются изменениями в эмоциональной и поведенческой сфере, которые иногда выходят на передний план в клинической картине. Наиболее характерным нервно-психическим расстройством является депрессия, которая развивается почти у трети пациентов, перенесших инсульт [44, 45]. Эмоциональные нарушения могут сопровождать КН, а в некоторых случаях могут имитировать КН, формируя картину «псевдодеменции». Другими значимыми нервно-психическими расстройствами, ассоциированными с инсультом, являются апатия, расторможенность, тревога и нарушения сна. Для оценки данных нарушений рекомендуют использовать нейропсихиатрический опросник и гериатрическую шкалу депрессии [13].

#### Лечение ПИКН

Своевременная диагностика и лечение ПИКН на ранних стадиях позволяют снизить темп прогрессирования КН. Важно отметить, что выбор основной стратегии терапии ПИКН зависит от выраженности нарушений. На этапе постинсультной деменции используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и/или мемантин. Однако первостепенное значение имеет вторичная профилактика повторного ИИ. Именно медикаментозные и немедикаментозные методы, направленные на профилактику инсульта, предупреждают развитие ПИКН. Важно отметить, что комбинация нескольких средств для вторичной профилактики инсульта позволяет существенно (примерно на 80%) снизить риск развития повторного инсульта и вероятность прогрессирования КН [9, 42, 46–48].

Немедикаментозные методы лечения основаны на модификации образа жизни: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, нормализация массы тела, диета с ограничением потребления продуктов с повышенным содержанием холестерина, достаточная физическая активность, когнитивный тренинг. В систематическом обзоре, включающем 11 исследований, было показано, что аэробные упражнения средней интенсивности улучшают КФ у пациентов, перенесших инсульт [49]. Среди немедикаментозных методов лечения и профилактики ПИКН особое место занимает интеллектуальная активность, например в виде специальных программ для тренировки памяти и внимания (когнитивный тренинг). Во многих исследованиях было продемонстрировано, что проведение когнитивного тренинга приводит к значимому улучшению КФ и повседневной активности у пациентов с ПИКН [50, 51].

Важнейшим направлением ведения пациентов с ПИКН является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска, достижение нормального артериального давления на фоне антигипертензивной терапии и применение статинов при наличии показаний [3–5, 10, 12, 15].

Для профилактики повторного кардиоэмболического инсульта показаны антикоагулянты (варфарин, дабигатран и др.), для предупреждения некардиоэмболического инсульта назначают антитромбоцитарные средства [3–5, 10, 12, 15]. В настоящее время пациенту, перенесшему некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, может быть назначен один из следующих режимов антитромбоцитарной терапии: ацетилсалициловая кислота (АСК), ее комбинация с дипиридамолом пролонгированного высвобождения, клопидогрел, а также комбинация АСК с клопидогрелом или тикагрелором [52–55].

В лечении и профилактике ПИКН целесообразно использовать препараты с комплексным механизмом действия, которые могут воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза цереброваскулярных заболеваний. С этой точки зрения может быть рассмотрен препарат дипиридамола (Курантил). Препарат обладает полимодальной активностью, оказывая антиагрегантное, антиоксидантное, вазодилатирующее и противовоспалительное действие [55–60]. Важно, что препарат отличается от классического аспирина меньшей способностью к индуцированию кровотечения, а также отсутствием гастротоксичности и возможностью управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы. Основное показание для назначения дипиридамола — первичная и вторичная профилактика ише-

мических событий, в том числе инсульта. Дипиридамолом так же показан при непереносимости АСК, сопутствующем лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, он является важным компонентом двойной антиагрегантной терапии (одновременное применение низких доз АСК и дипиридамола). Антиагрегантный эффект дипиридамола реализуется за счет увеличения внеклеточного содержания аденозина вследствие ингибирования его захвата эритроцитами, что приводит к активации аденилатциклазы тромбоцитов и повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и подавлению активации тромбоцитов [59–61]. Данный эффект усиливается обратимым ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов и эритроцитов. Одним из наиболее крупных международных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамола является ESPS 2 (European Stroke Prevention Study 2). На 6602 пациентах, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку, был показан практически сходный процент снижения риска повторного ИИ под действием пролонгированной формы дипиридамола (400 мг/сут) и АСК (50 мг/сут) – 16 и 18% соответственно, что оказалось значимо выше по сравнению с плацебо. В других крупных рандомизированных международных исследованиях (ESPS-1, ESPRIT и PRoFESS) была показана эффективность и безопасность двойной антиагрегантной терапии в составе АСК и дипиридамола медленного высвобождения в профилактике ИИ и других тромботических событий. При этом эффективность данной терапии была выше, чем монотерапии аспирином, и сравнима по эффективности с терапией клопидогрелом [53, 57, 62]. Показано, что инги-

бирование дипиридамолом фосфодиэстеразы гладкомышечных клеток сосудистой стенки приводит к увеличению содержания в них циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и, соответственно, вазодилатации, что приводит к восстановлению баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими реакциями малых церебральных сосудов, который при цереброваскулярных заболеваниях смещается в сторону вазоконстрикции [55, 57, 59, 61]. Также вазодилатирующий эффект дипиридамола усиливается опосредованным влиянием на продукцию простаглицина [55, 57]. Дипиридамолом проявляет антиоксидантные свойства за счет молекулярной структуры, позволяющей связывать свободные радикалы в тромбоцитах, эритроцитах и клетках эндотелия. Так как оксидативный стресс является одним из ключевых механизмов развития эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии и атеросклерозе, возможность его подавления в сочетании с вазодилатирующим эффектом в системе малых церебральных сосудов объясняет нейропротективные свойства дипиридамола [55, 57, 63, 64]. В экспериментальных работах были показаны противовоспалительные свойства дипиридамола: препарат редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга, а также ингибирует действие фактора некроза опухоли. При этом блокирование интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли усиливается при использовании комбинации дипиридамола с аспирином [57, 63, 64].

Таким образом, ранняя диагностика и эффективное лечение ПИКН представляют собой важное направление оптимизации ведения больного после перенесенного инсульта.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3.
- Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171–9. doi: 10.1159/000506396. Epub 2020 Feb 20.
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.).]
- Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Стаховская ЛВ и др. Ишемический инсульт. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АИ, Скворцова ВИ, редакторы. *Неврология. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 592–615. [Skvortsova VI, Gubsky LV, Stakhovskaya LV, et al. Ischemic stroke. In: Gusev EI, Kononov AI, Skvortsova VI, editors. *Neurologiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Neurology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 592–615 (In Russ.).]
- Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2) [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2) (In Russ.).]
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250–60. doi: 10.1212/wnl.43.2.250
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Доступно по ссылке: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841> [Parfenov VA. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. Available from: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841> (In Russ.).]
- Гришина ДА, Захаров ВВ. Инсульт и когнитивные нарушения. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):18–25. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-16-23 [Grishina DA, Zakharov VV. Stroke and cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(19):18–25. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-16-23 (In Russ.).]
- Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 [Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 (In Russ.).]

10. Локшина АБ. Дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;39:20-6. Доступно по ссылке: <https://umedp.ru/upload/iblock/899/lokshina.pdf> [Lokshina AB. Differential diagnosis of post-stroke cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;39:20-6. Available from: <https://umedp.ru/upload/iblock/899/lokshina.pdf> (In Russ.)].
11. Парфенов ВА, Чердак МА, Вахнина НВ и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):17-22. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2504 [Parfenov VA, Cherdak MA, Vakhnina NV, et al. Cognitive impairments in patients with prior ischemic stroke. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):17-22. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2504 (In Russ.)].
12. Vakhnina NV, Nikitina LYu, Parfenov VA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive impairments. *Neurosci Behav Physiol*. 2009 Oct;39(8):719-24. doi: 10.1007/s11055-009-9198-3
13. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменция. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf) (дата обращения 01.03.2023). [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachej* [Dementia. Guidance for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf) (accessed 01.03.2022) (In Russ.)].
14. Климов ЛВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврологический журнал*. 2006;11(Прил. 1):53-6. [Klimov LV, Parfenov VA. Cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):53-6 (In Russ.)].
15. Гришина ДА, Локшина АБ. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(2):45-54. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54 [Grishina DA, Lokshina AB. Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):45-54. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54 (In Russ.)].
16. Nijse B, Visser-Meily JM, van Mierlo ML, et al. Temporal Evolution of Poststroke Cognitive Impairment Using the Montreal Cognitive Assessment. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):98-104. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014168. Epub 2016 Nov 29.
17. Weaver NA, Kuijf HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol*. 2021 Jun; 20(6):448-59. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0.
18. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
19. Barbay M, Diouf M, Roussel M, Godefroy O. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(5-6):322-34. doi: 10.1159/000492920
20. Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, et al; GRECOG-VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018 May;49(5):1141-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889
21. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019 Jun;4(2):160-71. doi: 10.1177/2396987318825484
22. Gutierrez Perez C, Sävborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(6):622-9. doi: 10.1002/gps.2573
23. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 (In Russ.)].
24. Casolla B, Caparros F, Cordonnier C, et al. Biological and imaging predictors of cognitive impairment after stroke: a systematic review. *J Neurol*. 2019 Nov; 266(11):2593-604. doi: 10.1007/s00415-018-9089-z
25. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
26. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752-9. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70221-0
27. Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M. WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019 Mar 19;92(12):e1298-e1308. doi: 10.1212/WNL.00000000000007142
28. Wang F, Hua S, Zhang Y, et al. Association Between Small Vessel Disease Markers, Medial Temporal Lobe Atrophy and Cognitive Impairment After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jan; 30(1):105460. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105460
29. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):66-73. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011242
30. Ball EL, Shah M, Ross E, et al. Predictors of post-stroke cognitive impairment using acute structural MRI neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2022 Sep 12:17474930221120349. doi: 10.1177/17474930221120349
31. 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. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].
32. Cova I, Mele F, Zerini F, et al. The Clock Drawing Test as a predictor of cognitive decline in non-demented stroke patients. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):342-9. doi: 10.1007/s00415-021-10637-z
33. Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*. 2004;16(3):275-93. doi: 10.1017/s1041610204000390
34. Serrano S, Domingo J, Rodriguez-Garcia E, et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke*. 2007;38(1):105-10. doi: 10.1161/01.STR.0000251804.13102.c0
35. Graber M, Garnier L, Mohr S, et al. Influence of Pre-Existing Mild Cognitive Impairment and Dementia on Post-Stroke Mortality. The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2020;54(6):490-7. doi: 10.1159/000497614
36. Bejot Y, Duloquin G, Crespy V, et al. Influence of Preexisting Cognitive Impairment on Clinical Severity of Ischemic Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1667-73. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028845

37. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
38. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al; LADIS group. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease – the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):384-91. doi: 10.1159/000207442
39. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007 Jan;3(1):40-53. doi: 10.1016/j.jalz.2006.09.002
40. Dong Y, Sharma VK, Chan BP, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):15-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051
41. Ghafar MZAA, Miptah HN, O’Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Aug; 34(8):1114-27. doi: 10.1002/gps.5136
42. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 [Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 (In Russ.)].
43. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer’s disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.)].
44. Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ и др. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102 [Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OYu, et al. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102 (In Russ.)].
45. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
46. Новикова МС, Захаров ВВ. Лечение недементных сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(19):57-65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-57-65 [Novikova MS, Zakharov VV. Treatment of non-demented vascular cognitive disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):57-65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-57-65 (In Russ.)].
47. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 [Gogoleva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 (In Russ.)].
48. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 [Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 (In Russ.)].
49. Li X, Geng D, Wang S, Sun G. Aerobic exercises and cognitive function in post-stroke patients: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 14;101(41):e31121. doi: 10.1097/MD.00000000000031121
50. Nie P, Liu F, Lin S, et al. The effects of computer-assisted cognitive rehabilitation on cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2022 May;31(9-10):1136-48. doi: 10.1111/jocn.16030
51. 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 [Novikova MS, Zakharov VV, Vakhnina NV. Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):57-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64 (In Russ.)].
52. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
53. Кулеш АА. Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 [Kulesh AA. Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 (In Russ.)].
54. Максимова МЮ, Айрапетова АС. Возможности антитромбоцитарной терапии при некардиоэмболическом ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):81-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86 [Maksimova MYu, Airapetova AS. Possibilities of antiplatelet therapy in non-cardioembolic ischemic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):81-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86 (In Russ.)].
55. Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97 [Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Management of patients with chronic cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97 (In Russ.)].

56. Танашян ММ, Кузнецова ПИ, Раскуражев АА. Расширение возможностей антитромботической терапии цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):123-8. doi: 10.17116/jnevro2020120041123 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA. Expanding the possibilities of antithrombotic therapy of cerebrovascular pathology. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):123-8. doi: 10.17116/jnevro2020120041123 (In Russ.)].
57. Воробьева ОВ. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2016;3(25):15-8. Доступно по ссылке: [https://umedp.ru/articles/pleyotropnye\\_effekty\\_dipiridamola\\_klinicheskie\\_perspektivy.html](https://umedp.ru/articles/pleyotropnye_effekty_dipiridamola_klinicheskie_perspektivy.html) [Vorob'yeva OV. Pleiotropic effects of dipyridamole: clinical perspectives. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2016;3(25):15-8. Available from: [https://umedp.ru/articles/pleyotropnye\\_effekty\\_dipiridamola\\_klinicheskie\\_perspektivy.html](https://umedp.ru/articles/pleyotropnye_effekty_dipiridamola_klinicheskie_perspektivy.html) (In Russ.)].
58. Wang C, Lin W, Playa H, et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol*. 2013 Dec 1;86(11):1531-40. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.063. Epub 2013 Sep 7.
59. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
60. Chakrabarti S, Vitseva O, Iyu D, et al. The effect of dipyridamole on vascular cell derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Nov;315(2):494-500. doi: 10.1124/jpet.105.089987. Epub 2005 Jul 26.
61. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol*. 2012;47:78-86. doi: 10.1159/000338053. Epub 2012 Aug 9.
62. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (In Russ.)].
63. Chakrabarti S, Blair P, Wu C. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Oct;50(4):449-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db
64. Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822-9. doi: 10.2174/1568026615666150220111942

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2023/16.05.2023/18.05.2023

#### 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.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>



# Дефицит витамина В<sub>12</sub> и болезнь Паркинсона

Залялова З.А.<sup>1,2</sup>, Екушева Е.В.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; <sup>2</sup>Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань;

<sup>3</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

<sup>1</sup>Россия, 420049, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>2</sup>Россия, 420039, Казань, ул. Исаева, 5;

<sup>3</sup>Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; <sup>4</sup>Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Болезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием с различными клиническими проявлениями, происхождение которых не всегда можно объяснить лишь дефицитом дофамина.

Длительное лечение препаратами леводопы (особенно ее интрадуоденальное введение), как и клинические проявления полиневропатии, когнитивного дефицита, постуральные нарушения с застываниями, нарушение поведения в быструю фазу сна, чаще ассоциированы с дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Обсуждаются несколько причин такой ассоциации и механизмы их развития.

Раннее выявление дефицита кобаламина при БП, особенно у пациентов из групп высокого риска, позволяет своевременно купировать это патологическое состояние и предотвратить необратимые для организма изменения. Приведены современные данные о применении высокодозного (1000 мкг) перорального витамина В<sub>12</sub>, существенными преимуществами которого, по сравнению с парентеральной формой, являются удобство использования и возможность избежать нежелательных постинъекционных реакций наряду с сопоставимой клинической эффективностью.

**Ключевые слова:** дефицит витамина В<sub>12</sub>; недостаточность витамина В<sub>12</sub>; болезнь Паркинсона; леводопы; комбинированные препараты леводопы; цианокобаламин; высокодозный витамин В<sub>12</sub>; пероральная форма витамина В<sub>12</sub>.

**Контакты:** Зулейха Абдуллазыановна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

**Для ссылки:** Залялова ЗА, Екушева ЕВ. Дефицит витамина В<sub>12</sub> и болезнь Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):121–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-121-127

## Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and Parkinson's disease

Zalyalova Z.A.<sup>1,2</sup>, Ekusheva E.V.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Center for Extrapyramidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy of the Republic of Tatarstan, Kazan; <sup>3</sup>Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies,

FMBA of Russia, Moscow; <sup>4</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod

<sup>1</sup>49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>2</sup>5, Isaeva St., Kazan 420039, Russia;

<sup>3</sup>91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; <sup>4</sup>85, Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease with various clinical manifestations, its origin not always can be explained only by dopamine deficiency.

Long-term treatment with levodopa (especially its intraduodenal administration), as well as clinical manifestations of polyneuropathy, cognitive deficits, postural disorders with freezing of gate, REM sleep behavioral disorders, are more often associated with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Several reasons for this association and mechanisms of their development are discussed.

