

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. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

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

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

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

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

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

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (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. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

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

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

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

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

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

Журнал включен  
в реферативную базу  
**Scopus**

2023, том 15, №

4

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(4):1–111.

Подписано в печать 11.08.2023.

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.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y\\_e41239/](https://www.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/)

**Л Е К Ц И Я**

*Жизневский Д.В., Замерград М.В., Грачев С.П.*

**Современные представления о сосудистом головокружении. . . . . 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**

*Multamasatika D.F., Akbar K.A., Hartanti R.I., Kallawicha K.*

**Work factors affect work stress among lecturers: study in Indonesia . . . . . 12**

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

**Психосоциальные факторы и нарушения сна среди населения 25–64 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). . . . . 17**

*Иванова Л.А., Ковалева А.В., Ситникова Н.О.*

**Опыт терапии агомелатином непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения . . . . . 24**

*Дёмин Д.А., Кулеш А.А., Энгиноев С.Т., Демецкая В.В., Дёмина Е.В.,  
Лежикова М.В., Шапошникова Е.И., Стомпель Д.Р.*

**Церебральные ишемические события у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования . . . . . 31**

*Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю.*

**Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет . . . . . 38**

*Николаевская А.О., Тювина Н.А., Морозова В.Д., Кеслер Е.П.*

**Психосоматические корреляции у психически больных и психически здоровых женщин с бесплодием . . . . . 45**

*Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Замерград М.В., Парфенов В.А., Захарова Е.К.,  
Владыкин А.Л., Глобенко А.А., Капашин А.В., Ищенко К.А.*

**Оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирей® при его однократном и многократном приемах: результаты клинического исследования I фазы. . . . . 53**

*Застенская Е.Н., Антоненко Л.М.*

**Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении . . . . . 66**

*Щепанкевич Л.А., Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Танеева Е.В.,  
Рерих К.В., Петрова Е.В., Щепанкевич М.С.*

**Клинический опыт применения цитиколина при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза . . . . . 74**

*Гончаров А.С., Григорьев А.В., Глобенко А.А., Гончаров И.С., Муратов К.А., Ярошенко Д.В.,  
Сидорова А.А., Капашин А.В., Ковчан О.В., Башкатова А.И., Пасько М.А.*

**Изучение фармакокинетических параметров, безопасности и межлекарственного взаимодействия миртазапина и тизанидина в составе нового оригинального лекарственного препарата Дорсумио®. . . . . 80**

**О Б З О Р Ы**

*Николенко В.Н., Волель Б.А., Шкарубо А.Н., Нагайцева А.А., Жарикова Т.С., Жариков Ю.О.*

**Гормонально-неактивные опухоли гипофиза: морфология и современные подходы к диагностике и лечению. . . . . 89**

*Капканец Д.В., Белов С.Е., Долгушин М.Б., Бойко А.Н.*

**Признак парамагнитного обода при рассеянном склерозе . . . . . 94**

*Кутлубаев М.А., Рахматуллин А.Р., Кутлубаева Р.Ф.*

**Роль триметиламин-N-оксида в развитии цереброваскулярных заболеваний (краткий обзор). . . . . 100**

*Шавловская О.А., Юхновская Ю.Д., Романов И.Д., Бокова И.А.*

**Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО – хондропротектор, обладающий иммуномодулирующим действием . . . . . 105**

**LECTURE**

*Zhiznevskiy D.V., Zamergrad M.V., Grachev S.P.*

**Modern concept of vascular vertigo** ..... 4

**ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS**

*Multamasatika D.F., Akbar K.A., Hartanti R.I., Kallawicha K.*

**Work factors affect work stress among lecturers: study in Indonesia** ..... 12

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

**Psychosocial factors and sleep disorders in the population aged 25–64 years in Russia/Siberia (International WHO MONICA-Psychosocial Programme)** ..... 17

*Ivanova L.A., Kovaleva A.V., Sitnikova N.O.*

**Experience with agomelatine therapy for non-psychotic depression with a single and recurrent course** ..... 24

*Demin D.A., Kulesh A.A., Enginoyev S.T., Demetskaya V.V., Demina E.V.,  
Lezhikova M.V., Shaposhnikova E.I., Stoppel D.R.*

**Cerebral ischemic events in patients with infective endocarditis: results of a single center retrospective study** ..... 31

*Maksimova M.Yu., Sazonova V.Yu.*

**Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years** ..... 38

*Nikolaevskaya A.O., Tyuvina N.A., Morozova V.D., Kesler E.P.*

**Psychosomatic correlations in mentally ill and mentally healthy women with infertility** ..... 45

*Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Zaharova E.K.,  
Vladykin A.L., Globenko A.A., Kapashin A.V., Ishchenko K.A.*

**Evaluation of pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of single and multiple doses of Vespireit®: results of phase I clinical trial** ..... 53

*Zastenskaya E.N., Antonenko L.M.*

**Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness** ..... 66

*Shchepankevich L.A., Gribacheva I.A., Popova T.F., Taneeva E.V.,  
Roerich K.V., Petrova E.V., Shchepankevich M.S.*

**Clinical experience with the use of citicoline in mild cognitive impairment of vascular origin** ..... 74

*Goncharov A.S., Grigoriev A.V., Globenko A.A., Goncharov I.S., Muratov K.A., Yaroshenko D.V.,  
Sidorova A.A., Kapashin A.V., Kovchan O.V., Bashkatova A.I., Pasko M.A.*

**Pharmacokinetic parameters, safety and drug-drug interactions of mirtazapine and tizanidine, combined in the new original drug Dorsumio®** ..... 80

**REVIEWS**

*Nikolenko V.N., Volel B.A., Shkarubo A.N., Nagajtseva A.A., Zharikova T.S., Zharikov Yu.O.*

**Endocrine-inactive pituitary tumors: pathology and current approaches to diagnosis and treatment** ..... 89

*Kapkanets D.V., Belov S.E., Dolgushin M.B., Boyko A.N.*

**Paramagnetic rim sign in multiple sclerosis** ..... 94

*Kutlubaev M.A., Rakhmatullin A.R., Kutlubaeva R.F.*

**The role of trimethylamine-N-oxide in the development of cerebrovascular disease (brief review)** ..... 100

*Shavlovskaya O.A., Yukhnovskaya Yu.D., Romanov I.D., Bokova I.A.*

**Pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO – chondroprotector with immunomodulatory activity** ..... 105

# Современные представления о сосудистом головокружении

Жизневский Д.В.<sup>1</sup>, Замерград М.В.<sup>1,2</sup>, Грачев С.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>кафедра кардиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; <sup>3</sup>Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Среди различных причин острого вестибулярного головокружения особое значение по праву уделяется сосудистым факторам. Многочисленные исследования показывают, что диагностика сосудистого головокружения остается недостаточно эффективной, что, с одной стороны, зачастую приводит к гипердиагностике инсультов и транзиторных ишемических атак у пациентов с периферическими вестибулярными расстройствами и вестибулярной мигренью, а с другой, напротив, к недооценке значимости цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов с первым приступом продолжительного вестибулярного головокружения.