Early detection of cobalamin deficiency in PD, especially in patients from high-risk groups, makes it possible to stop this pathological condition timely and prevent irreversible changes. Modern data on the use of high-dose (1000 µg) oral vitamin B<sub>12</sub> are presented, it has comparable clinical efficacy and significant advantages, compared with the parenteral form, in terms of the ease of use and the ability to avoid undesirable post-injection reactions.

**Keywords:** vitamin B<sub>12</sub> deficiency; Parkinson's disease; levodopa; combined levodopa drugs; cyanocobalamin; high-dose vitamin B<sub>12</sub>; oral form of vitamin B<sub>12</sub>.

**Contact:** Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

**For reference:** Zalyalova ZA, Ekusheva EV. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):121–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-121-127

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с распространенностью 0,5–2%, обусловленное гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции. Классические клинические

проявления БП включают гипокинезию, ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения, которые возникают позднее. БП сопровождают и другие моторные и немоторные симптомы, происхождение которых не всегда

можно объяснить лишь дефицитом дофамина. В данном обзоре обсуждаются роль витамина В<sub>12</sub> в патогенетических процессах нейродегенерации при БП, клинические проявления заболевания, вероятно, ассоциированные с дефицитом кобаламина, и возможные пути решения этой проблемы.

### Особенности витамина В<sub>12</sub>

Витамины В<sub>12</sub> представляют собой группу незаменимых водорастворимых витаминов, также известных как кобаламины. Модификация боковой группы дает пять типов витамина В<sub>12</sub>: метилкобаламин (преобладающая физиологическая форма), аденозилкобаламин (цитозольная форма), гидроксокобаламин (лечение отравления цианидами), цианокобаламин (наиболее стабильная форма) и аквокобаламин [1]. Витамин В<sub>12</sub> является кофактором двух важных ферментов – метионинсинтазы и L-метилмалонил-КоА-мутазы. Первая реакция опосредует процесс превращения метилмалоновой кислоты (ММК) в сукцинил-КоА в митохондриях, что необходимо для катаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Вторая реакция способствует превращению гомоцистеина в метионин в цитозоле, что важно для синтеза белка. Дефицит витамина В<sub>12</sub> может привести к повышению уровней гомоцистеина и ММК [2].

Витамин В<sub>12</sub> высвобождается из пищи в желудке с помощью соляной кислоты, что позволяет ему связаться с R-белком слюны (гаптокоррином). Этот комплекс перемещается в двенадцатиперстную кишку, где гаптокоррин переваривается ферментами поджелудочной железы, а витамин В<sub>12</sub> связывается с внутренним фактором IF (от англ. intrinsic factor) или фактором Касла, секретлируемым париетальными клетками желудка. Комплекс «витамин В<sub>12</sub> – IF» поступает в подвздошную кишку, где участвует в опосредованной рецепторами абсорбции и поступает в кровоток в связанном с белками виде: либо с транскобаламином II, образуя холотранскобаламин (6–20%) – Holo-ТС (англ. holotranscobalamin), либо с гаптокоррином, образуя хологаптокоррин (80–94%) – биоактивная форма [3]. Holo-ТС содержит биологически доступный, активный витамин В<sub>12</sub>, обеспечивающий доступ кобаламина к клеткам-потребителям, а второй комплекс является метаболически неактивным, поглощается и непродолжительное время хранится в печени, постоянно выводится с желчью и реабсорбируется.

### Последствия недостаточности и дефицита витамина В<sub>12</sub>

Клинические проявления недостаточности и дефицита витамина В<sub>12</sub> неспецифичны, наиболее ранними и частыми среди них являются неврологические расстройства, существенно опережающие гематологические или иные изменения. Наблюдается широкий спектр нарушений в периферической (онемение, парестезии, нарушение глубокой чувствительности, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, синдром беспокойных ног, нарушение обоняния и др.) и центральной нервной системе (снижение концентрации внимания, памяти, забывчивость и другие когнитивные нарушения; астенические, депрессивные и другие аффективные расстройства; нарушение сна) [4].

Существует тесная взаимосвязь метаболизма витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, и нередко недостаточность или дефицит кобаламина вызывает функциональный дефицит фолиевой кислоты. Фермент метионинсинтаза (витамин В<sub>12</sub> – кофактор) играет роль в метаболизме фолиевой кислоты, участвуя в процессе превращения метил-тетрагидрофолата в тетрагидрофолат. Это явление называется «метиловой ловушкой», поскольку перенос метильной группы в это положение необратим, а форма 5-метил-тетрагидрофолат не может удерживаться внутри клетки, что приводит к повышенному содержанию в сыворотке крови практически неактивной фолиевой кислоты, тогда как в клетках и тканях организма отмечается ее низкий уровень [5, 6], который может быть восстановлен на фоне приема витамина В<sub>12</sub>. Именно поэтому измерение концентрации фолиевой кислоты при дефиците кобаламина не является информативным и она должна оцениваться только после нормализации уровня витамина В<sub>12</sub>. Последствием выявления дефицита фолиевой кислоты без оценки уровня кобаламина является добавление фолиевой кислоты, которое может маскировать дефицит витамина В<sub>12</sub>. В этом случае анемия пройдет, а неврологические нарушения могут продолжать прогрессировать [7].

Выраженный дефицит витамина В<sub>12</sub> вызывает симптомы, сходные с таковыми при дефиците фолиевой кислоты, в частности утомляемость, выпадение волос, потерю массы тела, глоссит и диарею [8, 9], а также гематологические проявления – бледность кожи, гиперпигментацию суставов и одышку. Считается, что возникающая макроцитарная мегалобластная анемия связана со снижением синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызванным нарушением метаболизма фолиевой кислоты (через «метиловую ловушку»). Следует отметить, что недостаточность и дефицит витамина В<sub>12</sub> приводят к демиелинизации периферической и центральной нервной системы (ЦНС) с возникновением парестезий, периферической невропатии, нарушением походки, снижением когнитивных функций и депрессией, при этом уровень кобаламина может оставаться в пределах референсных значений [10, 11].

### Лабораторные исследования и интерпретация

Цианокобаламин имеет очень широкий диапазон референсных значений (200–1000 нг/л), отличающихся в разных лабораториях, причем большая часть этого показателя (до 80%) – это неактивная форма кобаламина. И, несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть В<sub>12</sub>-дефицитных состояний, четко сформулированного золотого стандарта диагностики до сих пор нет [12].

У больных с явными клиническими проявлениями недостаточности витамина В<sub>12</sub> общий уровень кобаламина в сыворотке крови может оставаться в нормальных пределах, что связано с определением в процессе диагностики общего кобаламина, т. е. как «неактивной» формы – хологаптокоррина, так и «активной» – холотранскобаламина (только 6–20% общего витамина В<sub>12</sub>) [3], что не позволяет рассматривать данный показатель как чувствительный и высокоспецифичный, а также как основной ориентир при постановке диагноза [12]. Лабораторные методы исследования, которые измеряют биоактивный В<sub>12</sub> (Holo-ТС или холотранскобаламин) и уровень ММК, не являются широко-

доступными в большинстве стран, хотя могут повысить точность диагностики [13, 14]. Косвенная оценка возможного дефицита витамина В<sub>12</sub>, помимо исследования уровня ММК, включает определение концентрации гомоцистеина [15], которая может быть также повышена и при дефиците других витаминов. ММК является более специфичным, однако малодоступным в реальной практике показателем, поскольку на него не влияет дефицит фолиевой кислоты и витамина В<sub>6</sub>. Сниженный показатель общего витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови может быть также обусловлен низким уровнем холагептокоррина (неактивной формы), что наблюдается при состояниях с низкой общей массой гранулоцитов [3]. Кроме того, в популяции существует большая межличностная вариабельность уровня витамина В<sub>12</sub> и его «нормального» диапазона, а также фолиевой кислоты [14–16].

В резолюции междисциплинарного совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> в клинической практике» было рекомендовано выделить два состояния по отношению к дефициту кобаламина: 1) *клинический дефицит*, или недостаточность витамина В<sub>12</sub> (E53.8.1 согласно МКБ-10), у пациентов с клиническими признаками дефицита кобаламина и 2) *лабораторно подтвержденный дефицит* витамина В<sub>12</sub> [12].

#### БП и витамин В<sub>12</sub>

Различные клинические проявления БП не всегда можно объяснить лишь дефицитом дофамина [17].

В одном из метаанализов, включившем проводившиеся в Китае исследования, показано, что у пациентов с БП в сыворотке крови отмечается повышение содержания гомоцистеина и снижение уровней витамина В<sub>12</sub> и фолатов [18]. Однако в этом метаанализе не учитывался прием препаратов леводопы, который у пациентов с БП ассоциируется с повышением уровня гомоцистеина и снижением уровня витамина В<sub>12</sub> [19]. В другом метаанализе отмечено, что уровень гомоцистеина повышен у пациентов с БП, принимающих препараты леводопы, но существенно не изменен у пациентов с БП, которые не принимают препараты леводопы [20].

Повышение уровня гомоцистеина может способствовать прогрессированию БП [21]. В этом аспекте важно отметить, что использование витамина В<sub>12</sub> способно нивелировать высокий уровень гомоцистеина у пациентов с БП, принимающих препараты леводопы [22].

В одном из последних метаанализов, включившем 35 контролируемых исследований, показано, что у пациентов с БП, принимающих препараты леводопы, в сыворотке крови наблюдаются снижение уровней витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты и повышение содержания гомоцистеина в сравнении со здоровыми людьми [23]. Прием ингибиторов катехол-О-аминотрансферазы (КОМТ) ассоциируется у пациентов с БП со снижением уровня витамина В<sub>12</sub> и гомоцистеина, но повышением концентрации фолиевой кислоты [23].

#### Механизмы развития дефицита витамина В<sub>12</sub> при БП

##### *Helicobacter pylori* и дефицит витамина В<sub>12</sub>

Е. Lahner и соавт. в систематическом обзоре [24], включавшем 2454 пациента, продемонстрировали взаимо-

связь между низкими уровнями витамина В<sub>12</sub> и инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Также у людей, инфицированных этим возбудителем, помимо низкого уровня кобаламина наблюдался повышенный показатель сывороточного гомоцистеина [25]. Подтверждением взаимосвязи между инфекцией, вызванной *H. pylori*, и дефицитом витамина В<sub>12</sub> служит нормализация уровней кобаламина и гомоцистеина после успешной терапии инфекционного заболевания (эрадикации *H. pylori*) [26, 27]. Снижение всасывания кобаламина при инфекции *H. pylori* может быть связано с дефицитом внутреннего фактора, продуцируемого париетальными клетками желудка, которые повреждаются при развитии ассоциированного с *H. pylori* гастрита [28]. Кроме того, эта инфекция может быть связана с аутоиммунным атрофическим гастритом с наличием антител к внутреннему фактору Касла [25].

В метаанализе исследований с участием более 30 тыс. пациентов продемонстрирована убедительная связь БП с инфекцией, вызванной *H. pylori* [29]. У пациентов с БП наблюдается более высокая распространенность данной инфекции, как было продемонстрировано в метаанализе, проведенном Е. Dardiotis и соавт. [29]. Предполагается, что данный возбудитель снижает биодоступность леводопы из-за повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, где происходит ее непосредственное всасывание [29]. При этом как неинфицированные пациенты с БП, так и пациенты с БП после эрадикации возбудителя *H. pylori* показали более низкие баллы по Унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), что позволяет предположить негативное влияние данной инфекции на течение и тяжесть заболевания [30, 31].

Рассматриваются разные патологические процессы, реализующие эту связь. Например, индуцированная возбудителем *H. pylori* продукция провоспалительных цитокинов может вызывать нарушение гематоэнцефалического барьера и гибель дофаминергических нейронов, тем самым способствуя развитию БП [32]. Или другие гипотезы – о том, что молекулярная мимикрия *H. pylori* может вызывать выработку аутоантител против дофаминергических нейронов, или что этот возбудитель способствует образованию вредных химических веществ в желудке, которые через афферентную систему аксонов блуждающего нерва могут негативно воздействовать на нейроны, расположенные в желудке и в стволе мозга [28].

##### *Леводопы и дефицит витамина В<sub>12</sub>*

Установлено, что пероральная терапия леводопой является фактором риска развития полиневропатии при БП и связана со снижением уровней витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты и с повышением уровней ММК и гомоцистеина [33–35]. У пациентов без БП невропатия, вызванная дефицитом витамина В<sub>6</sub>, является преимущественно сенсорной и характеризуется поражением тонких волокон с формированием болевого синдрома. Поражение периферических нервов, связанное с дефицитом витамина В<sub>12</sub>, отличается вовлечением крупных миелинизированных волокон, а иногда и дорсальных столбов спинного мозга, а также возникновением двигательных нарушений [36]. Представленные клинические особенности поражения периферических нервов в зависимости от име-

ющегося дефицита не изучались у пациентов с БП, для которых характерна аксональная сенсомоторная полиневропатия. Следует отметить, что связанные с дефицитом витамина  $B_6$  эпилепсия и энцефалопатия не наблюдаются у пациентов с БП [37, 38]. Возможной причиной формирования субклинической аксональной невропатии при длительном течении БП является текущий нейродегенеративный процесс [39]. Другим, вероятно, упущенным из виду, сценарием является ухудшение дизавтономии из-за вовлечения висцеральных нервов, связанного с заболеванием [2].

Предполагаются два основных механизма возникновения лекарственно-индуцированной полиневропатии вследствие приема препаратов леводопы. Леводопа повышает потребность в витаминах группы В, поскольку при ее приеме истощаются запасы метильных групп в гомоцистеин-метиониновом цикле, что приводит к снижению и без того небольших запасов основных витаминов, необходимых для адекватного протекания биохимических процессов цикла [33, 40]. Вторым процессом является необратимая связь карбидопы с витамином  $B_6$  и  $B_6$ -зависимыми ферментами, навсегда дезактивирующая их. Витамин  $B_6$  является кофактором реакции декарбоксилирования леводопы до дофамина, что в свою очередь приводит к истощению запасов пиридоксина [2, 20]. Особенно выраженный дефицит витаминов у пациентов с БП может наблюдаться при лечении леводопа/карбидопа интестинальным гелем (ЛКИГ) по сравнению с пероральным приемом леводопы [2, 41]. Это обусловлено, с одной стороны, мальабсорбцией витаминов из пищи, поскольку гель метилцеллюлозы в ЛКИГ нарушает их абсорбцию в тощей кишке [40, 42]; с другой стороны, непрерывное поступление ЛКИГ в кишечник увеличивает биодоступность леводопы, способствуя повышенной потребности в витаминах группы В. Снижение уровней этих биологически необходимых организму веществ может привести к повреждению нейронов за счет повышения содержания гомоцистеина в плазме, снижения доступности сукцинил-КоА и изменения метилирования витаминзависимой РНК, что негативно влияет на продукцию аксональных белков [43]. Важно отметить, что почти у всех пациентов с полиневропатией, связанной с БП, наблюдается повышенный уровень ММК [44].

В литературе обсуждается модифицирующая роль сочетанного применения препаратов леводопы и ингибиторов КОМТ при БП. Ингибитор КОМТ влияет на вызванное леводопой нарушение регуляции фолатно-метионинового цикла. Так, группа пациентов, получавших ингибитор КОМТ, показала значительно более низкие уровни гомоцистеина по сравнению с группой, получавшей только леводопу [45]. Вероятно, КОМТ подавляет перепроизводство S-аденозилгомоцистеина после приема леводопы. Предполагают, что ингибиторы КОМТ могут не только участвовать в безопасной доставке леводопы, но и снижать гипергомоцистеинемия, вызванную «вмешательством» леводопы [23].

#### **Ацетилхолин, гомоцистеин, цикл трансметилирования и витамин $B_{12}$**

Существует несколько возможных механизмов, с помощью которых низкий уровень кобаламина может приводить к уменьшению доступности холина как субстрата для

холинергической передачи. Обсуждается возможная связь между немоторными симптомами при БП и нарушением метаболизма витамина  $B_{12}$  и ацетилхолина [20]. Холин-ацетилтрансфераза является ферментом, ответственным за синтез ацетилхолина (высокоаффинного переносчика холина) путем переноса ацетильной группы на холин [46]. Взаимосвязь между витамином  $B_{12}$  и метаболизмом ацетилхолина сложна, что связано с циклом трансметилирования, который зависит от уровня витамина  $B_{12}$  и косвенно регулирует доступность холина для последующих процессов. После опосредованного витамином  $B_{12}$  перехода гомоцистеина в метионин последний превращается в S-аденозилметионин (SAM) — основной донор метила в многочисленных реакциях метилирования, некоторые из которых косвенно влияют на доступность холина. Так, метилирование никотинамида в N-метилникотинамид (через SAM) конкурентно ингибирует отток холина из ЦНС. N-метилникотинамид усиливает отток холина из ЦНС, что в конечном итоге снижает уровень ацетилхолина.

Другим механизмом, определяющим влияние витамина  $B_{12}$  на уровень ацетилхолина, является процесс метилирования гомоцистеина до метионина, осуществляемый главным образом через  $B_{12}$ -зависимый фермент метионинсинтазу. Вторичный путь зависит от холина (в форме бетаина) в реакции, катализируемой бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазой [47]. При низком уровне кобаламина при метилировании гомоцистеина будет предпочтительнее использование именно последнего варианта (т. е. бетаин в качестве донора метила), что приводит к уменьшению количества холина, доступного для дальнейшего синтеза ацетилхолина. Наконец, SAM также играет непосредственную роль в синтезе холина *de novo* посредством метилирования фосфатидилэтаноламина фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазой до фосфатидилхолина и, в конечном счете, холина.

Доказательства взаимосвязи между ацетилхолином и регулируемым метаболизмом витамина  $B_{12}$  представлены в различных по дизайну исследованиях. При полном парентеральном питании у пациентов с дефицитом кобаламина (измеряемым по повышенным показателям ММК) были значительно более низкие уровни холина в сыворотке крови, сопоставимые с таковыми в цереброспинальной жидкости, нежели у пациентов с нормальным уровнем ММК, несмотря на адекватные показатели фолиевой кислоты. Эти данные позволяют предположить независимые от статуса фолиевой кислоты взаимосвязи витамина  $B_{12}$  и холина [48]. У собак с нарколепсией внутрижелудочковая инфузия метилкобаламина и холина вызывала как катаплексию, так и увеличение представленности фазы сна с быстрыми движениями глаз, опосредуемой в том числе ацетилхолином [47]. Крысы, получающие обогащенную холином пищу, по сравнению с диетой с дефицитом холина и добавлением витамина  $B_{12}$ , демонстрировали дополнительные доказательства взаимосвязи витамина  $B_{12}$  с метаболизмом холина. Дефицит витамина  $B_{12}$  приводил к низким уровням холина, ацетилхолина, N-метилникотинамида в переднем мозге и снижению когнитивных способностей [49]. Следует отметить, что после добавления SAM у исследуемых наблюдалось улучшение когнитивного функционирования. Полученные данные позволяют предположить важную роль SAM, витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в поддержании

адекватного уровня ацетилхолина за счет опосредованного N-метилникотинамидом конкурентного ингибирования переносчиков холина и повышения таким образом доступности свободного холина [49].

Леводопа увеличивает выработку гомоцистеина посредством цикла трансметилирования [49], в связи с чем у пациентов с БП, получающих леводопу, уровень гомоцистеина был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Это приводит к увеличению продукции S-аденозилгомоцистеина, который быстро гидролизует с образованием гомоцистеина, повышая его уровень. Снижение уровня N-метилникотинамида приводит к усилению оттока холина из ЦНС. Поскольку леводопа способствует повышенному образованию S-аденозилгомоцистеина (что приводит к последующему снижению реакций SAM), терапия леводопой, особенно при более высоких дозах, теоретически может приводить к дальнейшему оттоку холина из ЦНС и потенциально ухудшать холинергическую дисфункцию, что особенно заметно на более поздних стадиях БП по мере прогрессирования холинергической денервации. Вместе с тем этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Имеются данные о серьезной холинергической дисфункции уже на ранних стадиях БП, как и его прогрессирующем дефиците при дальнейшем течении болезни. Ацетилхолин является первичным нейротрансмиттером во многих группах нейронов в ЦНС, и существенное снижение его уровня отмечается у пациентов с БП с фенотипом постуральной нестабильности и нарушения походки, застываниями и когнитивным дефицитом.

#### Основные принципы терапии пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина В<sub>12</sub>

Стандартом лечения витамин В<sub>12</sub>-дефицитных состояний разной степени выраженности является заместительная терапия витамином В<sub>12</sub>, и существуют разные формы введения витамина В<sub>12</sub>, как и различные схемы его терапевтического применения в клинической практике. При этом в большинстве случаев, за исключением тяжелой В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, существенным преимуществом обладает пероральный прием высокодозного цианокобаламина (1000 мкг в сутки) ввиду удобства его использования и возможности избежать нежелательных постинъекционных реакций [4, 12].

Пероральный прием цианокобаламина в высоких дозах (1000–2000 мкг в сутки) обеспечивает пассивное или независимое от внутреннего фактора Касла всасывание 1% потребляемой дозы, что не только покрывает суточную потребность в витамине В<sub>12</sub>, но и оказывает лечебный эффект у больных с его дефицитом. Неоднократно показано [4, 50], что пероральный прием высоких доз витамина В<sub>12</sub> (1000–2000 мкг в сутки на протяжении 90–120 дней) не уступает по эффективности парентеральному применению препарата как в отношении нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина, гомоцистеина и ММК), так и в отношении купирования неврологических проявлений и макроцитарной анемии. В Кокрейновских обзорах [51, 52] были продемонстрированы убедительные данные сопоставимой клинической эффективности перорального и внутримышечного применения витамина В<sub>12</sub>.

В настоящее время стандартные рекомендации для пациентов с БП в отношении недостаточности и дефицита витамина В<sub>12</sub> отсутствуют. Прежде всего, больные с этим заболеванием и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о риске развития дефицита кобаламина, как и о признаках и симптомах, позволяющих заподозрить наличие данного состояния.

Следует принимать во внимание большое количество возможных причин для развития дефицита витаминов (группы риска), таких как инфекция, вызываемая *H. pylori*, и другие заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушающие усвоение/всасывание и абсорбцию витаминов группы В (атрофический гастрит, колит и др.); длительное использование ингибиторов протонной помпы и других препаратов, вызывающих лекарственно-индуцированный дефицит кобаламина (метформин, леводопа и др.); определенная диета (с ограничением потребления мяса, печени, рыбы, морепродуктов, молочных продуктов, витаминизированных хлопьев); бариатрическая хирургия в анамнезе и пожилой возраст (сочетание нескольких факторов) [12].

Диагностика дефицита витамина В<sub>12</sub> представляет собой сложный многоступенчатый процесс, учитывающий наличие факторов риска и клинических проявлений дефицита, возможности лабораторных исследований (которые имеют ряд существенных ограничений в реализации), определение и интерпретацию показателей [12]. Наличие таких симптомов, как утомляемость, сниженная концентрация внимания, снижение памяти, онемение конечностей, является первым признаком недостаточности и дефицита витамина В<sub>12</sub>, особенно у людей из групп риска. Пациентам с такими жалобами и относящимся к группам риска необходимо на ранних этапах купировать дефицит витамина В<sub>12</sub> для того, чтобы своевременно предотвратить необратимые изменения [12].

В настоящее время не разработаны рекомендации по профилактике дефицита витамина В<sub>12</sub> у пациентов с БП. Вероятно, следует изначально употреблять пищу, богатую кобаламином, а для пациентов из групп высокого риска (в частности, с быстрым прогрессированием БП, с невропатией, с интрадуоденальным введением ЛКИГ) пероральное применение цианокобаламина 1000 мкг/сут *ex juvantibus* с точки зрения соотношения польза/риск выглядит целесообразным и позволяет предотвратить развитие значимых нарушений в организме. Учитывая длительный прием препарата, предпочтительна его пероральная форма – В<sub>12</sub> Анкерманн (В<sub>12</sub> Ankerermann).

#### Заключение

Таким образом, БП ассоциирована с дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Длительное лечение препаратами леводопы, особенно ее интрадуоденальное введение, как и клинические проявления полиневропатии, когнитивного дефицита, постуральных нарушений с застываниями, нарушение поведения в быструю фазу сна, чаще ассоциированы с дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Обсуждается несколько механизмов такой ассоциации, хотя окончательная причинно-следственная связь не установлена. Необходимо разработать и внедрить в практику врачей четкий алгоритм действий и рекомендации по ведению пациентов с клиническим дефицитом и лабораторно установленным дефицитом витамина В<sub>12</sub> при БП.

1. Shenkin A, Roberts N. Vitamins, trace elements, and nutritional assessment. In: Burtis C, Bruns D, editors. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 7<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. P. 459-98.
2. Taher J, Naranian T, Poon YY, et al. Vitamins and Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel. *Can J Neurol Sci*. 2022 Jan;49(1):19-28. doi: 10.1017/cjn.2021.78
3. Leskova E, Kubikova J, Kovacikova E, et al. Vitamin losses: Retention during heat treatment and continual changes expressed by mathematical models. *J Food Compos Anal*. 2006;19(4):252-76. doi: 10.1016/j.jfca.2005.04.014
4. Екушева ЕВ, Ших ЕВ, Аметов АС и др. Проблема дефицита витамина В<sub>12</sub>: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;11(121):17-25. doi: 10.17116/jnevro202112111117 [Ekusheva EV, Chikh EV, Ametov AS, et al. The problem of vitamin B<sub>12</sub> deficiency: relevance, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):17-25. doi: 10.17116/jnevro202112111117 (In Russ.)].
5. Sukumar N, Saravanan P. Investigating vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *BMJ*. 2019 May 10;365:11865. doi: 10.1136/bmj.11865
6. Tisman G, Herbert V. B<sub>12</sub> dependence of cell uptake of serum folate: an explanation for high serum folate and cell folate depletion in B<sub>12</sub> deficiency. *Blood*. 1973;41(3):465-9. doi: 10.1182/blood.V41.3.465.465
7. Stabler S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *NEJM*. 2013;368:149-60. doi: 10.1056/NEJMcп1113996
8. Roberts B, Taylor A, Sodi R. Vitamins and trace elements. In: Rifai N, Horvath A, Wittwer C, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 6<sup>th</sup> ed. Missouri, USA: Elsevier; 2018. P. 639-718.
9. Quinlivan EP. In vitamin B<sub>12</sub> deficiency, higher serum folate is associated with increased homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Feb;105(5):E7. doi: 10.1073/pnas.0711541105
10. Healton EB, Healton EB, Savage DG, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Jul;70(4):229-45. doi: 10.1097/00005792-199107000-00001
11. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988 Jun;318(26):1720-8. doi: 10.1056/NEJM198806303182604
12. Болиева ЛЗ, Болотина ЛВ, Галстян ГР и др. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> в клинической практике». *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):109-13. doi: 10.17116/profmed202326011109 [Boliyeva LZ, Bolotina LV, Galstyan GR, et al. Resolution of the Advisory Board «Deficiency/Deficit of vitamin B<sub>12</sub> in clinical practice». *Profilakticheskaya meditsina*. 2023;26(1):109-13. doi: 10.17116/profmed202326011109 (In Russ.)].
13. National Institute for Health and Care Excellence. Active B<sub>12</sub> assay for diagnosing vitamin B<sub>12</sub> deficiency. 2015. Report No.: Med-tech innovation briefing MIB40. Available from: <https://www.jstor.org/stable/26963076>
14. Brokner M, Hager HB, Lindberg M. Biological variation of holotranscobalamin and cobalamin in healthy individuals. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77:433-6. doi: 10.1080/00365513.2017.1335881
15. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999 Jun;159(12):1289-98. doi: 10.1001/archinte.159.12.1289
16. Bain BJ, Wickramasinghe SN, Broom GN, et al. Assessment of the value of a competitive protein binding radioassay of folic acid in the detection of folic acid deficiency. *J Clin Pathol*. 1984 Aug;37(8):888-94. doi: 10.1136/jcp.37.8.888
17. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician*. 2013 Feb;87(4):267-73.
18. Dong B, Wu R. Plasma homocysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> levels in Parkinson's disease in China: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jan;188:105587. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105587. Epub 2019 Nov 4.
19. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Frangia T, et al. Endothelial function markers in parkinsonian patients with hyperhomocysteinemia. *J Clin Neurosci*. 2005 Aug;12(6):669-72. doi: 10.1016/j.jocn.2004.09.012
20. Hu XW, Qin SM, Li D, et al. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug;128(2):73-82. doi: 10.1111/ane.12106. Epub 2013 Feb 21.
21. Fan X, Zhang L, Li H, et al. Role of homocysteine in the development and progression of Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov;7(11):2332-8. doi: 10.1002/acn3.51227. Epub 2020 Oct 21.
22. Anamnart C, Kitjarak R. Effects of vitamin B<sub>12</sub>, folate, and entacapone on homocysteine levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: A randomized controlled study. *J Clin Neurosci*. 2021 Jun;88:226-31. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.047. Epub 2021 Apr 20.
23. Kim JH, Jin S, Eo H, et al. Two Faces of Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor on One-Carbon Metabolism in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Feb 10;15(4):901. doi: 10.3390/nu15040901
24. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and Helicobacter pylori infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2012 Feb;17(1):1-15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x
25. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, et al. Extra-Gastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med*. 2020 Nov;9(12):3887. doi: 10.3390/jcm9123887
26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. *Gut*. 2017 Jun;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
27. Valdes-Socin H, Leclercq P, Polus M, et al. La gastrite chronique auto-immune: une prise en charge multidisciplinaire [Chronic autoimmune gastritis: a multidisciplinary management]. *Rev Med Liege*. 2019 Nov;74(11):598-605 (In French).
28. 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
29. Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AFA, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: Metanalyses including clinical severity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Dec;175:16-24. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.09.039
30. Милухина ИВ, Ермоленко ЕИ, Иванова АС, Суворов АН. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017;22(6):280-6. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-6-280-286 [Miliukhina IV, Ermolenko EI, Ivanova AS, Suvorov AN. Role of gut microbiota in pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurologicheskij zhurnal = The Neurological Journal*. 2017;22(6):280-6. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-6-280-286 (In Russ.)].
31. Dobbs RJ, Charlett A, Purkiss AG, et al. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and parkinsonism. *Acta Neurol Scand*. 1999 Jul;100(1):34-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00721.x
32. Müller T, Laar Tv, Cornblath DR, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: Levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 May;19(5):501-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.006
33. Rispoli V, Simioni V, Capone JG, et al. Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):660-7. doi: 10.1111/ane.12783

34. Toth C, Brown MS, Furtado S, et al. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Oct;23(13):1850-9. doi: 10.1002/mds.22137
35. Литвиненко ИВ, Бобков АВ. Периферическая невропатия и боль при болезни Паркинсона. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;1(37):162-6. [Litvinenko IV, Bobkov AV. Peripheral neuropathy and pain in Parkinson's disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoj akademii*. 2012;1(37):162-6 (In Russ.)].
36. Manca D, Cossu G, Murgia D, et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopatherapy. *Mov Disord*. 2009 Nov;24(15):2293-4. doi: 10.1002/mds.22807
37. Oppo V, Melis M, Melis M, Cossu G. Acute stereotypic behavior: expanding the spectrum of movement disorders attributed to vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Sep;7(Suppl 3):S63-S64. doi: 10.1002/mdc3.13060
38. Merola A, Rosso M, Romagnolo A, et al. Peripheral neuropathy as marker of severe Parkinson's disease phenotype. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1256-8. doi: 10.1002/mds.27025
39. Loens S, Chorbadzhieva E, Kleimann A, et al. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav*. 2017 Apr;7(5):e00698. doi: 10.1002/brb3.698
40. Залялова ЗА. Роль непрерывной дофаминергической стимуляции методом интестинальной инфузии геля леводопы / карбидопы (дуодопы) в лечении болезни Паркинсона: от теории к практике. *Неврологический журнал*. 2010;(5):52-7. [Zalyalova ZA. The role of continuous dopaminergic stimulation by the method of intestinal infusion of levodopa/carbidopa (duodopa) gel in the treatment of Parkinson's disease: from theory to practice. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2010;(5):52-7 (In Russ.)].
41. Jugel C, Ehlen F, Taskin B, et al. Neuropathy in Parkinson's disease patients with intestinal levodopa infusion versus oral drugs. *PLoS One*. 2013 Jun;8:e66639. doi: 10.1371/journal.pone.0066639
42. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, et al. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Nov;6(2):96-103. doi: 10.1002/mdc3.12688
43. Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):28-36. doi: 10.1002/ana.22021
44. Blusztajn JK, Wurtman RJ. Choline and cholinergic neurons. *Science*. 1983 Aug;221(4611):614-20. doi: 10.1126/science.6867732
45. Murray LK, Jadavji NM. The role of one-carbon metabolism and homocysteine in Parkinson's disease onset, pathology and mechanisms. *Nutr Res Rev*. 2019 Dec;32(2):218-30. doi: 10.1017/S0954422419000106. Epub 2019 Jul 15.
46. Obeid R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway. *Nutrients*. 2013 Sep;5(9):3481-95. doi: 10.3390/nu5093481
47. Compher CW, Kinoshian BP, Stoner NE, et al. Choline and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies are interrelated in folate-replete long-term total parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002 Jan-Feb;26(1):57-62. doi: 10.1177/014860710202600157
48. Chan A, Tchanchou F, Graves V, et al. Dietary and genetic compromise in folate availability reduces acetylcholine, cognitive performance and increases aggression: critical role of S-adenosyl methionine. *J Nutr Health Aging*. 2008 Apr;12(4):252-61. doi: 10.1007/BF02982630
49. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology*. 2013 Oct;81(18):1611-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f558
50. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B<sub>12</sub> formulation and intermittent intramuscular vitamin B<sub>12</sub> in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. 2011 Mar;33(3):358-71.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.03.003
51. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul;(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub2
52. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar;3(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
13.04.2023/19.06.2023/20.06.2023

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

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

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

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>  
Екушева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

# Молекулярные механизмы синергического противоболевого и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа

Громова О.А., Торшин И.Ю.