Международное общество Барани разработало и опубликовало диагностические критерии сосудистого головокружения. Эти критерии призваны облегчить выявление сосудистых причин острого вестибулярного синдрома. Особое внимание при этом уделяется клиническим признакам, поскольку методы нейровизуализации нередко не позволяют увидеть небольшие по объему и площади очаги, особенно в тех случаях, когда инсульт проявляется изолированным вестибулярным синдромом. Среди основных клинических признаков, подлежащих анализу при подозрении на сосудистую этиологию острого вестибулярного синдрома, — нистагм, корректирующая саккада в тесте Хальмаги, плавное зрительное слежение, зрительные саккады, выраженность туловищной атаксии и снижение слуха.

**Ключевые слова:** головокружение; острый вестибулярный синдром; инсульт в вертебробазиллярной системе.

**Контакты:** Дмитрий Владимирович Жизневский; [dr.zhiznevskiy@mail.ru](mailto:dr.zhiznevskiy@mail.ru)

**Для ссылки:** Жизневский ДВ, Замерград МВ, Грачев СП. Современные представления о сосудистом головокружении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11

## Modern concept of vascular vertigo

Zhiznevskiy D.V.<sup>1</sup>, Zamergrad M.V.<sup>1,2</sup>, Grachev S.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Department of Cardiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>16, 1<sup>st</sup> Leonova St., Moscow 129226, Russia; <sup>3</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia

Among the various causes of acute vestibular vertigo, vascular factors are of particular importance. Numerous studies show that the diagnosis of vascular vertigo remains inadequate, often leading to overdiagnosis of stroke and transient ischemic attacks in patients with peripheral vestibular disorders and vestibular migraine, on the one hand, and underestimation of the importance of cerebrovascular pathology, especially in patients with the first attack of persistent vestibular vertigo, on the other.

The International Barany Society has developed and published diagnostic criteria for vascular vertigo. These criteria are intended to facilitate the identification of vascular causes of acute vestibular syndrome. Particular emphasis is placed on clinical signs because imaging techniques often do not allow detection of foci small in volume and area, especially in cases when stroke is manifested by an isolated vestibular syndrome. Key clinical signs to analyze when a vascular etiology of acute vestibular syndrome is suspected include nystagmus, corrective saccades on the Halmagyi test, smooth visual pursuit, visual saccades, severity of trunk ataxia, and hearing loss.

**Keywords:** vertigo; acute vestibular syndrome; vertebrobasilar system stroke.

**Contact:** Dmitriy Vladimirovich Zhiznevskiy; [dr.zhiznevskiy@mail.ru](mailto:dr.zhiznevskiy@mail.ru)

**For reference:** Zhiznevskiy DV, Zamergrad MV, Grachev SP. Modern concepts of vascular vertigo. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11

Головокружение — очень частый повод обращения пациентов за помощью к неврологам и врачам других специальностей.

Среди причин головокружения — различные дегенеративные, дисметаболические, токсические и, конечно, сосудистые заболевания. Последние могут затрагивать как центральные, так и периферические отделы вестибулярной системы, что еще больше затрудняет их выявление, ведь наиболее частыми причинами периферической вестибулярной дисфункции оказываются совсем не цереброваскулярные заболевания [1].

Существует множество патологий, вызывающих вестибулярное головокружение, а диагностика их трудна и требует подробного анализа жалоб пациента, анамнеза заболевания, тщательного исследования соматического и неврологического статуса, лабораторных и инструментальных обследований. Несмотря на разные патогенетические механизмы, клинически вестибулярный синдром имеет сходные проявления. Объективные и субъективные сложности при диагностике причин головокружения зачастую приводят к тому, что на практике пациентам с жалобами на головокружение ошибочно ставят диагнозы «вегетативная дистония», «сосудистый криз», «вертебробазилярная недостаточность», «гипертонический церебральный криз» [2].

Вертебробазилярная недостаточность как причина вестибулярного головокружения встречается редко. Развитие данного состояния возможно при выраженных двусторонних стенозах или окклюзии позвоночных, подключичных артерий, стенозе основной артерии, при синдроме подключично-позвоночного обкрадывания [3, 4].

Предположение о сосудистой природе головокружения чаще всего возникает при внезапном его развитии и большой продолжительности (свыше 24 ч). Такое состояние называют острым вестибулярным синдромом (ОВС). ОВС характеризуется резким появлением ощущения мнимого движения окружающих предметов в сочетании с неустойчивостью и более или менее выраженными вегетативными расстройствами (тошнотой, рвотой, гипергидрозом и т. д.), продолжающимися более суток.

Наиболее частыми причинами ОВС в клинической практике являются такие заболевания, как вестибулярный нейронит, лабиринтит, вестибулярная мигрень — заболевания, при которых сосудистый фактор вряд ли играет сколько-нибудь важную роль. Среди сосудистых причин ОВС — церебральный инсульт и инфаркт лабиринта, далеко не самые распространенные, но, вне всякого сомнения, одни из наиболее важных этиологических факторов развития головокружения.

На практике врачам чаще приходится сталкиваться с приступами головокружения, которые продолжаются менее суток, т. е. формально не соответствуют определению ОВС. В таких случаях не ясно, сколько продлится головокружение и присоединятся ли другие неврологические симптомы, а дифференциальная диагностика сосудистой и несосудистой природы приступа оказывается еще более сложной.

Многочисленные риски, связанные с сосудистыми причинами головокружения, закономерно приводят к значительной осторожности врачей в отношении инсульта у пациента с острым вестибулярным головокружением. Однако обратной стороной такой осторожности оказыва-

ется гипердиагностика инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА) у таких больных, что неизбежно приводит к неверной и неэффективной тактике их ведения. Пересмотр диагностических критериев сосудистого головокружения, осуществляемый в последние годы, имеет целью оптимизацию диагностики этих грозных причин ОВС и, тем самым, повышение эффективности лечения таких пациентов.