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва  
Россия, 211933, Москва, ул. Вавилова, 4, Россия

*Представлены результаты системно-биологического анализа белков протеома человека, биологические функции которых так или иначе связаны с метаболизмом витаминов группы В и с молекулярной реализацией ноцицептивных процессов. Среди 983 белков, вовлеченных в гомеостаз витаминов группы В, в молекулярных механизмах ноцицепции участвовал 21 белок, в регуляции процессов воспаления — 91 белок, в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов витаминов группы В — 17 белков. Все эти группы белков важны для лечения невропатической боли, связанной с дегенерацией нервной ткани.*

**Ключевые слова:** витамины группы В; ноцицепция; анальгезия; биоинформатика; Комплигам В Комплекс.

**Контакты:** Ольга Алексеевна Громова; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Для ссылки:** Громова ОА, Торшин ИЮ. Молекулярные механизмы синергического противоболевого и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):128–138.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138

## *Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis*

Gromova O.A., Torshin I. Yu.

Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow  
44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia

*We present the results of a systemic biological analysis of human proteome proteins, biological functions of which are somehow related to the metabolism of B group vitamins and the molecular implementation of nociceptive processes. Among 983 proteins involved in the homeostasis of B vitamins, 21 proteins were involved in the molecular mechanisms of nociception, 91 proteins were involved in the regulation of inflammation processes, and 17 proteins were involved in the neuroprotective and neurotrophic effects of B vitamins. All these groups of proteins are important for the treatment of neuropathic pain associated with the degeneration of nervous tissue.*

**Keywords:** B group vitamins; nociception; analgesia; bioinformatics; Compligam B Complex.

**Contact:** Olga Alekseevna Gromova; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**For reference:** Gromova OA, Torshin IYu. Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):128–138. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138

Нейрофизиологические и другие эффекты витаминов группы В реализуются посредством: 1) поддержания активности определенных ферментов; 2) «некоферментных» взаимодействий с другими белками протеома. Например, «коферментные» эффекты тиамин (витамин В<sub>1</sub>) на организм человека обусловлены взаимодействиями тиамин трифосфата с белками энергетического метаболизма клетки и метаболизма углеводов, жиров и аминокислот. «Некоферментные» эффекты тиамин связаны с ацетилхолинергической нейротрансмиссией, взаимодействиями с белком рапсином и с синаптическим рецептором TAS2R1 [1, 2]. В постгеномной перспективе (т. е. при оценке воздействия на геном, транскриптом, протеом и метаболом) «коферментные» и «некоферментные» эффекты витаминов группы В задействуют около 1000 белков протеома (рис. 1).

На рис. 1 показано, что реализация нейрофизиологических и прочих эффектов витаминов группы В осуществляется прежде всего посредством специфических взаимодействий витаминов и их производных с белками протеома. То, что производные витаминов являются метаболитами в составе метаболома, вполне очевидно и не объясняет особые свойства данной группы соединений. К настоящему времени неизвестны какие-либо специфические взаимодействия какого-либо из витаминов группы В со специфическими фрагментами геномной ДНК или с теми или иными РНК в составе транскриптома. В то же время в протеоме человека представлены существенные количества белков — до нескольких сотен (например, в случае витамина В<sub>8</sub>) — которые специфически взаимодействуют с витаминами группы В и их производными (см. рис. 1).



В настоящей работе представлены результаты биоинформационного анализа белков протеома, которые участвуют во взаимодействиях с различными производными витаминов группы В и реализуют эффекты этих молекул по отношению к ноцицепции (восприятию боли).

**Материал и методы**

Белки, биологические функции которых связаны с различными производными витаминов группы В, были экстрагированы из аннотаций генома человека в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, HPM по запросу «(“Vitamin B1” OR thiamine OR “Vitamin B2” OR riboflavin OR “Vitamin B3” OR “Vitamin PP” OR nicotinamide OR niacin OR “nicotinic acid” OR “Vitamin B4” OR choline OR “Vitamin B5” OR “pantothenic acid” OR pantothenate OR “coenzyme A” OR “Vitamin B6” OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridoxamine OR “Vitamin B7” OR biotin OR “Vitamin H” OR “Vitamin B8” OR inositol OR myoinositol OR D-chiroinositol OR myo-inositol OR “Vitamin B9” OR “folic acid” OR folate OR “Vitamin B10” OR “para-aminobenzoic acid” OR “4-Aminobenzoic acid” OR PABA OR “Vitamin Bx” OR “Vitamin B12” OR cobalamin OR cyanocobalamin)».

Списки белков анализировались посредством метода функционального связывания – одной из информационных технологий современной биоинформатики [3]. На основе данных о врожденных генетических патологиях, коферментах и биологических функциях белков данный метод был использован для систематического анализа биологических ролей витаминов группы В и их комбинаций по отношению к молекулярным механизмам ноцицепции. В ходе статистической обработки проводилось сравнение ожидаемых и наблюдаемых частот встречаемости биологических ролей белков в данных группах белков посредством критерия  $\chi^2$ , U-критерия Вилкоксона и t-теста с использованием пакета Microsoft Excel.

Среди аннотированных белков протеома человека (n=20 422) в реализации биологических ролей витаминов группы В участвовало 983 белка. Непосредственно в молекулярных механизмах ноцицепции участвовал 21 белок. При этом 91 белок участвовал в регуляции процессов воспаления (играющих важную роль в патогенезе воспаления) и 17 белков – в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов витаминов группы В.

В настоящей работе рассмотрены белки, относящиеся преимущественно к реализации антиноцицептивных эффектов витаминов группы В. Эти белки разбираются более подробно в последующих разделах статьи.

**Результаты**

**Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)**

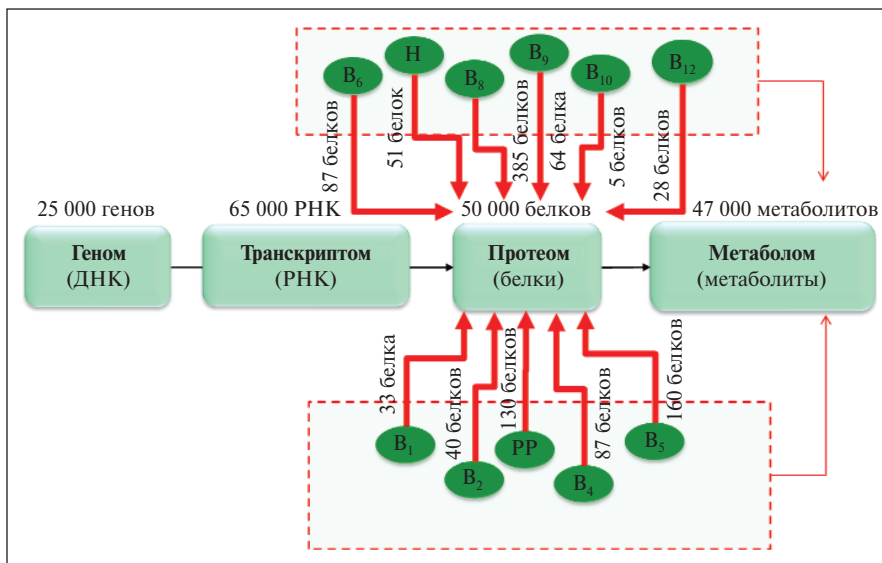
Систематический анализ воздействий тиамин на протеом человека позволил выделить наиболее важные направления воздействия тиамин на организм: 1) *воздействие на структуру нейронов* (миелиновая оболочка, активация сигнального пути рецептора аденозина, развитие пирамидальных нейронов, развитие таламуса, гиппокампа, стриатума, коры мозжечка); 2) *энергетический метаболизм клетки* (синтез аденозинтрифосфата, митохондрии, цикл Кребса, пируватдегидрогеназа, оксоглутарат дегидрогеназа); 3) *метаболизм углеводов* (транскетолаза, гликоли), жиров и аминокислот с разветвленной цепью; 4) *крововетворение* (в том числе дифференцировка клеток при гемопоэзе) [4].

Эти эффекты обусловлены «коферментным» действием тиамин трифосфата.

«Некоферментное» действие тиамин включает поддержку ацетилхолинергической нейротрансмиссии, фосфорилирование белка рапсина, связанного с рецептором ацетилхолина, взаимодействие с рецептором TAS2R1, приводящее к активации синаптических ионных каналов [1]. Хемоактомный анализ различных форм тиамин показал,

что производные витамин В<sub>1</sub> могут ингибировать молекулярные рецепторы, вовлеченные в регуляцию артериального давления (адренорецепторы, рецепторы вазопрессина, ангиотензина), обратный захват серотонина, ингибировать рецепторы бензодиазепинов и обратный захват дофамина, усиливать высвобождение ацетилхолина в нейронах [5].

В частности, для анальгетического действия важны взаимодействия тиамин с митохондриальным рецептором бензодиазепинов (TSPO), который осуществляет транспорт гема и холестерина через митохондриальные мембраны в процессе обмена липидов и биосинтеза нейростероидов [6]. Активацию белка-рецептора TSPO можно использовать для лечения хронической боли [7]. Показано, что дефицит тиамин влияет на активность митохондрий и TSPO. Кроме того, дефицит тиамин отрицательно влияет на связывание с периферическими бензодиа-



**Рис. 1. Биологические эффекты витаминов группы В в постгеномной перспективе<sup>1</sup>**  
**Fig. 1. Biological effects of B vitamins in a postgenomic perspective**

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

зепиновыми рецепторами TSPO – вероятно, из-за изменения проницаемости наружных мембран митохондрий [8]. Ранний дефицит молекул – доноров метильных групп, возникающий на фоне дефицита фолатов, витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, изменяет сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата и нейростероидогенез в головном мозге [9].

## **Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин)**

Молекула рибофлавина служит исходным «сырьем» для биосинтеза коферментов флавина мононуклеотида (ФМН) и флавин-аденин динуклеотида (ФАД), входящих в состав по крайней мере 40 флавиновых ферментов (см. рис. 1). ФАД/ФМН-зависимые белки и ферменты необходимы для поддержки энергетического метаболизма (в том числе переработки белков/аминокислот, жирных кислот, углеводов, функционирования митохондрий), биосинтеза эндогенного пептида – антиоксиданта глутатиона и желчных кислот. ФАД/ФМН-зависимые ферменты также необходимы для метаболизма фолатов (синтез активных форм фолатов с участием фермента метилентетрагидрофолат редуктазы, ниацина – витамина РР). Доказательные данные указывают на перспективность использования рибофлавина для профилактики/терапии мигрени, анемии, опухолевых заболеваний, гипергликемии и сахарного диабета, артериальной гипертензии, патологии нервной системы и депрессивных расстройств, прогрессирующего истончения роговицы глаза. Важно отметить, что симптоматика дефицита витамина В<sub>2</sub> включает не только поражение кожи и слизистых оболочек, но и *жгучую боль* в ногах [10].

Рибофлавин может оказывать противоболевое действие как посредством компенсации дефицита («коферментные» эффекты), так и посредством «некоферментных» взаимодействий. В частности, фермент *метионинсинтаза редуктаза*, поддерживающий гомеостаз метионина и фолатов, является ФАД/ФМН-зависимым ферментом. Нормализация обмена фолатов и метилирования ДНК снижает болевые реакции (см. далее раздел «Витамин В<sub>9</sub> (фолаты)»).

«Некоферментные» эффекты витамина В<sub>2</sub>, влияющие на ноцицепцию, включают взаимодействия с *кальциевым каналом N-типа A1B (Cav2.2, ген SACSNA1B)* из группы каналов, «активируемых высоким напряжением» (HVA) и участвующих в *ноцицепции, миграции нейронов при нейрорегенерации*, синаптической передаче сигналов и других кальций-зависимых процессах (в том числе сокращении мышц, высвобождении нейромедиаторов, экспрессии генов, подвижности/делении и апоптозе клеток).

Врожденные дефекты гена *SACSNA1B* приводят к нарушению развития нервной системы с судорогами и неэпилептическими гиперкинетическими движениями (генетический диагноз MIM:618497) которое характеризуется *гиперкинетическим двигательным расстройством, включая миоклонусную дистонию и боль* [11].

Показано, что снижение экспрессии каналов Cav2.2 облегчает *невропатическую боль* [12]. Рибофлавин, пиридоксин, цианкобаламин оказывали значительное ингибирующее действие на вызванное 4-аминопиридином высвобождение глутамата из цереброкортикальных нервных окончаний крыс. Эти эффекты уменьшали уровень цитозольного кальция за счет уменьшения прямого притока ионов Ca<sup>2+</sup> через Cav2.2 (N-тип) и Cav2.1 (P/Q-тип) кальциевые каналы [13].

## **Витамин РР (никотинамид, ниацин)**

Никотинамид (ниацин) – витамин РР, необходимый для синтеза кофермента никотинамид-аденин динуклеотида (НАД), взаимодействующего более чем со 100 белками протеома человека. Систематический анализ 70 417 публикаций по фармакологии никотинамида указал на вазопротекторное, противовоспалительное, антиатеросклеротическое, фибринолитическое, оксигенирующее и кардиопротекторное действие [14]. Для недостаточности витамина РР (наряду с гиперемией слизистых оболочек и дерматитами) характерны *нарушения центральной и периферической нервной системы, утомляемость, головокружение и боль*.

Противоболевое действие никотинамида связано, в частности, с поддержкой активности фермента глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы (ген *G6PD*), в котором НАД является коферментом. Данный фермент участвует в окислительном пентозофосфатном пути, метаболизме жирных и нуклеиновых кислот [15]. Дефекты гена *G6PD* приводят к врожденной несфероцитарной гемолитической анемии (генетический диагноз MIM:300908), характеризующейся утомляемостью, болью в спине и желтухой. Понижение уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (в том числе при дефиците витамина РР и его производных) способствует возникновению диабетической *невропатической боли* за счет усиления активности толл-рецептора TLR4 [16].

## **Витамин В<sub>4</sub> (холин)**

Холин играет важную роль в синтезе и обмене фосфолипидов, является предшественником нейротрансмиттера ацетилхолина. С точки зрения фундаментальной медицины, холин и его метаболиты необходимы для: 1) поддержания структурной стабильности мембран; 2) холинергической нейротрансмиссии (биосинтез ацетилхолина); 3) метилирования ДНК через производное холина – триметилглицин (бетаин). При участии производных холина (бетаин и др.), фолатов и других витаминов группы В (В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) в клетках синтезируется основной источник метильных групп – молекула S-аденозилметионина [17]. Ряд холин-зависимых белков протеома человека участвуют в молекулярных механизмах ноцицепции.

Реализация противоболевых эффектов холина связана, прежде всего, со взаимодействиями с белками гомеостаза фосфолипидных медиаторов воспаления/ноцицепции. Сигналы от PAF-рецептора участвуют в формировании ноцицепции, вызванной повреждением тканей, особенно при *невропатической боли* (при повреждении нервов) [18]. Показано обезболивающее действие антагонистов PTAFR в моделях невропатической боли на животных [19]. Имитируя молекулы фосфатидилхолинов, холин может ингибировать PAF-рецептор.

Рецептор лизофосфатидов (Edg-2, ген *LPARI*) участвует в реорганизации актинового цитоскелета и клеточной миграции при ответе на повреждение нервной ткани, в том числе при инфекции. Белок необходим для деления, выживания и созревания новообразованных нейронов во взрослой зубчатой извилине гиппокампа и играет роль в восприятии боли и в возникновении *невропатической боли* [20]. Холин может вытеснять лизофосфатиды и ингибировать данный рецептор.

Производные холина также участвуют в ноцицепции через взаимодействия с фактором роста нервов (ФРН, ген *NGF*). Как известно, ФРН необходим для развития и поддержания симпатической и сенсорной нервной системы: активируя рецепторы NTRK1 и NGFR, ФРН воздействует на деление, дифференцировку и выживание нейронов [21]. Кроме того, ФРН участвует в ноцицепции: при дефектах гена *NGF*, приводящих к снижению активности ФРН, формируется сенсорная и вегетативная невропатия V (диагноз МІМ:608654) с дегенерацией нейронов дорсальных корешков и вегетативных ганглиев, потерей *восприятия боли и нарушениями температурной чувствительности кожи* [22]. Антитела к ФРН снижают *болевую чувствительность* и тревожные поведенческие реакции у мышей [23].

Молекула ФРН связывает лизофосфатидилинозитол и лизофосфатидилсерин между двумя цепями димера. Связанная с липидами форма ФРН проявляет усиленное ноцицептивное действие и способствует повышенному высвобождению гистамина из тучных клеток [22]. Холин может вытеснять лизофосфатидильные соединения из сайта связывания с ФРН, тем самым несколько снижая ноцицептивную активность белка ФРН при сохранении его нейротрофических свойств.

#### **Витамин В<sub>5</sub> (пантотеновая кислота)**

Пантотеновая кислота, соединение пантоевой кислоты и β-аланина [24], необходима для цикла Кребса. При дефиците витамина В<sub>5</sub> наблюдаются усталость и *неврологическая симптоматика, связанная с нарушением синтеза ацетилхолина* (ощущения онемения в руках и ногах, парестезии, судороги) [25].

Карнитин-пальмитоилтрансфераза 2 (ген *CPT2*) осуществляет митохондриальный синтез ацилкарнитин-нов из комплексов ацил-КоА [26], что является важным этапом для усвоения митохондриями длинноцепочечных жирных кислот и их бета-окисления. При дефиците активности карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 вследствие дефектов гена *CPT2* наблюдаются врожденная рецидивирующая миалгия [27] и вызванный стрессом миопатический дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 (диагноз МІМ:255110) с *эпизодами миалгии*. Эти симптомы усугубляются длительными физическими упражнениями, простудой или другой вирусной инфекцией [28]. Дефицит витамина В<sub>5</sub> сходным образом воздействует на активность данного фермента, способствуя развитию миалгии.

Кофермент А также необходим для активности метилкротоноил-КоА-карбоксилаз (см. ниже) и серин-пальмитоилтрансферазы 1 (ген *SPTLC1*), участвующей в сфинголипидном метаболизме. Дефекты гена *SPTLC1* вызывают *демиелинизацию и наследственную сенсорную невропатию* [29].

#### **Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин)**

Витамин В<sub>6</sub> необходим для биосинтеза пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛФ) – кофактора более 80 ПЛФ-зависимых ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов, аминокислот, жиров и нейротрансмиттеров [4].

ПЛФ синтезируется из поступающих с пищей нефосфорилированных витаминеров (пиридоксаля, пиридоксина,

пиридоксамина) посредством Zn/Mg-зависимого фермента пиридоксалькиназы (ген *PDXK*) [30]. Дефицит активности пиридоксалькиназы вследствие дефектов гена *PDXK* приводит к развитию моторно-сенсорной невропатии (диагноз МІМ:618511), характеризующейся формированием аксональной сенсомоторной полиневропатии уже в детском возрасте. Клинические признаки включают прогрессирующую слабость и атрофию дистальных мышц, значительные трудности при стоянии и ходьбе, арефлексию, прогрессирующее ухудшение зрения и *невропатическую боль* [31].

ПЛФ является кофактором упомянутой выше серин-пальмитоилтрансферазы 1 (ген *SPTLC1*), вовлеченной в метаболизм церамидов и сфинголипидов. [32]. Нарушения экспрессии гена *SPTLC1* приводят к *нарушению миелинизации* [33]. Дефекты гена также ассоциированы с демиелинизирующим заболеванием – сенсорной и вегетативной невропатией 1А (диагноз МІМ:162400). Данное заболевание проявляется, как правило, к 20–30 годам и характеризуется дегенерацией нейронов дорсальных корешков и вегетативных ганглиев, выраженными сенсорными аномалиями с различной степенью моторной и вегетативной дисфункции. Неврологический фенотип часто осложняется тяжелыми инфекциями, остеомиелитом и ампутациями. Начальными симптомами являются *потеря чувствительности к боли, осязанию, теплу и холоду в ногах, за которыми следует атрофия дистальных мышц* [29]. При дефицитах пиридоксина и пантотеновой кислоты активность фермента серин-пальмитоилтрансферазы 1 также снижается, что соответствует *обострению реакции на боль*.

Витамин В<sub>6</sub> также необходим для регуляции активности упомянутых ранее белков, участвующих в восприятии боли: TSPO (участвует в биосинтезе нейростероидов, регулируется через участие ПЛФ в метаболизме фолатов), кальциевый канал Cav2.2 (участвует в ноцицепции, ингибируется пиридоксином) и метионинсинтаза редуктаза (метаболизм фолатов и поддержка реакций метилирования).

#### **Витамин В<sub>7</sub> (витамин Н, биотин)**

Биотин является коферментом карбоксилаз, участвующих в переработке аминокислот, жирных кислот, а также в глюконеогенезе. Биотинилирование гистоновых белков в ядерном хроматине играет важную роль в поддержке стабильности ДНК и в экспрессии генов [34, 35].

Прием биотина *уменьшает невропатическую боль*, вызванную хроническим сужением седялищного нерва у крыс. Пероральное введение биотина (8 и 16 мг/кг перорально) с первого дня после операции до 21-го дня значительно уменьшало механическую аллодинию (p<0,001) и *тепловую гипералгезию* (p<0,05) [36]. Биотин уменьшает мышечные спазмы у пациентов на гемодиализе [37].

Одним из возможных механизмов воздействия биотина на боль является его взаимодействие с митохондриальными ферментами метилкротоноил-КоА-карбоксилазами (гены *MCCC1*, *MCCC2*), участвующими в катаболизме лейцина и изовалериановой кислоты. [38]. Дефицит метилкротоноил-КоА-карбоксилазы связан с *сильной мышечной болью* [39].

**Витамин В<sub>8</sub> (миоинозитол)**

Миоинозитол — один из девяти возможных стерео-изомеров 6-атомного спирта циклогексанола, из которого синтезируются фосфоинозитолы, принимающие участие в процессах внутриклеточной передачи сигнала от рецептора инсулина, факторов роста, нейротрансмиттеров и других сигнальных молекул [40]. Известны 380 инозитол-зависимых белков, многие из которых вовлечены в поддержку функционирования нервной системы (*нейротрофические и нейропротекторные роли*) [41], сердечно-сосудистой системы, иммунитета, соединительной ткани, метаболизма сахаров (сигнальный каскад рецептора инсулина) [42], расщепления жиров и *снижения уровня холестерина в крови* [43].

Ряд инозитол-зависимых белков вовлечены в процессы ноцицепции. Так, магний-зависимая S/T протеинкиназа D1 (PKC $\mu$ , ген *PRKD1*) осуществляет передачу сигналов по каскадам MAPK8/JNK1 и Ras, участвуя в активации ядерного фактора кВ (NF-кВ) и фосфатидилинозитол-4-киназы PI4KB для синтеза фосфоинозитол-липидов. Участвует в формировании воспалительных реакций через толл-рецептор TLR5, что способствует активации MAPK14/p38 и продукции воспалительных цитокинов [44]. Взаимодействие протеинкиназы D1 с ионным каналом VI сенсорных нейронов формирует болевую гиперчувствительность к термическому воздействию [45]. Мимикрируя под фосфоинозитолы, молекула миоинозитола является потенциальным ингибитором киназы PRKD1.

Протеинкиназа PKB (ген *AKT1*) участвует в регуляции всасывания глюкозы посредством инсулин-индуцированной транслокации переносчика глюкозы SLC2A4/GLUT4. Активация фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы В в ганглиях задних корешков и в спинном мозге способствует невропатической боли, вызванной лигированием спинномозговых нервов у крыс [46]. Фосфатидилинозитол-3-киназа PI3K C2 $\alpha$  (ген *PIK3C2A*) генерирует фосфатидилинозитол-фосфаты для внутриклеточной передачи сигналов от болевых рецепторов. Миоинозитол может ингибировать PI3K и активность AKT1.

Миоинозитол может регулировать активность различных *рецепторов, участвующих в передаче болевых сигналов*. Пуринорецептор P2Y1 (ген *P2RY1*) не только вызывает агрегацию тромбоцитов при участии фосфолипазы С [47], но и представляет собой перспективный таргетный белок при лечении депрессии и *хронической боли* [48]. Пуринергические болевые сигналы передаются через сигнальный путь РКС–инозитол [49]. Рецептор нейромедина-У (ген *NMUR2*) участвует в ноцицепции через сигнальные пути РКС–ЕРК и PI3K–AKT1 [50]. Нефосфорилированный миоинозитол может тормозить передачу сигнала по этим путям, тем самым снижая ноцицепцию.

**Витамин В<sub>9</sub> (фолаты)**

Общеизвестно, что недостаточность фолатов во время беременности способствует формированию пороков развития нервной системы плода из-за того, что нарушается биосинтез S-аденозилметионина, необходимого для метилирования ДНК во всех типах клеток, в том числе в нейронах [51]. Напомним, что метилирование ДНК поддерживается не только фолатами, но также холином, витаминами В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, ведь биотрансформации неактивной фолиевой кислоты в активные фолаты осуществляются рядом ферментов, среди которых особо следует отметить дигидрофолат редуктазу (ген *DHFR*) и метилентетрагидрофолат редуктазу (ген *MTHFR*). Нарушения активности этих генов и соответствующих белков будут приводить к дефициту активных фолатов внутри клетки. Нормальное состояние метилирования ДНК — важный фактор при лечении невропатической боли [52]. Фолат-зависимый белок *MeCP2 играет роль анальгетика* при передаче боли посредством регуляции пути CREB и микроРНК-132 [53].

Метионинсинтаза редуктаза (ген *MTRR*), активность которой зависит от обеспеченности витамином В<sub>2</sub> (ФАД, ФМН — кофакторы фермента), кобаламином (В<sub>12</sub>), фолатами и пиридоксином (В<sub>6</sub>), вовлечена в гомеостаз метионина и фолатов. Фермент MTRR реактивирует метионинсинтазу (MTR) посредством восстановительного метилирования кобаламина, который образует комплекс с MTR в реакциях метилирования [54]. Полиморфизмы генов *MTHFR* и *MTRR* ассоциированы со снижением выраженности проявлений мигрени в ответ на прием указанных витаминов группы В [55].

Кроме того, фолаты, пиридоксин и кобаламин также важны для поддержания активности упоминаемого ранее митохондриального рецептора бензодиазепинов TSPO. Недостаточность фолатов, витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, отрицательно влияя на биосинтез S-аденозилметионина, также нарушает и *нейростероидогенез в головном мозге* [9].

*Систематизация физиологических механизмов противоболевых эффектов витаминов группы В*  
*Systematization of the physiological mechanisms of the analgesic effects of B vitamins*

Механизм	Витамин											
	В <sub>1</sub>	В <sub>2</sub>	PP	В <sub>4</sub>	В <sub>5</sub>	В <sub>6</sub>	В <sub>7</sub>	В <sub>8</sub>	В <sub>9</sub>	В <sub>10</sub>	В <sub>12</sub>	
Молекулярные механизмы ноцицепции	+	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	
Антидепрессивный эффект	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	
Нейротрансмиссия	+	+	–	+	+	+	–	+	–	–	–	
Нейровоспаление	–	–	+	+	–	–	–	+	–	–	+	
Нейропротекция	–	+	–	+	–	–	–	+	–	+	+	
Нейротрофичность	+	+	–	+	–	–	+	+	+	–	+	
Миелинизация	+	+	+	+	+	+	–	+	–	–	+	
Метилирование ДНК	–	+	–	+	–	+	–	–	+	–	+	
<b>Суммарный балл витамина</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	

**Витамин В<sub>10</sub> (парааминобензойная кислота, ПАБК)**

Молекула ПАБК – промежуточный продукт биосинтеза фолиевой кислоты бактериями, в том числе обнаруженными в кишечном тракте человека (*E. coli* и др.). Бактерии-комменсалы человека генерируют ПАБК из хоризмата при участии ферментов 4-амино-4-дезоксихоризмат-синтазы и 4-амино-4-дезоксихоризмат-лиазы. Калиевая соль ПАБК используется в терапии фиброзных заболеваний; возможно применение ПАБК при хронической усталости и депрессии [56, 57]. ПАБК непосредственно взаимодействует по крайней мере с двумя белками, имеющими отношение к восприятию боли: с катионным каналом А1 (рецептор васоби) и с катионным каналом V4 (подобный ваниллоидному рецептору).

Катионный канал А1 (ген *TRPA1*) участвует в ноцицепции и в восприятии холода [58]. Дефекты гена *TRPA1* связаны с врожденным эпизодическим болевым синдромом (диагноз МІМ:615040), который характеризуется возникновением эпизодической изнурительной боли в верхней части тела, провоцируемой холодом или избыточными физическими нагрузками. Периоды интенсивной боли сопровождаются затруднением дыхания, тахикардией, потливостью, генерализованной бледностью, цианозом, ригидностью брюшной стенки. При этом не наблюдается изменений болевой чувствительности вне этих приступов боли [59]. Ингибирование каналов типа *TRPA1* в сенсорных нейронах способствует подавлению ноцицепции [60].

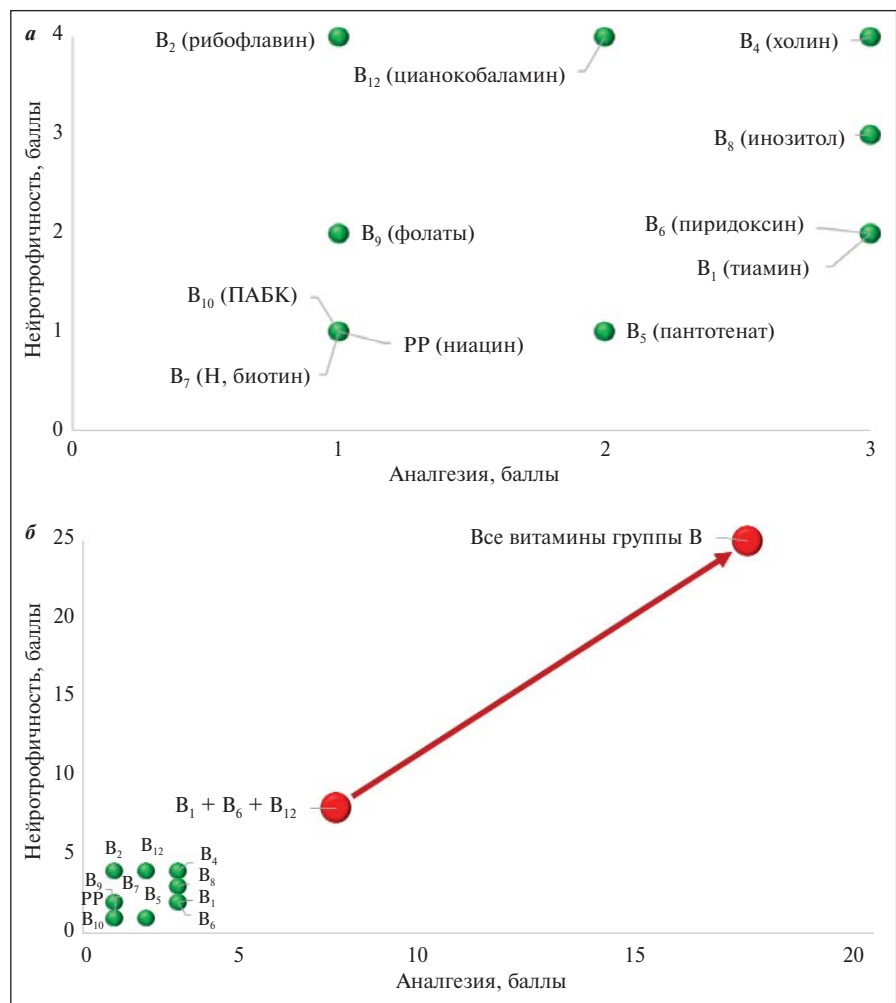
Катионный канал V4 (ген *TRPV4*) действует как регулятор внутриклеточных концентраций иона кальция, регулируя продукцию интерлейкина 8 и других провоспалительных цитокинов [61]. Вместе с белком PKD2 канал *TRPV4* образует механо- и термочувствительные ионные каналы [62]. Дефекты гена *TRPV4* связаны с наследственной дистальной двигательной невропатией (диагноз МІМ:600175), клинические проявления которой включают миалгию и мышечную атрофию, приводящую к слабости мышц бедра, разгибателей колена и стопы [63].

**Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин)**

Биоинформационный анализ В<sub>12</sub>-зависимых белков [4] продемонстрировал эффекты витамин В<sub>12</sub> на: 1) метаболизм жирных кислот; 2) кроветворение (через метилирование ДНК и метаболизм фолатов); 3) метаболизм микронутриентов (фолаты, витамин D, гем); 4) нейропротекторный и нейротрофический эффекты.

Содержание кобаламина в головном мозге снижено при деменции, дегенерации миелина, атрофии мозга, расширении желудочков мозга и при поражениях сосудов мозга. У пациентов с дефицитом витамина В<sub>12</sub> гистологически подтверждены демиелинизация и невропатия мелких нервных волокон [64]. После воспроизведения модели травматической боли у крыс применение витамина В<sub>12</sub> усиливало регенерацию аксонов, репарацию миелина [65]. Метилкобаламин облегчал невропатическую боль, вызванную винкристином, у крыс, снижая потерю периферических нервных волокон [66].