## ОВС при инсульте

Вестибулярное головокружение является одним из наиболее частых симптомов ишемического инсульта (ИИ) в вертебробазилярном артериальном бассейне (ВББ) [5, 6], на долю которого приходится до 30% всех нарушений мозгового кровообращения [7]. Оно обычно начинается остро и может продолжаться длительно ( $\geq 24$  ч, острое продолжительное головокружение) или быть транзиторным ( $< 24$  ч, транзиторное головокружение) [8].

По данным литературы, головокружение как симптом встречается у 47–75% пациентов с инсультом в ВББ [9, 10].

При ИИ или ТИА вестибулярное головокружение в большинстве случаев сочетается с другими неврологическими симптомами (дисфагией, дизартрией, диплопией, парезами, нарушением чувствительности, атаксией), что облегчает постановку диагноза.

Однако в некоторых случаях, при наличии небольших ишемических очагов в вестибулярных ядрах, в зоне входа корешка VIII черепного нерва в мостомозжечковом углу [11, 12], в дорсолатеральном отделе продолговатого мозга [13–15], мосту, покрышке среднего мозга [16–18] или в области нижней ножки мозжечка [19–21], может развиваться изолированный вестибулярный синдром.

В одном исследовании [22] было показано, что примерно у 26% больных с инсультом в ВББ с изолированным вестибулярным синдромом наиболее часто встречался инфаркт мозжечка (67,6%), преимущественно в бассейне кровоснабжения задней нижней мозжечковой артерии. При этом дисметрия, являющаяся основным признаком дисфункции мозжечка, может быть минимальной или отсутствовать вовсе при небольших очагах ишемии, затрагивающих медиальные области бассейна задней нижней мозжечковой артерии. Изолированный вестибулярный синдром описан при поражении узелка и клочка мозжечка [23–26]. Тем не менее ИИ с поражением клочка обычно сопровождается другими стволовыми симптомами или потерей слуха, поскольку клочок, дорсолатеральные отделы моста и внутреннее ухо кровоснабжаются ветвью передней нижней мозжечковой артерии [27].

Крайне сложно диагностировать инфаркт лабиринта, поскольку точно подтвердить его можно только патоморфологически, а клиническая картина при этом сходна с серозным лабиринтитом [28–30]. Лабиринт и его отдельные компоненты очень чувствительны к ишемии. Поскольку внутренняя слуховая артерия представляет собой концевую ветвь с минимальным количеством коллатералей, ее окклюзия может приводить к острой периферической вестибулопатии и одномоментной потере слуха [31]. Несмотря на трудности диагностики инфаркта лабиринта, в литературе описана возможность визуализации данного состояния с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и структур внутреннего уха с использованием импульсной последовательности 3D-FLAIR и T1-ВИ с отсро-

ченным контрастированием [32]. Однако эта методика имеет весьма ограниченное значение в реальной клинической практике.

При лабиринтите ОВС с нарушением слуха чаще развиваются не одновременно, а последовательно. Нужно отметить, что ишемическое повреждение внутреннего уха вряд ли способно привести к нарушению только вестибулярной или слуховой функции, тогда как воспалительный процесс вирусной этиологии обычно проявляется изолированной вестибулярной (например, вестибулярный нейронит) или кохлеарной (например, острая сенсоневральная тугоухость) дисфункцией [33, 34].

Очень редко встречается кровоизлияние в лабиринт, которое может произойти спонтанно (например, на фоне гипокоагуляции), но чаще развивается после травм головы [35]. Это состояние проявляется гиперинтенсивным сигналом в лабиринте по данным МРТ головного мозга в режиме FLAIR, хотя подобные изменения возможны и при воспалительных процессах [35]. Кроме того, внутрилабиринтное кровоизлияние можно заподозрить и по гиперинтенсивному сигналу при компьютерной томографии (КТ).

В нескольких публикациях было показано, что изолированный инфаркт вестибулярного ядра приводит к изолированному периферическому вестибулярному синдрому (псевдонеурониту) [13, 36]. В работе S.Y. Choi и соавт. [28] был описан пациент с изолированным острым кохлеовестибулярным синдромом, обусловленным небольшим инфарктом в стволе мозга в зоне входа преддверно-улиткового нерва.

Несмотря на то что в литературе вестибулярные нарушения чаще описывают при ИИ в ВББ, на сегодняшний день имеются сообщения о вестибулярной дисфункции с головокружением и нистагмом, вызванной инфарктом в бассейне средней мозговой артерии [37]. Типичными областями поражения при этом являются островок, теменная кора и прилегающее к ней подкорковое белое вещество. Полушарные инсульты иногда могут сопровождаться преимущественно вестибулярным головокружением, вероятно, в результате одностороннего повреждения вестибулокортикальных связей [38].

Вестибулярные симптомы могут развиваться и при корковом поражении, но они протекают, как правило, легче, чем при ишемии ствола мозга или мозжечка, и встречаются гораздо реже [18, 39].

Изолированный позиционный вестибулярный синдром вследствие сосудистой причины — крайне редкое явление.

### Диагностика сосудистого ОВС

По существующим алгоритмам оказания помощи пациентам с подозрением на инсульт в условиях неотложной помощи обычно выполняется КТ головного мозга, однако в случае ОВС она обладает низкой чувствительностью (~10%) для острых ИИ [40], особенно в ВББ [41], т. е. никак не помогает дифференцировать периферическую вестибулопатию от центральной и верифицировать инсульт у пациента с головокружением.

МРТ головного мозга при подозрении на инсульт в ВББ в течение первых 48 ч, включая режим диффузионно-взвешенных изображений (DWI), дает ложноотрицательные результаты в 12–50% случаев [21, 22, 42, 43].

В связи с низкой чувствительностью методов нейровизуализации при обследовании пациентов с головокружением, у которых подозревается инсульт, на первый план выходит клиническое нейровестибулярное обследование. Сосудистое головокружение следует заподозрить у пациентов с острыми вестибулярными симптомами и сопутствующей очаговой неврологической симптоматикой, особенно при наличии сосудистых факторов риска (ФР). При этом изолированный инфаркт лабиринта следует подозревать у лиц с повышенным риском инсульта в случаях острой односторонней вестибулопатии с одномоментным развитием глухоты на одно ухо.

В качестве эффективного клинического инструмента для дифференциальной диагностики острого центрального и периферического вестибулярного синдрома был предложен алгоритм HINTS, который включает в себя пробу Хальмаги (HI), оценку нистагма (N) и тест на косую девиацию (скрытое вертикальное косоглазие; TS) [42]. Этот комплекс клинических тестов выполняется быстро и неинвазивно у постели больного, а его эффективность была подтверждена в систематическом обзоре [44]. Клиническое тестирование по алгоритму HINTS в сравнении с результатами МРТ, выполненной в течение 48 ч после развития симптомов, обеспечило большую чувствительность (100%) и специфичность (96%) [42]. HINTS также оказался более чувствительным, чем МРТ в DWI-режиме, в нескольких работах, особенно при лакунарных инсультах [21, 22].