Витамин В<sub>12</sub> широко используется в лечении боли [67]. Прием витамина В<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг/сут в течение 50 дней пациентками с фибромиалгией значительно снижал тяжесть последней [68]. Дотации витамина В<sub>12</sub> улучша-



**Рис. 2. Противоболевые эффекты витаминов в координатах «аналгезия – нейротрофичность» (а) и сравнительные оценки баллов для различных комбинаций витаминов (б), на примере комплекса «В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>12</sub>» и 11 витаминов группы В «В<sub>1</sub> + В<sub>2</sub> + PP + В<sub>4</sub> (холин) + В<sub>5</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>7</sub> (Н) + В<sub>8</sub> + В<sub>9</sub> + В<sub>10</sub> (ПАБК) + В<sub>12</sub>» (Комплигам В Комплекс)**

**Fig. 2. Evaluation of the analgesic effects of vitamins in the coordinates “analgesia – neurotrophicity” (a) and comparison of the assessment (in points) of various combinations of vitamins (b) on the example of “В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>12</sub>” complex and eleven B vitamins “В<sub>1</sub> + В<sub>2</sub> + PP + В<sub>4</sub> (Choline) + В<sub>5</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>7</sub> (H) + В<sub>8</sub> + В<sub>9</sub> + В<sub>10</sub> (PABA) + В<sub>12</sub>” (Compligam B Complex)**

ют клинические исходы у пациентов с диабетической невропатией: метаанализ шести исследований подтвердил, что по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших витамин В<sub>12</sub>, наблюдалось значимое *снижение симптоматики невропатии* (-0,39; 95% ДИ от -0,73 до -0,05; p=0,03), в том числе *оценки боли* (-3,60; 95% ДИ от -4,68 до -1,43; p<0,001) [69]. Лечение диабетической невропатии с использованием метилкобаламина *per os* улучшает нейрофизиологические параметры миографии, потоотделения, оценку боли и качество жизни [70]. Дотации витамина В<sub>12</sub> имеют решающее значение для экспрессии белка LARPRTP в нейронах и в глии [71].

Таким образом, **каждый из витаминов группы В вносит определенный вклад в торможение болевых реакций**. Рассмотренные в настоящей статье противоболевые эффекты каждого из витаминов могут быть систематизированы в терминах восьми категорий, включающих *воздействие на факторы восприятия боли и анальгезии* (молекулярные механизмы ноцицепции, антидепрессивный эффект, нейротрансмиссия, нейровоспаление) и *нейрогенераторные факторы*, важные для лечения невропатической боли (нейропротекция, нейротрофичность, миелинизация, метилирование ДНК). Баллы для каждого витамина суммированы по соответствующим категориям в таблице.

Систематизированные в таблице данные фундаментальной биохимии могут быть наглядно иллюстрированы

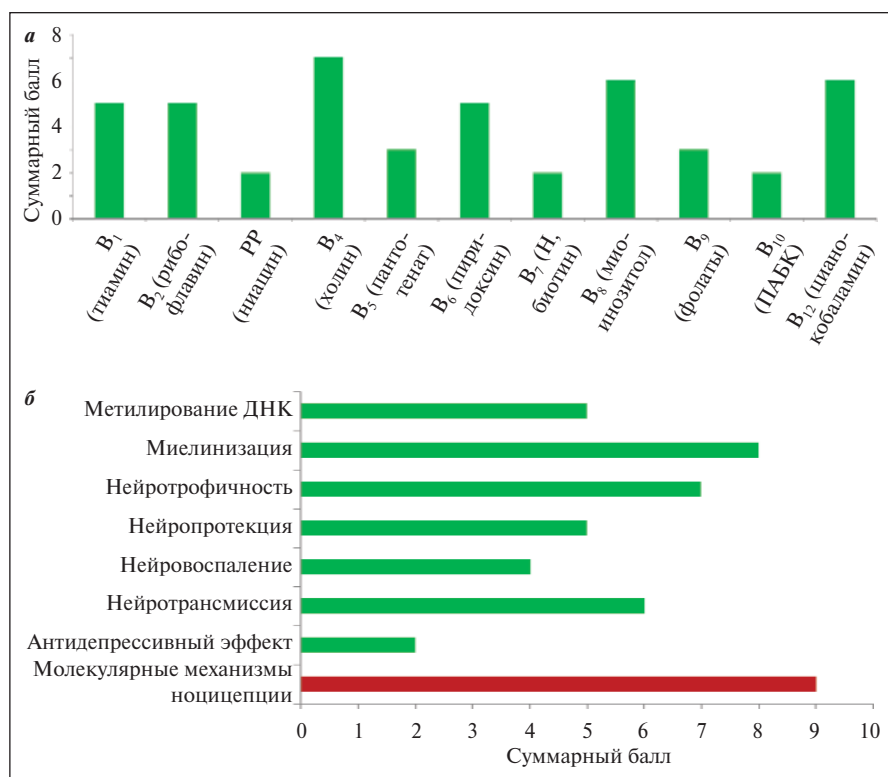
рядом диаграмм, отражающих распределение витаминов по восьми указанным выше категориям. В частности, каждый из витаминов характеризуется не только суммарным баллом вклада в противоболевой эффект (см. таблицу), но и парой баллов, отражающих вклад этого витамина в *воздействие на факторы восприятия боли и в нейрогенераторные факторы* (рис. 2, а, б). Из рис. 2 очевидно, что холин (В<sub>4</sub>), рибофлавин (В<sub>2</sub>) и инозитол (В<sub>8</sub>) существенно дополняют общеизвестную «противоболевую» комбинацию витаминов В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>12</sub>. Баллы для каждого витамина получены суммированием по соответствующим категориям.

Представленные в таблице данные могут быть использованы для характеристики противоболевых эффектов не только отдельных витаминов, но и витаминно-минеральных комплексов (ВМК; рис. 3). Например, для ВМК «Комплигам В Комплекс», в состав которого входят все рассмотренные в настоящей работе витамины группы В, очевиден синергический вклад практически каждого из витаминов в составе комплекса в молекулярные механизмы ноцицепции (выделено красным на рис. 3, б).

### Заключение

Более 70 лет в комплексной терапии боли в основном используются препараты только трех витаминов группы В: тиамин (В<sub>1</sub>), пиридоксина (В<sub>6</sub>) и, особенно, цианокобаламина (В<sub>12</sub>). Однако данные современной молекулярной фармакологии указывают на то, что и другие витамины группы В могут проявлять противоболевую и нейропротективную активность. Кроме того, они оказывают нейропротективные, нейротрофические и противовоспалительные эффекты. Как показал настоящий анализ, противоболевые эффекты витаминов группы В реализуются разными молекулярными механизмами. Поэтому витамины группы В могут дополнять друг друга в лечении невропатий различного генеза, боли и когнитивных нарушений.

Именно в связи с описанной синергией ВМК «Комплигам В Комплекс» может быть полезен в клинической практике для пациентов с болевыми синдромами и когнитивными нарушениями. В состав ВМК «Комплигам В Комплекс» входят все рассмотренные в настоящей статье витамины группы В: витамин В<sub>1</sub> (тиамин) – 5 мг, витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин) – 6 мг, витамин В<sub>3</sub> (РР, никотинамид) – 60 мг, витамин В<sub>4</sub> (холин) – 100 мг, витамин В<sub>5</sub> (пантотеновая кислота) – 15 мг, витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) – 6 мг, витамин В<sub>7</sub> (биотин) – 150 мкг, витамин В<sub>8</sub> (инозитол) – 250 мг, витамин В<sub>9</sub> (фолиевая кислота) – 600 мкг, витамин В<sub>10</sub> (парааминобензойная кислота) – 100 мг, витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) – 9 мкг.



**Рис. 3.** Суммарные баллы оценки в координатах «анальгезия – нейротрофичность» для отдельных витаминов (а) и ВМК (б). На рис. 6, б приведены данные, соответствующие синергическому составу ВМК «Комплигам В Комплекс»

**Fig. 3.** Total evaluation scores in the coordinates “analgesia - neurotrophicity” for individual vitamins (a) and vitamin-mineral complex (б). Fig. 3, б shows the data corresponding to the synergistic composition of the “Compligam B Complex” vitamin-mineral complex

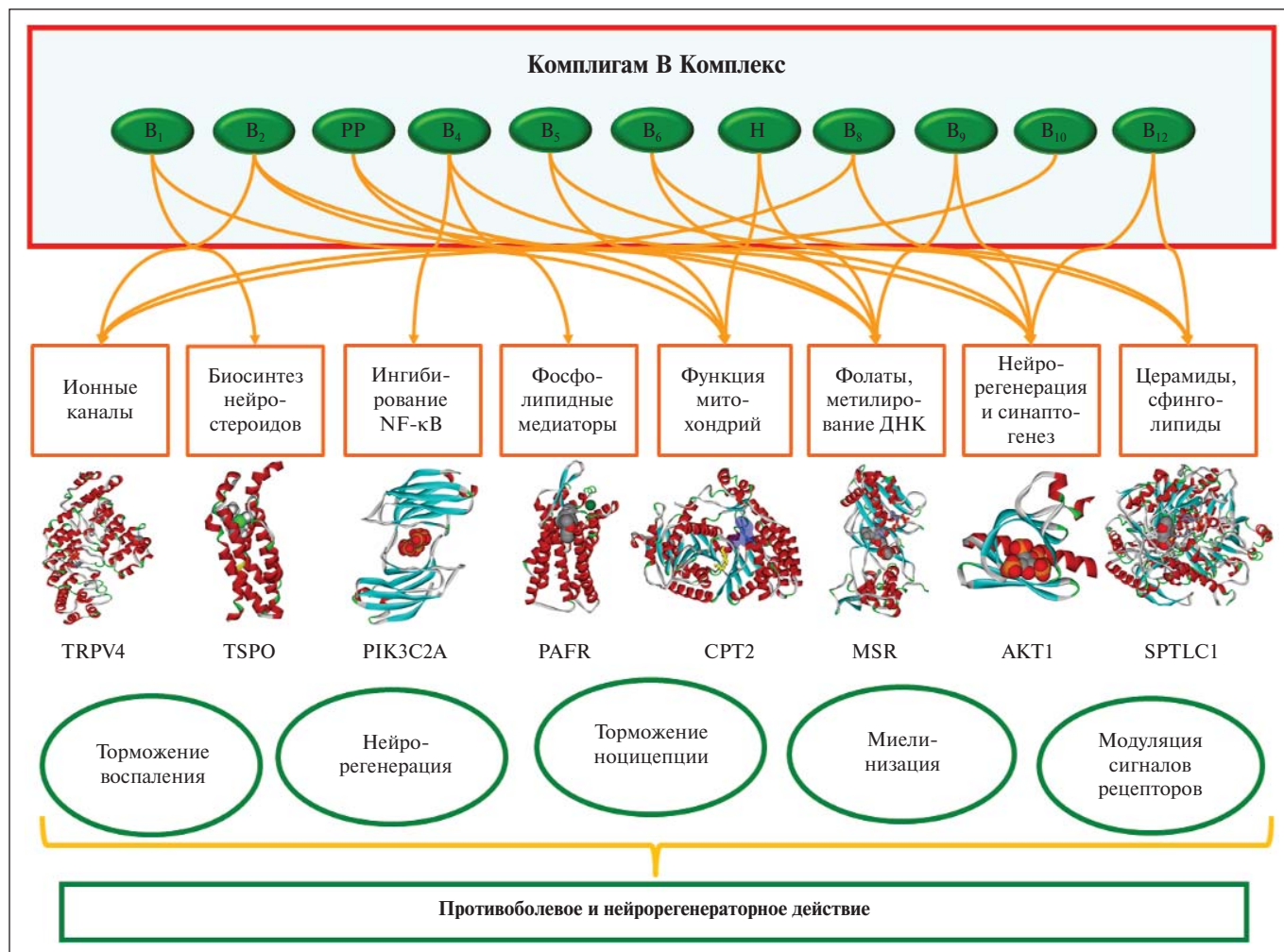


Рис. 4. Противоболовое действие ассоциации одиннадцати витаминов группы В через белки протеома человека  
 Fig. 4. Analgetic effect of the eleven B vitamins association through proteins of the human proteome

Воздействуя на функции ноцицептивных ионных каналов, биосинтез нейростероидов, NF-κB, поддерживая функцию митохондрий, метилирование геномной ДНК, нейрогенерацию и метаболизм церамидов/сфинголипидов, витамины группы В модулируют прохождение внутриклеточных сигналов от нейрорецепторов, способствуют

торможению воспаления, нейрогенерации, миелинизации и, в целом, торможению ноцицепции (рис. 4).

**Благодарность.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 20-12-00175-н), Ивановский государственный химико-технологический университет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aleshin VA, Mkrtychyan GV, Bunik VI. Mechanisms of Non-coenzyme Action of Thiamine: Protein Targets and Medical Significance. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Aug;84(8):829-50. doi: 10.1134/S0006297919080017
2. Торшин ИЮ, Громова ОА. О неврологических функциях и синергизме витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain2022001156 [Torshin IYu, Gromova OA. Neurological functions and synergism of vitamins В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> and В<sub>12</sub>. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain2022001156 (In Russ.)].
3. Torshin IYu (ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009. In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series. ISBN 1-60692-217-0
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(1):40-51. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(1):40-51 (In Russ.)].
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Стаховская ЛВ, Федотова ЛЭ. Хемореактивный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):50-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-50-57

- [Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Fedotova LE. Chemoreactomic analysis of thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, and benfotiamine molecules. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):50-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-50-57 (In Russ.)].
6. Taylor JM, Allen AM, Graham A. Targeting mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO) regulates macrophage cholesterol efflux and lipid phenotype. *Clin Sci (Lond)*. 2014 Nov;127(10):603-13. doi: 10.1042/CS20140047
7. Liu J, Huang J, Zhang Z, et al. Translocator Protein 18 kDa (TSPO) as a Novel Therapeutic Target for Chronic Pain. *Neural Plast*. 2022 Aug 29;2022:8057854. doi: 10.1155/2022/8057854
8. Bettendorff L, Goessens G, Sluse F, et al. Thiamine deficiency in cultured neuroblastoma cells: effect on mitochondrial function and peripheral benzodiazepine receptors. *J Neurochem*. 1995 May;64(5):2013-21. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64052013.x
9. El Hajj Chehadeh S, Dreumont N, Willekens J, et al. Early methyl donor deficiency alters cAMP signaling pathway and neurosteroidogenesis in the cerebellum of female rat pups. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Dec 1;307(11):E1009-19. doi: 10.1152/ajpendo.00364.2014
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Кобалава ЖД, Сорокина МА. О фундаментальных и клинических аспектах синергидного действия магния и рибофлавина в терапевтической практике. *Терапия*. 2018;19(1):119-31. [Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, Sorokina MA. About fundamental and clinical aspects of magnesium and riboflavin synergic action in therapeutic practice. *Terapiya*. 2018;19(1):119-31 (In Russ.)].
11. Gorman KM, Meyer E, Grozeva D, et al. Bi-allelic Loss-of-Function CACNA1B Mutations in Progressive Epilepsy-Dyskinesia. *Am J Hum Genet*. 2019 May 2;104(5):948-56. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.005
12. Chen K, Wang T, Li Y, et al. Rhodjaponin VI indirectly targets Cav2.2 channels via N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein to alleviate neuropathic pain. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Mar;13(3):1326-36. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.021
13. Huang SK, Lu CW, Lin TY, Wang SJ. Neuroprotective Role of the B Vitamins in the Modulation of the Central Glutamatergic Neurotransmission. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(4):292-301. doi: 10.2174/1871527320666210902165739
14. Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125
- [Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125 (In Russ.)].
15. Kotaka M, Gover S, Vandeputte-Rutten L, et al. Structural studies of glucose-6-phosphate and NADP+ binding to human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2005 May;61(Pt 5):495-504. doi: 10.1107/S0907444905002350
16. Sun Q, Zhang BY, Zhang PA, et al. Downregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase contributes to diabetic neuropathic pain through upregulation of toll-like receptor 4 in rats. *Mol Pain*. 2019 Jan-Dec;15:1744806919838659. doi: 10.1177/1744806919838659
17. Громова ОА, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Систематический анализ эффектов холина на нервную систему на основе биохимических маршрутов. Анализ независимой литературы по молекулярной фармакологии и клиническим исследованиям. *Трудный пациент*. 2009;7(4-5):13-8. [Gromova OA, Rudakov KV, Torshin IYu. Systematic analysis of the effects of choline on the nervous system based on biochemical pathways. Analysis of independent literature on molecular pharmacology and clinical research. *Trudnyu patsient*. 2009;7(4-5):13-8 (In Russ.)].
18. Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Platelet-activating factor and pain. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1159-62. doi: 10.1248/bpb.34.1159
19. Motoyama N, Morita K, Kitayama T, et al. Pain-releasing action of platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal models and the mechanisms of action. *Eur J Pain*. 2013 Sep;17(8):1156-67. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00289.x
20. Tager AM, LaCamera P, Shea BS, et al. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med*. 2008 Jan;14(1):45-54. doi: 10.1038/nm1685
21. Carvalho OP, Thornton GK, Hertecant J, et al. A novel NGF mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSN5 neuropathy. *J Med Genet*. 2011 Feb;48(2):131-5. doi: 10.1136/jmg.2010.081455
22. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet*. 2004 Apr 15;13(8):799-805. doi: 10.1093/hmg/ddh096
23. Berry A, Aloe L, Rossi S, et al. Conjunctivally administered NGF antibody reduces pain sensitivity and anxiety-like behavioral responses in aged female mice. *Behav Brain Res*. 2010 Jul 11;210(2):284-7. doi: 10.1016/j.bbr.2010.02.037. Epub 2010 Feb 25.
24. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Никонов АА. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010;12(2):29-36. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Nikonov AA. Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (hot flashes) in women during menopause and the mechanism of action of beta-alanine. New clinical and pharmacological concept. *Ginekologiya = Gynecology*. 2010;12(2):29-36 (In Russ.)].
25. Shi L, Tu BP. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Curr Opin Cell Biol*. 2015 Apr;33:125-31. doi: 10.1016/j.ceb.2015.02.003
26. Violante S, Ijlst L, van Lenthe H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2: New insights on the substrate specificity and implications for acylcarnitine profiling. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Sep;1802(9):728-32. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.06.002
27. Arelin M, Zierz S, Ceglarek U, et al. Recurrent Myalgia since Early Infancy-Misleading Clinical Course in a Child with Carnitine Palmitoyltransferase-II Deficiency. *Neuropediatrics*. 2020 Feb;51(1):53-6. doi: 10.1055/s-0039-1694977
28. Taggart RT, Smail D, Apolito C, Vladutiu GD. Novel mutations associated with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Hum Mutat*. 1999;13(3):210-20. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:3<210::AID-HUMU5>3.0.CO;2-0
29. Dawkins JL, Hulme DJ, Brahmabhatt SB, et al. Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I. *Nat Genet*. 2001 Mar;27(3):309-12. doi: 10.1038/85879
30. Hanna MC, Turner AJ, Kirkness EF. Human pyridoxal kinase. cDNA cloning, expression, and modulation by ligands of the benzodiazepine receptor. *J Biol Chem*. 1997 Apr 18;272(16):10756-60. doi: 10.1074/jbc.272.16.10756
31. Chelban V, Wilson MP, Warman Chardon J, et al. PDXK mutations cause polyneuropathy responsive to pyridoxal 5'-phosphate supplementation. *Ann Neurol*. 2019 Aug;86(2):225-40. doi: 10.1002/ana.25524
32. Han G, Gupta SD, Gable K, et al. Identification of small subunits of mammalian serine palmitoyltransferase that confer distinct acyl-CoA substrate specificities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 May 19;106(20):8186-91. doi: 10.1073/pnas.0811269106
33. Mühle C, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J. Sphingolipids in psychiatric disorders and pain syndromes. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(216):431-56. doi: 10.1007/978-3-7091-1511-4\_22
34. Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent CO<sub>2</sub> metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci*. 2012 Nov;21(11):1597-619. doi: 10.1002/pro.2156



35. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008 Nov 1;3(6):715-24. doi: 10.1586/17446651.3.6.715
36. Abed AR, Abed A, Banafshe HR, et al. Effect of biotin supplementation on neuropathic pain induced by chronic constriction of the sciatic nerve in the rat. *Res Pharm Sci.* 2021 May 12;16(3):250-9. doi: 10.4103/1735-5362.314823
37. Oguma S, Ando I, Hirose T, et al. Biotin ameliorates muscle cramps of hemodialysis patients: a prospective trial. *Tohoku J Exp Med.* 2012 Jul;227(3):217-23. doi: 10.1620/tjem.227.217
38. Chu CH, Cheng D. Expression, purification, characterization of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCCC). *Protein Expr Purif.* 2007 Jun;53(2):421-7. doi: 10.1016/j.pep.2007.01.012
39. Boneh A, Baumgartner M, Hayman M, Peters H. Methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency associated with severe muscle pain and physical disability in an adult. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1139-40. doi: 10.1007/s10545-005-0163-1
40. Лиманова ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2013;28 (3):32-41. [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Systematic analysis of the molecular physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2013;28(3):32-41 (In Russ.)].
41. Калачева АГ, Торшин ИЮ, Стельмашук ЕВ и др. Нейропротекторное действие миоинозитола на клеточной модели глутаматного стресса как основа для профилактики нарушений внутриутробного развития головного мозга. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2018;(3):9-20. doi: 10.24411/2587-7836-2018-10018 [Kalacheva AG, Torshin IYu, Stelmashuk EV, et al. Neuroprotective effect of myoinositol on the cellular model of glutamate stress as a basis for the prevention of disorders of intrauterine development of the brain. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2018;(3):9-20 (In Russ.)].
42. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528
43. Rapiejko PJ, Northup JK, Evans T, et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem J.* 1986 Nov 15;240(1):35-40. doi: 10.1042/bj2400035
44. Ivison SM, Graham NR, Bernales CQ, et al. Protein kinase D interaction with TLR5 is required for inflammatory signaling in response to bacterial flagellin. *J Immunol.* 2007 May 1;178(9):5735-43. doi: 10.4049/jimmunol.178.9.5735
45. Zhu H, Yang Y, Zhang H, et al. Interaction between protein kinase D1 and transient receptor potential V1 in primary sensory neurons is involved in heat hypersensitivity. *Pain.* 2008 Jul 31;137(3):574-88. doi: 10.1016/j.pain.2007.10.025
46. Xu JT, Tu HY, Xin WJ, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B/Akt in dorsal root ganglia and spinal cord contributes to the neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats. *Exp Neurol.* 2007 Aug;206(2):269-79. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.05.029
47. Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem.* 1998 Jan 23;273(4):2030-4. doi: 10.1074/jbc.273.4.2030
48. Zou Y, Yang R, Li L, et al. Purinergic signaling: a potential therapeutic target for depression and chronic pain. *Purinergic Signal.* 2023 Mar;19(1):163-72. doi: 10.1007/s11302-021-09801-x
49. Jimenez E, Zafra F, Perez-Sen R, et al. P2Y purinergic regulation of the glycine neurotransmitter transporters. *J Biol Chem.* 2011 Mar 25;286(12):10712-24. doi: 10.1074/jbc.M110.167056
50. Torres R, Croll SD, Vercollone J, et al. Mice genetically deficient in neuromedin U receptor 2, but not neuromedin U receptor 1, have impaired nociceptive responses. *Pain.* 2007 Aug;130(3):267-78. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.036
51. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011 Summer;4(2):52-9.
52. Jiang W, Tan XY, Li JM, et al. DNA Methylation: A Target in Neuropathic Pain. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 7;9:879902. doi: 10.3389/fmed.2022.879902. eCollection 2022.
53. Zhang R, Huang M, Cao Z, et al. MeCP2 plays an analgesic role in pain transmission through regulating CREB / miR-132 pathway. *Mol Pain.* 2015 Apr 12;11:19. doi: 10.1186/s12990-015-0015-4
54. Wolthers KR, Lou X, Toogood HS, et al. Mechanism of coenzyme binding to human methionine synthase reductase revealed through the crystal structure of the FNR-like module and isothermal titration calorimetry. *Biochemistry.* 2007 Oct 23;46(42):11833-44. doi: 10.1021/bi701209p. Epub 2007 Sep 25.
55. Menon S, Lea RA, Roy B, et al. Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes act independently to reduce migraine disability in response to vitamin supplementation. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Oct;22(10):741-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835766b6
56. Brown GM. The biosynthesis of folic acid. II. Inhibition by sulfonamides. *J Biol Chem.* 1962 Feb;237:536-40.
57. Maki T, Takeda K. Benzoic Acid and Derivatives. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH. doi: 10.1002/14356007.a03\_555. ISBN 3527306730
58. Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, et al. TRPA1 underlies a sensing mechanism for O2. *Nat Chem Biol.* 2011 Aug 28;7(10):701-11. doi: 10.1038/nchembio.640
59. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron.* 2010 Jun 10;66(5):671-80. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.030
60. Bang S, Yang TJ, Yoo S, et al. Inhibition of sensory neuronal TRPs contributes to anti-nociception by butamben. *Neurosci Lett.* 2012 Jan 11;506(2):297-302. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.026
61. Itoh Y, Hatano N, Hayashi H, et al. An environmental sensor, TRPV4 is a novel regulator of intracellular Ca<sup>2+</sup> in human synoviocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 Nov;297(5):C1082-90. doi: 10.1152/ajpcell.00204.2009
62. Köttgen M, Buchholz B, Garcia-Gonzalez MA, et al. TRPP2 and TRPV4 form a polymodal sensory channel complex. *J Cell Biol.* 2008 Aug 11;182(3):437-47. doi: 10.1083/jcb.200805124
63. Boehmerle W, Huehnen P, Lee SLL, et al. TRPV4 inhibition prevents paclitaxel-induced neurotoxicity in preclinical models. *Exp Neurol.* 2018 Aug;306:64-75. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.04.014
64. Günes HN, Bekircan-Kurt CE, Tan E, Erdem-Özdamar S. The histopathological evaluation of small fiber neuropathy in patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Acta Neurol Belg.* 2018 Sep;118(3):405-10. doi: 10.1007/s13760-017-0847-y
65. Wu F, Xu K, Liu L, et al. Vitamin B(12) Enhances Nerve Repair and Improves Functional Recovery After Traumatic Brain Injury by Inhibiting ER Stress-Induced Neuron Injury. *Front Pharmacol.* 2019 Apr 24;10:406. doi: 10.3389/fphar.2019.00406
66. Xu J, Wang W, Zhong XX, et al. EXPRESS: Methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: Effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain.* 2016 Jun 15;12:1744806916657089. doi: 10.1177/1744806916657089
67. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64

[Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64 (In Russ)].

68. Gharibpoor F, Ghavidel-Parsa B, Sattari N, et al. Effect of vitamin B<sub>12</sub> on the symptom severity and psychological

profile of fibromyalgia patients; a prospective pre-post study. *BMC Rheumatol*. 2022 Sep 1;6(1):51. doi: 10.1186/s41927-022-00282-y

69. Karedath J, Batool S, Arshad A, et al. The Impact of Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation on Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022 Nov 22;14(11):e31783. doi: 10.7759/cureus.31783

70. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(2):395. doi: 10.3390/nu13020395

71. Zhang A, Ackley BD, Yan D. Vitamin B<sub>12</sub> Regulates Glial Migration and Synapse Formation through Isoform-Specific Control of PTP-3/LAR P RTP Expression. *Cell Rep*. 2020 Mar 24;30(12):3981-8.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2020.02

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
17.05.2023/14.07.2023/16.07.2023

### 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.

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

## Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г.

31 марта 2023 г. в Москве состоялось первое заседание Совета экспертов, на котором обсуждались новые возможности терапии хронической ишемии мозга (ХИМ) — одной из самых частых причин развития сосудистых когнитивных нарушений у пациентов среднего и пожилого возраста. Рассмотрены вопросы скрининга, диагностики и лечения пациентов с ХИМ, в том числе за счет взаимодействия неврологов со специалистами смежного профиля.

**Ключевые слова:** Совет экспертов; резолюция; хроническая ишемия мозга; когнитивные нарушения; терапия, Целлекс®.

**Для ссылки:** Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):139–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143

### *Resolution of the Council of Experts on the topic “New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia”, March 31, 2023*

On March 31, 2023, the first meeting of the Council of Experts was held in Moscow to discuss new options for the treatment of chronic cerebral ischemia (CCI), one of the most common causes of vascular cognitive impairment in middle-aged and elderly patients. The issues of screening, diagnosis and treatment of patients with CCI, including through the interaction of neurologists with related specialists, are discussed.

**Keywords:** Council of Experts; resolution; chronic cerebral ischemia; cognitive impairment; therapy, Cellex®.

**For reference:** Resolution of the Council of Experts on the topic “New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia”, March 31, 2023. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):139–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143

31 марта 2023 г. в Москве состоялось первое заседание Совета экспертов, на котором обсуждались новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Экспертный совет прошел под председательством доктора медицинских наук, профессора, заведующей многопрофильным клинико-диагностическим центром Академической поликлиники на Воронцовом Поле (МКДЦ, Научный центр неврологии), заслуженного врача Российской Федерации **Бельской Галины Николаевны** и доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической фармакологии 1-го лечебного факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Минздрава России **Путиловой Марины Викторовны**.

#### **В состав Совета экспертов также вошли:**

- **Чуканова Елена Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- **Мешкова Кетевана Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- **Щукин Иван Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- **Мхитарян Элен Араиковна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО, заведующая лабораторией нейрогеронтологии и когнитивных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.



Председатели Совета экспертов —  
Г.Н. Бельская и М.В. Путилова



Е.И. Чуканова



И.А. Щукин



Э.А. Мхитарян

В начале заседания эксперты обсудили новые возможности терапии пациентов с ХИМ, так как это — одна из самых частых причин развития сосудистых когнитивных нарушений (КН) у пациентов среднего и пожилого возраста. В предпензионном возрасте КН выявляются у трети мужчин и практически у половины женщин [1].

Эксперты обсудили факторы риска развития церебральной микроангиопатии, которые приводят к развитию КН на фоне хронической ишемии мозга: артериальная гипертензия, метаболический синдром, дислипидемия, сахарный диабет и др. [2].

Также эксперты обсудили вопросы когнитивной реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Восстановление когнитивных функций (КФ) — приоритет в реабилитации, поскольку у пациентов с инсультом снижение КФ через 1–3 года происходит быстрее, чем у лиц без инсульта в анамнезе [3], что приводит к дезадаптации пациента в его повседневной жизни, существенно снижает качество жизни, ухудшает прогноз реабилитационных мероприятий и негативно влияет на приверженность лечению.

Эксперты пришли к выводу о том, что необходима оптимизация существующей тактики скрининга, диагностики и лечения пациентов с ХИМ, в том числе за счет взаимодействия неврологов со специалистами смежного профиля. Обсуждалось введение комплексной междисциплинарной программы профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения КН у лиц пожилого и старческого возраста.

На заседании обсуждались типичные нейровизуализационные маркеры ХИМ, было отмечено, что различные структурные поражения головного мозга встречаются у 89,5% пациентов, а «немые» лакунарные инфаркты — у 44–59% [4].

Эксперты отметили, что в основе терапии ХИМ должно быть воздействие на модифицируемые факторы риска ХИМ, а именно: изменение образа жизни (отказ от курения, нормализация массы тела и т. д.), регулярные физические нагрузки, тренировки когнитивной сферы, эмоциональное спокойствие, коррекция нарушений слуха и зрения, социальная активность. Реабилитация при постинсультных КН должна быть направлена на восстановление повседневной активности и бытовой адаптации (гигиенические процедуры, одевание и др.).

Для коррекции сердечно-сосудистых факторов риска необходимо назначать этиотропную терапию, опираясь на соответствующие клинические рекомендации: антигипертензивную терапию при артериальной гипертензии; статины или другую липидоснижающую терапию; необходима коррекция гиперлипидемии у пациентов с сахарным диабетом, антикоагулянтная, антиагрегантная терапия и т. д.

В рамках новых возможностей патогенетической терапии КН при ХИМ и у пациентов, перенесших инсульт, эксперты обсудили применение нейропептидных препаратов [5].

Нейропептиды — универсальные регуляторы, построенные как комбинации аминокислот. Нейропептидные препараты способны селективно связываться с эндогенными белками. Пептиды в качестве молекулярных векторов проникают через гематоэнцефалический барьер,

активируются в эндотелиальных клетках; кроме того, они обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными и противовоспалительными свойствами. М.В. Путилина подчеркнула, что доказанное преимущество имеют пептиды эмбрионального происхождения, так как именно они могут индуцироваться и активироваться для дифференцировки прогениторных клеток, приводя к замещению утраченных нейронов, глиальных клеток, улучшению местного микроокружения, стимулированию развития кровеносных сосудов, регулированию воспалительных реакций и восстановлению гомеостаза мозга [6]. Эксперты сошлись во мнении, что преимуществом среди всех пептидных препаратов обладает Целлекс® благодаря наличию в его составе эмбриональных белков.