Известна также модификация алгоритма HINTS, называемая HINTS+ [45, 46], которая включает в себя дополнительно оценку слуха. При наличии у больного с ОВС значительного снижения слуха вплоть до глухоты и тяжелой туловищной атаксии практически со 100% уверенностью можно говорить о центральном поражении.

Однако HINTS нельзя применить к большинству пациентов с транзиторным вестибулярным синдромом, поскольку к моменту обследования вестибулярные симптомы уже исчезают примерно у 73% пациентов [47]. В этих случаях можно ориентироваться на описанные ниже критерии сосудистого головокружения.

Следует учитывать, что протокол HINTS наиболее информативен в дифференциальной диагностике инсульта в бассейне задней нижней мозжечковой артерии, тогда как верификация инсульта в бассейне передней нижней мозжечковой артерии по данному алгоритму может быть затруднительна [48].

Помимо тестов из алгоритма HINTS у пациентов с вестибулярными симптомами нужно проводить позиционные пробы (не рекомендуются при подозрении на диссекцию брахиоцефальных артерий), оценивать саккады и плавное слежение, нарушение которых свидетельствует о центральной патологии.

При остром развитии головокружения на возможность его центрального генеза указывают очаговые неврологические симптомы, остро возникшее снижение слуха, нехарактерный для пациента (новый) тип головной боли, наличие вертикального/торсионного/ротаторного нистагма [49].

Тяжелая туловищная атаксия или постуральная неустойчивость, более выраженные, чем головокружение, также обычно свидетельствуют в пользу центральных причин ОВС.

Сочетание ОВС с впервые возникшей умеренной или выраженной головной болью встречается преимущественно при центральных нарушениях. В этих случаях в первую очередь следует заподозрить диссекцию брахиоцефальных артерий или инсульт в ВББ, включая внутрочерепное кровоизлияние. С целью дообследования таким пациентам необходимо выполнить МРТ головного мозга и МР-ангиографию экстра- и интракраниальных артерий.

На практике часто возникают трудности в дифференциальной диагностике между приступом вестибулярной мигрени и ТИА. Поскольку при вестибулярной мигрени приступ головокружения возникает спонтанно, продолжается от нескольких минут до нескольких часов, сопровождается тошнотой, рвотой, неустойчивостью, его часто ошибочно расценивают как проявление ТИА в ВББ [50, 51]. Хотя вестибулярная мигрень относится к часто встречающейся патологии с распространенностью в популяции около 3%, в нашей стране она диагностируется крайне редко [52]. При этом важно тщательно собирать анамнез, учитывать возраст пациентов и сосудистые ФР.

В случаях, если на момент осмотра больного с ОВС симптоматика уже регрессировала, при отсутствии клинических признаков центрального поражения можно рекомендовать такому пациенту выполнение отсроченной МРТ головного мозга. При повторных вестибулярных эпизодах (наиболее вероятные дифференциальные диагнозы при этом – вестибулярная мигрень и болезнь Меньера) МРТ головного мозга должна быть выполнена в плановом порядке для исключения редких структурных патологий, таких как вестибулярная шваннома или вестибулярная пароксизмия вследствие вазоневрального конфликта между VIII парой черепных нервов и мозжечковой артерией.

С целью оценки вероятности развития инсульта у пациента с изолированным вестибулярным синдромом может применяться шкала ABCD2 [53], которая включает в себя оценку пяти параметров:

- Age – возраст;
- Blood pressure – артериальное давление;
- Clinical features – клинические симптомы;
- Duration of TIA – продолжительность ТИА;
- Diabetes – диабет.

Оценивается каждый параметр, затем результат суммируется. Итоговый балл может быть от 0 до 7. При сумме баллов 0–3 риск инсульта принято считать низким, при сумме баллов 4–5 степень риска развития инсульта средняя, сумма баллов 6–7 означает высокую степень риска инсульта (см. таблицу).

#### Диагностические критерии сосудистого головокружения

В 2022 г. были опубликованы диагностические критерии сосудистого головокружения, разработанные Международным обществом Барани [54].

#### Достоверное сосудистое острое продолжительное головокружение

**А.** Острое головокружение или неустойчивость, длящиеся 24 ч и более.

**Б.** Сопутствующие головокружению нейровизуализационные признаки ишемии или кровоизлияния в головной мозг или внутреннее ухо.

**С.** Исключены другие заболевания, способные вызвать соответствующие симптомы.

#### Вероятное сосудистое острое продолжительное головокружение

Критерии А–С должны быть выполнены для постановки диагноза вероятного острого продолжительного сосудистого головокружения.

**А.** Острое головокружение или неустойчивость, длящиеся 24 ч и более.

**В.** По меньшей мере один из нижеперечисленных признаков:

- 1) очаговые центральные неврологические симптомы (например, гемипарез, потеря чувствительности, дизартрия, дисфагия или выраженная туловищная атаксия/постуральная неустойчивость);
- 2) по крайней мере один компонент HINTS с признаками центрального поражения (нормальный вестибулоокулярный рефлекс, взор-индуцированный нистагм, меняющий направление, или выраженная косая девиация);
- 3) другие центральные глазодвигательные нарушения (например, центральный нистагм, патология саккад или нарушение плавного слежения);
- 4) повышенный риск сосудистых осложнений (например, фибрилляция предсердий или не менее 4 баллов по шкале ABCD2).

**С.** Исключены другие заболевания, способные вызвать соответствующие симптомы.

#### Транзиторное сосудистое головокружение и острое сосудистое головокружение в развитии

Критерии А–С должны быть выполнены для постановки диагноза транзиторного сосудистого головокружения или острого сосудистого головокружения в развитии.

*Определение степени риска развития инсульта у пациентов с ТИА по шкале ABCD2*

*Determination of stroke risk in patients with TIA using the ABCD2 scale*

Фактор риска	Категория	Балл
А – возраст	>60 лет	1
	<60 лет	0
В – артериальное давление	>140/90 мм рт. ст.	1
	Иное	0
С – клинические признаки	Односторонняя слабость	2
	Нарушение речи (без парезов)	1
	Другие симптомы	0
D – длительность симптомов	>60 мин	2
	10–59 мин	1
	<10 мин	0
Диабет 2-го типа		1
Степень риска	Низкая	0–3
	Средняя	4–5
	Высокая	6–7

**А.** Острое спонтанное головокружение или неустойчивость, продолжающиеся менее 24 ч.

**В.** Признаки ишемии или кровоизлияния в головной мозг или внутреннее ухо при нейровизуализации, соответствующие клиническим симптомам.

**С.** Исключены другие заболевания, способные вызывать соответствующие симптомы.

Понятие «транзиторное сосудистое головокружение» может применяться, когда у пациента был эпизод вестибулярного головокружения длительностью менее 24 ч и к моменту осмотра приступ уже закончился.

Понятие «острое сосудистое головокружение в развитии» может применяться, когда симптомы сохраняются на момент осмотра пациента в интервале до 24 ч.

#### **Вероятное сосудистое острое головокружение в развитии**

Критерии **А–С** должны быть выполнены для постановки диагноза вероятного развивающегося острого сосудистого головокружения.

**А.** Острое спонтанное головокружение или неустойчивость, продолжающиеся от 3 до 24 ч на момент осмотра.

**В.** По меньшей мере один из нижеперечисленных признаков:

- 1) очаговые центральные неврологические симптомы (например, гемипарез, потеря чувствительности, дизартрия, дисфагия или выраженная туловищная атаксия / постуральная неустойчивость);
- 2) по крайней мере один компонент HINTS с признаками центрального поражения (нормальный вестибулоокулярный рефлекс, взор-индуцированный нистагм, меняющий направление, или выраженная косая девиация);
- 3) другие центральные глазодвигательные нарушения (например, центральный нистагм, патология саккад или нарушение плавного слежения);
- 4) впервые возникшая краниоцервикальная боль умеренной или выраженной интенсивности;
- 5) повышенный риск сосудистых осложнений (например, не менее 4 баллов по шкале ABCD2 или фибрилляция предсердий);
- 6) значительное (>50%) сужение (гипоплазия/стеноз) артерии в вертебробазилярной системе.

**С.** Исключены другие заболевания, способные вызывать соответствующие симптомы.

#### **Вероятное сосудистое транзиторное головокружение**

Критерии **А–С** должны быть выполнены для постановки диагноза вероятного транзиторного сосудистого головокружения.

**А.** Острое спонтанное головокружение или неустойчивость, длящиеся менее 24 ч.

**В.** По меньшей мере один из нижеперечисленных признаков:

- 1) очаговые центральные неврологические симптомы или выраженная постуральная неустойчивость во время приступа;
- 2) впервые возникшая краниоцервикальная боль умеренной или выраженной интенсивности;
- 3) повышенный риск сосудистых осложнений (например, 4 балла и более по шкале ABCD2 или фибрилляция предсердий);

4) значительное (>50%) сужение (гипоплазия/стеноз) артерии в вертебробазилярной системе.

**С.** Исключены другие заболевания, способные вызывать соответствующие симптомы.

#### **Синдром динамической компрессии позвоночной артерии**

Очень часто в реальной клинической практике пациентам с головокружениями ставится диагноз «синдром позвоночной артерии». В действительности данное состояние развивается крайне редко, и существуют определенные диагностические критерии синдрома динамической компрессии позвоночной артерии (ПА).

#### **Диагностические критерии синдрома компрессии ПА [54]**

Критерии **А–D** должны быть выполнены для постановки диагноза синдрома компрессии ПА.

**А.** Головокружение с шумом в ухе или без него, вызванное продолжительным эксцентрическим положением шеи, особенно в вертикальном положении.

**В.** Наличие нистагма во время приступа головокружения.

**С.** Один из следующих признаков во время провокационного движения головой:

- 1) документирование компрессии ПА с помощью динамической ангиографии;
- 2) демонстрация снижения кровотока в заднем круге кровообращения (нулевая диастолическая скорость кровотока) с помощью транскраниальной доплерографии.

**Д.** Исключены другие заболевания, способные вызывать соответствующие симптомы.

Синдром компрессии ПА подтверждается, когда вестибулярное головокружение возникает во время поворота или наклона головы с одновременной компрессией по данным ангиографии доминантной ПА [55] или в случае индуцированного вращением головы снижения кровотока в ВББ (нулевая диастолическая скорость кровотока), выявленного при помощи транскраниальной доплерографии [56]. Головокружение при синдроме компрессии ПА возникает вследствие преходящей ишемии центральных вестибулярных структур, т. е. при совпадении двух обстоятельств: значительного снижения кровотока по компримируемой ПА и неспособности коллатералей компенсировать это снижение. На практике такое совпадение – редкость. Кроме того, головокружение при синдроме компрессии ПА обычно сопровождается другими симптомами повреждения ствола головного мозга, как и при других ТИА в ВББ.

#### **Роль гипоплазии ПА в развитии ИИ**

Вертебробазилярный артериальный бассейн формируется двумя ПА. При этом частым вариантом строения является гипоплазия ПА (ГПА). Нужно отметить, что общепринятых критериев ГПА нет. В ряде источников позвоночные артерии расцениваются как гипоплазированные при их диаметре менее 2–3 мм [57–59].

Известно, что у 50% людей правая ПА гипоплазирована [60].

Из-за высокой распространенности ГПА чаще считается вариантом нормы. Тем не менее в последнее время по-

явились сообщения о том, что ГПА может быть предрасполагающим фактором для инсульта в ВББ, особенно когда она сочетается другими традиционными сосудистыми ФР [61, 62]. Кроме того, в нескольких работах предполагается, что ГПА может провоцировать развитие мигрени с аурой [63, 64] и даже вестибулярный нейронит [65].

Было показано, что ГПА, определяемая при диаметре ПА <2–2,5 мм, чаще встречается у больных с инсультом в ВББ, чем у здоровых или у больных с инсультами в каротидном артериальном бассейне [66–68]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что гипоплазированная ПА несколько повышает вероятность ипсилатерального ИИ в ВББ. Одним из возможных механизмов ишемии при этом является локальная гипоперфузия в проксимальном отделе базилярной артерии и ветвей ПА [66, 69]. Однако даже если чистый объем кровотока по ПА снижен, до конца неясно, является ли это ФР инсульта.

Некоторые авторы утверждают, что, помимо локальной гипоперфузии, пациенты с ГПА более подвержены стенозу или окклюзии дистального отдела ПА [68, 70], т. е. ГПА увеличивает риск ИИ атеросклеротического генеза.

Тем не менее до сих пор остается невыясненным, какой диаметр ПА можно считать ФР ИИ в ВББ и универсален ли он для разных популяций. Также неизвестно, является ли ГПА независимым ФР ИИ в ВББ или она является ФР только в сочетании с дополнительными факторами. Не установлена и причинно-следственная связь ГПА с ИИ в ВББ в зависимости от пола, возраста, расы. Все это может стать предметом дальнейших исследований.