Целлекс® — это инновационный оригинальный нейрометаболический препарат, который представляет собой комплекс нативных тканеспецифических белков и полипептидов стволовых и прогениторных клеток и который получают из головного мозга эмбрионов свиней, что обеспечивает его полимодальный механизм действия. Основная часть белковых молекул препарата Целлекс® — проферменты, относящиеся к классу протеинкиназ и регуляторов клеточного метаболизма, активизирующихся при изменениях тканевого гомеостаза с индивидуальной тканеспецифической регуляцией. Белково-полипептидные факторы роста и дифференцировки нервных клеток, регуляторы процессов апоптоза и аутофагии, а также сигнальные белки — митогены и морфогены эмбриогенеза — обеспечивают нейропротективное и нейрорепаративное действие препарата. Прямое нейропротективное действие препарата осуществляется за счет регуляции концентраций пула нейротрансмиттеров, что приводит к торможению спilloвера возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) и повышению уровня тормозной нейромедиации (гамма-аминомасляной кислоты и таурина). Стимуляция ГАМК-ергической медиации тормозит катионную дестабилизацию мембран нейронального и глиального пула клеток и активирует альтернативные пути синтеза макроэргических молекул — гуанозинтрифосфата — за счет запуска аминокислотного шунта цикла Робертса [7].

Активация вторичной нейропротекции происходит за счет восстановления сигналов аутофагии, стимуляции процессов синаптогенеза, дендритогенеза и аксоногенеза, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов. Снижение астроцитами экспрессии глиофибрилярного кислого белка (glyo-fibrillary acid protein, GFAP) в очаге некроза ткани мозга и зоны пенумбры снижает уровень астроглиоза, регулируя процессы ремиелинизации и восстановления гематоэнцефалического барьера. При этом отмечается тканеспецифическое и системное действие препарата с восстановлением регенеративно-репаративного потенциала клеток мозга, уменьшением числа поврежденных клеток и выраженности перифокального отека зоны пенумбры (способствует значительному ограничению очага некроза мозговой ткани) с последующим восстановлением микроциркуляции и общей перфузии нервной ткани [7].

Системное воздействие факторов роста, дифференцировки и сигнальных молекул обеспечивает сокращение сро-

ков реабилитации пациентов с ХИМ и способствует восстановлению двигательной, чувствительной и когнитивной функций. Препарат Целлекс® имеет показания к применению при ХИМ с легкими и умеренными нейрокогнитивными расстройствами сосудистого генеза, а также при острых нарушениях мозгового кровообращения в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в составе комплексной терапии, зарегистрированные в инструкции по медицинскому применению Минздрава России от 23.01.2023 [7].

Эксперты обсудили особенно важные с точки зрения патогенеза ХИМ механизмы действия препарата Целлекс®: улучшение нейропластичности, положительное влияние на рост нейронов, аксонов, дендритов, синапсов и образование синаптических связей, регуляцию развития и ремоделирования кровеносных сосудов, эндотелиальных клеток [7]. Эффекты препарата Целлекс® обусловлены нормализацией белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров, в частности, возбуждающих аминокислот, а также активацией процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, нормализацией тканевой иммунорегуляции, угнетением иммуногенной цитотоксичности макрофагов. В экспериментальных работах была доказана способность препарата Целлекс® уменьшать выраженность повреждения клеток в зоне пенумбры, ограничивать зону инфаркта, а также стимулировать процессы физиологической и репаративной регенерации [8].

Проанализировав доклинические и клинические исследования, эксперты обсудили преимущество терапии препаратом Целлекс® при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов), снижение концентрации маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, значимое улучшение КФ у пациентов с умеренными КН, уменьшение выраженности депрессивных нарушений [9].

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании TSEL-IV-2013 [8] среди пациентов с постинсультными речевыми расстройствами в группе с выраженными речевыми нарушениями прирост баллов к 21-му дню лечения препаратом Целлекс® более чем на 50% превосходил результаты, полученные в контрольной группе. При добавлении препарата Целлекс® к реабилитационным мероприятиям отмечалось уменьшение выраженности всех типов афазий [10, 11]. При постинсультных КН Целлекс® улучшал показатели КФ по тесту «информация – концентрация внимания – память», Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [8, 10].

Особого внимания заслуживают представленные И.А. Шукиным результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Целлекс® при лечении КН у пациентов с ХИМ в составе комплексной терапии в параллельных группах (CogniCell/2018). В исследовании приняли участие 300 пациентов с умеренными и легкими КН при ХИМ в семи клинических центрах Российской Федерации. В исследовании было доказано, что терапия препаратом Целлекс® приводит к значимо более выраженному улучше-

нию КФ в сравнении с плацебо: первичная конечная точка ( $\geq 26$  баллов по шкале MoCA, что соответствует нормальному состоянию КФ) была достигнута у 47,7% пациентов. Анализ вторичных конечных точек показал значимые различия по сравнению с плацебо в виде улучшения состояния КФ в группе пациентов, получавших препарат Целлекс®: по шкале MoCA после первого (с 1-х по 10-е сутки исследования, перерыв 10 дней) и второго (с 21-х по 30-е сутки исследования) курсов терапии, по Батарее тестов лобной дисфункции, а также устойчивости внимания у пациентов с легкими и умеренными КН. Также уменьшились тревожность (не было отмечено в группе плацебо) и депрессия по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) на фоне терапии препаратом Целлекс®.

Также было отмечено увеличение содержания нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и глиального нейротрофического фактора роста (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF).

Эксперты обратили внимание на безопасность препарата Целлекс®, а именно – отсутствие серьезных нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий во всех исследованиях, что, очевидно, связано с подкожным путем введения препарата Целлекс®, поскольку оптимальная эффективная суточная доза препарата – 0,1 мг на 1 мл – при однократном подкожном введении достаточна для стимуляции рецепторов нервных клеток, так как средние эффективные дозы нейротрофинов для стимуляции роста составляют всего несколько десятков нанограммов. Это в сотни раз ниже минимальных эффективных доз других нейротрофических препаратов!

В рамках неинтервенционного наблюдательного исследования по оценке эффективности применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с ХИМ и умеренными КН [12] оценивались результаты применения препарата Целлекс® у 90 пациентов в возрасте от 45 до 69 лет с ХИМ и умеренными КН. Сравнивались два режима терапии препаратом Целлекс®: пациенты обеих групп получали его по 1 мг/мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, больным 2-й группы через 2 мес был проведен повторный курс инъекций препарата Целлекс® по 1 мг/мл 1 раз в день на протяжении 10 дней. Через 2 мес после повторного курса терапии препаратом Целлекс® значимо улучшилось КФ по шкале MMSE и зрительно-пространственные навыки по тесту рисования часов, результаты которого приближались к нормальным.

Кроме того, через 2 мес после повторного курса терапии препаратом Целлекс® увеличились концентрация внимания и средний балл по Батарее тестов лобной дисфункции. Учитывая результаты данного исследования, эксперты пришли к выводу, что пациентам с ХИМ и легкими или умеренными КН препарат Целлекс® целесообразно назначать в дозе 0,1 мг/мл 1 раз в сутки подкожно в течение 10 дней и, при необходимости, провести повторный курс терапии через 10 дней.

Таким образом, на основании имеющейся доказательной базы эксперты пришли к заключению, что терапия препаратом Целлекс® значительно улучшает КФ головного мозга, в связи с чем эксперты рекомендовали его применение в терапии пациентов с ХИМ.

**В результате дискуссии были выработаны следующие рекомендации:**

1. В основе терапии и профилактики прогрессирующего ХИМ должна лежать коррекция факторов риска цереброваскулярных заболеваний: артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, фибрилляции предсердий и др. Для коррекции этих факторов риска назначается лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

2. Немедикаментозные методы коррекции КН при ХИМ должны включать модификацию образа жизни, а также коррекцию эмоциональных расстройств, нарушений слуха и зрения.

3. Немедикаментозное лечение КН у пациентов, перенесших инсульт, должно включать проведение поведенческой терапии. Когнитивная реабилитационная терапия должна включать компенсационное лечение, модульную или комплексную/мультимодальную реабилитацию.

4. Медикаментозные методы лечения должны включать этиотропную и патогенетическую терапию. Патогенетическая терапия КН при ХИМ и у пациентов, перенесших инсульт, должна включать назначение нейропептида, такого как препарат Целлекс®, который имеет значительную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности, зарекомендовал себя как полимодальный препарат с нейропротективным и нейрорепаративным действием.

5. Необходимо проводить совместные образовательные проекты для врачей разных специальностей по вопросам диагностики и лечения пациентов с ХИМ

6. Учитывая высокую социальную значимость КН, необходимо вести информационную работу с пациентами о важности своевременной профилактики и лечения ХИМ.

7. Необходимо разработать и опубликовать консенсус по возможностям коррекции КН при ХИМ и роли нейропептидных препаратов в терапии ХИМ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
- Концевая АВ, Калинина АМ, Иванова ЕС и др. Укрепление общественного здоровья и медицинская профилактика. Руководство для Центров общественного здоровья и медицинской профилактики. Драпкина ОМ, Салагай ОО, редакторы. Москва: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2021. С. 296. [Koncevaia AV, Kalinina AM, Ivanova ES, et al. *Ukrepnie obshchestvennogo zdorov'ya i meditsinskaya profilaktika. Rukovodstvo dlya Tsentrov obshchestvennogo zdorov'ya i meditsinskoy profilaktiki* [Strengthening public health and medical prevention. Guidelines for Centers for Public Health and Medical Prevention]. Drapkina OM, Salagaj OO, editors. Moscow: FGBU «NMIC TPM» Minzdrava Rossii; 2021. P. 296 (In Russ.).]
- Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, et al. Long-Term Cognitive Decline After Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2022;53(4):1318-27. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035796
- Остроумова ОД. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией. *РМЖ*. 2020;(6):40-4. [Ostroumova OD. Cognitive dysfunction in middle-aged patients with arterial hypertension. *RMJ*. 2020;(6):40-4 (In Russ.).]
- Путилина МВ. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12-2):64-9. [Putilina MV. Neuroplasticity as a basis for early rehabilitation of stroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(12-2):64-9 (In Russ.).]
- Путилина МВ. Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции. *Медицинский совет*. 2023;(3):17-23. doi: 10.21518/ms2023-042 [Putilina MV. Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):17-23. doi: 10.21518/ms2023-042 (In Russ.).]
- Инструкция по применению лекарственного препарата Целлекс®. [Instructions for use of the medicinal product Cellex®].
- Танашян ММ, Домашенко МА, Максимова МЮ. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2017;(3):36-40. [Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2017;(3):36-40 (In Russ.).]
- Камчатнов ПР, Абусева БА, Ханмурзаева СБ и др. Результаты оценки эффективности применения препарата Целлекс у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):67-74. doi: 10.17116/jnevro202312301167 [Kamchatnov PR, Abusueva BA, Khanmurzaeva SB, et al. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(1):67-74. doi: 10.17116/jnevro202312301167 (In Russ.).]
- Бельская ГН. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):117-22. doi: 10.17116/jnevro2021121101117 [Belskaya GN. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):117-22. doi: 10.17116/jnevro2021121101117 (In Russ.).]
- Хасанова ДР, Данилова ТВ, Дёмин ТВ и др. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2018;(9):14-9. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19 [Khasanova DP, Danilova TV, Demin TV, et al. The effect of Cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(9):14-9. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19 (In Russ.).]
- Абусева БА, Евзельман МА, Камчатнов ПР, Умарова ХЯ. Эффективность применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(3):17-23. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23 [Abusueva BA, Evzel'man MA, Kamchatnov PR, Umarova KYu. Efficacy of Cellex in patients with mild cognitive impairment. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016;6(3):17-23. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
11.04.2023/31.05.2023/02.06.2023

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

Статья не имела спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует

This article has not been sponsored. There are no conflicts of interest.





Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

# НЕВРОЛОГИЯ НЕЙРОПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

## **В НОМЕРЕ:**

ПАЦИЕНТ С НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ИЛИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ ВЫСОКОГО РИСКА. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗИЦИОННЫМ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ: ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ: АНАЛИЗ БОЛЕЕ 1200 СЕССИЙ

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ БОЛЬ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ: ПРИНЦИПЫ И АЛГОРИТМЫ УСПЕШНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

# 3

2023, ТОМ 15, №3

**ИМА ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

<http://nnp.ima-press.net>

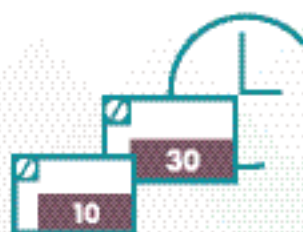
1 раз в день



# МИДОКАЛМ® ЛОНГ

НОВАЯ  
ДОЗИРОВКА

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ФОРМА  
оригинального толперизона **450 мг**



**24-ЧАСОВАЯ**  
терапия болезненного  
мышечного спазма<sup>2</sup>



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119040, 4-й Добрынинский пер., д. 8.  
Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru.  
Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва,  
г. Москва, 119040, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-58.  
E-mail: centr@g-richter.ru, www.gedeonrichter.com/ru/ru. Реклама.

\* Новая таблетированная форма Мидокалм® 450 Лонг — таблетки толперизона пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 450 мг №10 и №30.  
1. Референтный толперизон. По данным регистра лекарственных средств РФ <http://grls.garminzdrav.ru>. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мидокалм® Лонг ЛП-№(000314)-(РГ-RL)-190721. Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Информации для специалистов здравоохранения, с распространением на специализированных мероприятиях. Имеются противопоказания, перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

# КАПОРИЗА®

ризатриптан



не требует  
запивания



мгновенно  
рассасывается

## ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ<sup>1</sup> В РОССИИ РИЗАТРИПТАН В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК, РАСТВОРИМЫХ ВО РТУ

РР: № 40011291-9Т-401 от 02.08.2022



- » Для купирования боли и других симптомов мигрени за 30 минут<sup>2</sup>
- » Более устойчивый обезболивающий эффект ризатриптана по сравнению с суматриптаном<sup>3,4</sup>
- » Действует даже при мигренозной тошноте и рвоте<sup>2</sup>

1. <https://rjgts.com/medicines/rizatriptan> по состоянию на 31 мая 2023г. 2. Общее характеристическое лекарственного препарата Капориза®: <https://solocloud.com/production/casiblog/> 3. Akinrin JI, et al. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*. 2011;77:1377-83. 4. Pascual J, et al. Comparison of preference for rizatriptan 10-mg wafer versus sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Exp Neurol*. 2011;256(2):275-83.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

340 «Варшавские» «Синтез». 115201, Москва, Калужское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7. Тел.: +7 495 231-15-12. Факс: +7 495 231-1509; [www.letsol.ru](http://www.letsol.ru)

# Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант<sup>1,2</sup>

Вазодилатирующее средство<sup>1,2</sup>



Снижает агрегацию и адгезию тромбоцитов и уменьшает образование тромбов<sup>1,2</sup>



Обладает сосудорасширяющим эффектом<sup>1,2</sup>



Улучшает микроциркуляцию<sup>1,2</sup>

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120<sup>1</sup>

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40<sup>2</sup>

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.** Торговое наименование: Курантил® N 25; Курантил® N 75 (МНН: дилпиридамоЛ). Показания к применению: Вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (в сочетании с АСК в низких дозах или в виде монотерапии при непереносимости АСК). В качестве дополнения к пероральным антиагрегантам прямого действия для профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений после замены сердечного клапана. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость галактозы; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субархальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия; колиты; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пациенты пожилого возраста. Применение препарата во время беременности (особенно в первом триместре) и в период грудного вскармливания: возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка. Способ применения и дозы: внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая и не растворяя. Рекомендуемая доза составляет 300-600 мг в сутки, разделенная на 3 или 4 приема. Побочные действия: редко (> 1/10000, <1/1000): аллергические реакции; нечасто (> 1/1000, <1/100): головокружение, тахикардия, снижение артериального давления, ощущение жара, головная боль, рвота, диарея, тошнота, мышечная боль. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: производные ксантина (например, аминофиллин, теофиллин, кофеин, кофе, чай) могут ослабить сосудорасширяющее действие дилпиридамола. ДилпиридамоЛ при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и тромболитических препаратов и увеличивать риск кровотечений. ДилпиридамоЛ может усиливать действие лекарственных препаратов, снижающих артериальное давление. Применение дилпиридамола в сочетании с индометацином может привести к задержке жидкости. Антагонизм снижает максимальную концентрацию дилпиридамола из-за снижения абсорбции и могут уменьшать эффекты дилпиридамола. Форма выпуска: Курантил® N25 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, по 120 таблеток во флаконе бесцветного стекла. Курантил® N75 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг, по 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер), по 2 блистера в картонной пачке. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Организация, принимающая претензии от потребителей на территории Российской Федерации: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия, 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата: Курантил® N25 от 10.08.2022 (РУ № П N013899/01) и Курантил® N75 от 11.08.2022 (РУ № П N013899/01), размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных https://grls.rosminzdrav.ru/

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. РЕКЛАМА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 25 от 10.08.2022 (РУ № П N013899/01-300321).

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 75 от 11.08.2022 (РУ № П N013899/01-290321).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU\_CUR\_01\_2022\_V3\_print. Дата подготовки промо-материала 27.10.2022.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**