Таким образом, диагностика сосудистого головокружения остается сложной задачей. Сравнительно низкая чувствительность методов нейровизуализации при инсультах, проявляющихся только ОВС, вынуждает полагаться лишь на детальное нейровестибулярное исследование и анамнестические данные. Только такой подход в большинстве случаев позволяет дифференцировать изолированное вестибулярное головокружение сосудистой этиологии от других «несосудистых» причин, таких как, например, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, лабиринтит, приступы болезни Меньера или вестибулярной мигрени.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Вестибулярный нейронит. *Медицинский совет*. 2021;(2):31-6. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-36 [Parfenov VA. Vestibular neuronitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):31-6. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-36 (In Russ.)].
2. Замерград МВ, Парфенов ВА, Яхно НН и др. Диагностика системного головокружения в амбулаторной практике. *Неврологический журнал*. 2014;(2):23-9. [Zamergrad MV, Parfenov VA, Yakhno NN, et al. The diagnosis of systemic vertigo in outpatient practice. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2014;(2):23-9 (In Russ.)].
3. Замерград МВ, Парфенов ВА, Косивцова ОВ. Дифференциальный диагноз и лечение вестибулярного головокружения. *Медицинский совет*. 2012;(4):48-53. [Zamergrad MV, Parfenov VA, Kosivtsova OV. Differential diagnosis and treatment of vestibular dizziness. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;(4):48-53 (In Russ.)].
4. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
5. Choi KD, Kim JS. Vascular vertigo: updates. *J Neurol*. 2019 Aug;266(8):1835-43. doi: 10.1007/s00415-018-9040-3. Epub 2018 Sep 5.
6. Goeldlin M, Gaschen J, Kammer C, et al. Frequency, aetiology, and impact of vestibular symptoms in the emergency department: a neglected red flag. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):3076-86. doi: 10.1007/s00415-019-09525-4. Epub 2019 Sep 17.
7. Сулина ЗА, Гулевская ТС, Максимова МЮ, Моргунов ВА. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. [Suslina ZA, Gulevskaia TS, Maksimova MYU, Morgunov VA. *Narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Cerebral circulation disorders: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2016 (In Russ.)].
8. Lee SH, Kim JS. Differential diagnosis of acute vascular vertigo. *Curr Opin Neurol*. 2020 Feb;33(1):142-9. doi: 10.1097/WCO.0000000000000776
9. Searls DE, Pazdera L, Korbel E, et al. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the new England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol*. 2012 Mar;69(3):346-51. doi: 10.1001/archneurol.2011.2083. Epub 2011 Nov 14.
10. Akhtar N, Kamran SI, Deleu D, et al. Ischaemic posterior circulation stroke in State of Qatar. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):1004-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02709.x. Epub 2009 Jun 15.
11. Francis DA, Bronstein AM, Rudge P, du Boulay EP. The site of brainstem lesions causing semicircular canal paresis: an MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Jun;55(6):446-9. doi: 10.1136/jnnp.55.6.446
12. Thömke F, Hopf HC. Pontine lesions mimicking acute peripheral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Mar;66(3):340-9. doi: 10.1136/jnnp.66.3.340
13. Kim HJ, Lee SH, Park JH, et al. Isolated vestibular nuclear infarction: report of two cases and review of the literature. *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):121-9. doi: 10.1007/s00415-013-7139-0. Epub 2013 Oct 27.
14. Lee SU, Park SH, Park JJ, et al. Dorsal Medullary Infarction: Distinct Syndrome of Isolated Central Vestibulopathy. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3081-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010972. Epub 2015 Oct 13. Erratum in: *Stroke*. 2015 Dec;46(12):e261.
15. Thömke F, Mars JJ, Iannetti GD, et al. A topodiagnostic investigation on body lateropulsion in medullary infarcts. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):716-8. doi: 10.1212/01.WNL.0000152040.27264.1A
16. Felice KJ, Keilson GR, Schwartz WJ. 'Rural' gait ataxia. *Neurology*. 1990 Jun;40(6):1004-5. doi: 10.1212/wnl.40.6.1004-a
17. Yi HA, Kim HA, Lee H, Baloh RW. Body lateropulsion as an isolated or predominant symptom of a pontine infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Apr;78(4):372-4. doi: 10.1136/jnnp.2006.106237. Epub 2006 Nov 21.
18. Zwerger A, Möhwalld K, Salazar Lopez E, et al. A Prospective Analysis of Legion-Symptom Relationships in Acute Vestibular and Ocular Motor Stroke. *Front Neurol*. 2020 Aug 6;11:822. doi: 10.3389/fneur.2020.00822

19. Choi JH, Seo JD, Choi YR, et al. Inferior cerebellar peduncular lesion causes a distinct vestibular syndrome. *Eur J Neurol*. 2015 Jul;22(7):1062-7. doi: 10.1111/ene.12705. Epub 2015 Apr 6.
20. Lee SU, Bae HJ, Kim JS. Ipsilesional limb ataxia and truncal ipsipulsion in isolated infarction of the superior cerebellar peduncle. *J Neurol Sci*. 2015 Feb 15;349(1-2):251-3. doi: 10.1016/j.jns.2015.01.006. Epub 2015 Jan 10.
21. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Mantokoudis G, et al. Small strokes causing severe vertigo: frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):169-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000000573. Epub 2014 Jun 11.
22. Choi JH, Kim HW, Choi KD, et al. Isolated vestibular syndrome in posterior circulation stroke: Frequency and involved structures. *Neurol Clin Pract*. 2014 Oct;4(5):410-8. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000028
23. Lee H, Cho YW. A case of isolated nodulus infarction presenting as a vestibular neuritis. *J Neurol Sci*. 2004 Jun 15;221(1-2):117-9. doi: 10.1016/j.jns.2004.03.022
24. Moon IS, Kim JS, Choi KD, et al. Isolated nodular infarction. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):487-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.527762. Epub 2008 Dec 24.
25. Lee SH, Park SH, Kim JS, et al. Isolated unilateral infarction of the cerebellar tonsil: ocular motor findings. *Ann Neurol*. 2014 Mar;75(3):429-34. doi: 10.1002/ana.24094
26. Yacovino DA, Ally MP, Luis L, Zee DS. The Floccular Syndrome: Dynamic Changes in Eye Movements and Vestibulo-ocular Reflex in Isolated Infarction of the Cerebellar Flocculus. *Cerebellum*. 2018 Apr;17(2):122-31. doi: 10.1007/s12311-017-0878-1
27. Amarenco P, Hauw JJ. Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery. A clinicopathological study of 20 cases. *Brain*. 1990 Feb;113 ( Pt 1):139-55. doi: 10.1093/brain/113.1.139
28. Choi SY, Park JH, Kim HJ, Kim JS. Vestibulocochlear nerve infarction documented with diffusion-weighted MRI. *J Neurol*. 2015 May;262(5):1363-5. doi: 10.1007/s00415-015-7715-6. Epub 2015 Mar 26.
29. Kim JS, Lopez I, DiPatre PL, et al. Internal auditory artery infarction: clinicopathologic correlation. *Neurology*. 1999 Jan 1;52(1):40-4. doi: 10.1212/wnl.52.1.40
30. Liqun Z, Park KH, Kim HJ, et al. Acute Unilateral Audio vestibulopathy due to Embolic Labyrinthine Infarction. *Front Neuro*. 2018 May 2;9:311. doi: 10.3389/fneur.2018.00311
31. Mazzoni A. The vascular anatomy of the vestibular labyrinth in man. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1990;472:1-83. doi: 10.3109/00016489009121137
32. Монак АА, Калиева НА, Кулеш АА и др. Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):4-11
33. Lee H, Kim JS, Chung EJ, et al. Infarction in the territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audiovestibular loss. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3745-51. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.564682. Epub 2009 Sep 24.
34. Lee H. Audiovestibular loss in anterior inferior cerebellar artery territory infarction: a window to early detection? *J Neurol Sci*. 2012 Feb 15;313(1-2):153-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.039. Epub 2011 Oct 13.
35. Vivas EX, Panella NJ, Baugnon KL. Spontaneous Labyrinthine Hemorrhage: A Case Series. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Nov;159(5):908-13. doi: 10.1177/0194599818785900. Epub 2018 Jul 3.
36. Kim HA, Lee H. Isolated vestibular nucleus infarction mimicking acute peripheral vestibulopathy. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1558-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582783. Epub 2010 May 20.
37. Von Brevern M, Süsmilch S, Zeise D. Acute vertigo due to hemispheric stroke: a case report and comprehensive review of the literature. *J Neurol Sci*. 2014 Apr 15;339(1-2):153-6. doi: 10.1016/j.jns.2014.02.005. Epub 2014 Feb 14.
38. Замерград МВ, Артемьев ДВ, Левин ОС. Вестибулярное головокружение при полушарных инсультах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(8-2):27-31. doi: 10.17116/jnevro20171178227-31 [Artem'ev DV, Levin OS, Vestibular vertigo in hemispheric strokes. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8-2):27-31. doi: 10.17116/jnevro20171178227-31 (In Russ.)].
39. Man Chan Y, Wong Y, Khalid N, et al. Prevalence of acute dizziness and vertigo in cortical stroke. *Eur J Neurol*. 2021 Sep;28(9):3177-81. doi: 10.1111/ene.14964. Epub 2021 Jul 2.
40. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):293-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2
41. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, et al. Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo: pitfalls and pearls. *Stroke*. 2018;49:788-95. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016979
42. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3504-10. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.551234. Epub 2009 Sep 17.
43. Kerber KA, Meurer WJ, Brown DL, et al. Stroke risk stratification in acute dizziness presentations: A prospective imaging-based study. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1869-78. doi: 10.1212/WNL.0000000000002141. Epub 2015 Oct 28.
44. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med*. 2013 Oct;20(10):986-96. doi: 10.1111/acem.12223
45. Newman-Toker DE, Curthoes IS, Halmagyi GM. Diagnosing Stroke in Acute Vertigo: The HINTS Family of Eye Movement Tests and the Future of the "Eye ECG". *Semin Neurol*. 2015 Oct;35(5):506-21. doi: 10.1055/s-0035-1564298. Epub 2015 Oct 6.
46. Carmona S, Martinez C, Zalazar G, et al. The Diagnostic Accuracy of Trance Taxi and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Front Neurol*. 2016 Aug 8;7:125. doi: 10.3389/fneur.2016.00125
47. Choi JH, Park MG, Choi SY, et al. Acute Transient Vestibular Syndrome: Prevalence of Stroke and Efficacy of Bedside Evaluation. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):556-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015507. Epub 2017 Jan 18.
48. Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 [Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, et al. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 (In Russ.)].
49. Парфенов ВА. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 [Parfenov VA. Meniere's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 (In Russ.)].
50. 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 neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 (In Russ.)].

51. Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 [Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 (In Russ.)].
52. Антоненко ЛМ. Лекарственные и нелекарственные методы лечения головокружения. *Медицинский совет*. 2021;(2):39-44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44 [Antonenko LM. Drug and non-drug treatments of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):39-44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44 (In Russ.)].
53. Wang W, Zhang Y, Pan Q, et al. Central nystagmus plus ABCD2 identifying stroke in acute dizziness presentations. *Acad Emerg Med*. 2021 Oct;28(10):1118-23. doi: 10.1111/acem.14295. Epub 2021 Jun 9.
54. Kim JS, Newman-Toker DE, Kerber KA, et al. Vascular vertigo and dizziness: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2022;32(3):205-22. doi: 10.3233/VES-210169
55. Choi KD, Choi JH, Kim JS, et al. Rotational vertebral artery occlusion: mechanisms and long-term outcome. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1817-24. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001219. Epub 2013 May 21.
56. Sakaguchi M, Kitagawa K, Hougaku H, et al. Mechanical compression of the extracranial vertebral artery during neck rotation. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):845-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000078081.12097.ae
57. Trattinig S, Schwaighofer B, Hübsch P, et al. Color-coded Doppler sonography of vertebral arteries. *J Ultrasound Med*. 1991 Apr;10(4):221-6. doi: 10.7863/jum.1991.10.4.221
58. Seidel E, Eicke BM, Tettenborn B, Krummenauer F. Reference values for vertebral artery flow volume by duplex sonography in young and elderly adults. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2692-6. doi: 10.1161/01.str.30.12.2692
59. Jeng JS, Yip PK. Evaluation of vertebral artery hypoplasia and asymmetry by color-coded duplex ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2004 May;30(5):605-9. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.03.004
60. Hong JM, Chung CS, Bang OY, et al. Vertebral artery dominance contributes to basilar artery curvature and perivertebral basilar junctional infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1087-92. doi: 10.1136/jnnp.2008.169805. Epub 2009 May 3.
61. Chen YY, Chao AC, Hsu HY, et al. Vertebral artery hypoplasia is associated with a decrease in net vertebral flow volume. *Ultrasound Med Biol*. 2010 Jan;36(1):38-43. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.08.012
62. Hu XY, Li ZX, Liu HQ, et al. Relationship between vertebral artery hypoplasia and posterior circulation stroke in Chinese patients. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(3):291-5. doi: 10.1007/s00234-012-1112-y. Epub 2012 Nov 2.
63. Chuang YM, Hwang YC, Lin CP, Liu CY. Toward a further elucidation: role of vertebral artery hypoplasia in migraine with aura. *Eur Neurol*. 2008;59(3-4):148-51. doi: 10.1159/000111878. Epub 2007 Nov 30.
64. Kosla KN, Majos M, Podgorski M, et al. Anomalous course and diameter of left-sided vertebral arteries – significance and predisposing factors in clinical practice. *Ann Anat*. 2014 Sep;196(5):360-4. doi: 10.1016/j.aanat.2014.04.005. Epub 2014 May 4.
65. Chuang YM, Chan L, Wu HM, et al. The clinical relevance of vertebral artery hypoplasia. *Acta Neurol Taiwan*. 2012;21:1-7.
66. Katsanos AH, Kosmidou M, Kyritsis AP, Giannopoulos S. Is vertebral artery hypoplasia a predisposing factor for posterior circulation cerebral ischemic events? A comprehensive review. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):78-83. doi: 10.1159/000351786. Epub 2013 Jun 26.
67. Park JH, Kim JM, Roh JK. Hypoplastic vertebral artery: frequency and associations with ischaemic stroke territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Sep;78(9):954-8. doi: 10.1136/jnnp.2006.105767. Epub 2006 Nov 10.
68. Perren F, Poggia D, Landis T, Sztajzel R. Vertebral artery hypoplasia: a predisposing factor for posterior circulation stroke? *Neurology*. 2007 Jan 2;68(1):65-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000250258.76706.98
69. Thierfelder KM, Baumann AB, Sommer WH, et al. Vertebral artery hypoplasia: frequency and effect on cerebellar blood flow characteristics. *Stroke*. 2014 May;45(5):1363-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004188. Epub 2014 Apr 3.
70. Chuang YM, Huang YC, Hu HH, Yang CY. Toward a further elucidation: role of vertebral artery hypoplasia in acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2006;55(4):193-7. doi: 10.1159/000093868. Epub 2006 Jun 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.03.2023/10.07.2023/12.07.2023

### 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.

Жизневский Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-8945-381X>

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>

Грачев С.П. <https://orcid.org/0000-0003-1539-4068>

# Work factors affect work stress among lecturers: study in Indonesia

Multamasatika D.F.<sup>1</sup>, Akbar K.A.<sup>1,2</sup>, Hartanti R.I.<sup>1</sup>, Kallawicha K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Occupational Health, Public Health Faculty, Jember University, Jember, Indonesia;

<sup>2</sup>College of Public Health Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

<sup>1</sup>Jl. Kalimantan No. 42, Krajan Timur, Sumpersari, Kec. Sumpersari, Jember Regency, East Java 68121, Indonesia;

<sup>2</sup>Institute Building 2-3, Soi Chulalongkorn 62, Phyathai Rd, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand

*Work stress is a discrepancy between the workload and the individual's ability to do their job. Work stress factors that cause work stress are individual, work, and outside the work/environment. There is no data and research about work stress from work factors, mainly focusing on lecturers or universities.*

**Objective.** This study aimed to analyze the relationship between work factors in the form of type of faculty, workload, type of professor, and interpersonal relationships with the work stress of lecturers.

**Material and methods.** This research was conducted using a cross-sectional study. The research sample consisted of 100 lecturers with active status selected by quota sampling. Data were collected using a questionnaire filled out online and analyzed using the Chi-square test and the Contingency Coefficient Test.

**Results.** The result showed that most participants had moderate stress (score: 59–92) and moderate workload (score: 50–80). Most of the participants were Associate professors (52%) and had good interpersonal relationships in the workplace (59%). There is a relationship between interpersonal relationships and work stress of lecturers. However, there was no relationship between type of faculty, workload, and type of professor with lecturers' work stress.

**Conclusion.** In conclusion, interpersonal relationships are significantly related to job stress on lecturers. A good interpersonal relationship will reduce the possibility of work stress on the participant.

**Keywords:** occupational stress; lecturers; job factors; university.

**Contact:** Kurnia Ardiansyah Akbar; [ardiansyah\\_akbar@unej.ac.id](mailto:ardiansyah_akbar@unej.ac.id)

**For reference:** Multamasatika DF, Akbar KA, Hartanti RI, Kallawicha K. Work factors affect work stress among lecturers: Study in Indonesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):12–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-12-16

Work stress is a mismatch between the workload and the individual's ability to cope with the work stress he faces in the form of an emotional state caused [1]. Work stress factors that cause work stress are from the individual/self, work, and outside the work/environment. Based on the previous research results, work stress can also occur in university lecturers, where 52% of lecturers experience high work stress and 24% experience very high work stress [2]. This is because the activities or task demands received by the lecturer are too many and teach. If the work stress occurs continuously, it will cause several health problems, both physically and psychologically [3–5]. Work stress is caused by several work factors: type of faculty, mental workload, professor, and interpersonal relationships [6–9].

Indonesia is one of the countries with the largest population in the world, and until 2021 through the population census, the number aged 15–24 years shows a population of 44 million [10]. This figure shows the large number of people who are likely to take higher education at universities and other educational institutions of the same level in Indonesia. In Indonesia, 3,115 universities and other educational institutions at the same level have been prepared by the government to accommodate many prospective students. From these universities until 2020, 312,890 lecturers will guide and teach students in Indonesia [11].

All lecturers in Indonesia have the same task, including teaching, research, and service to the community every semester. The maximum workload that each lecturer has in one semester is

12 credits. This is following regulations from the Ministry of Education of the Republic of Indonesia number 12/E/KPT/2021 [11]. According to previous research, many lecturers have a total load of 18 credits per semester, so lecturers do not have time to write and work [12].

Each lecturer has a different level of work stress according to the type of faculty or the origin of the faculty unit [13]. One of the things that can affect work stress is interpersonal relationships among co-workers, where the better interpersonal relationships, the lower the person's work stress level [14, 15]. Work stress is common for lecturers who have high positions because the workload will also increase, affecting the level of work stress [16, 17]. Until now, there is no data and research about work stress from work factors mainly focusing on lecturers or universities in Indonesia. In this study, we investigate the work stress from work-related factors among lecturers in a university.

**Material and methods.** *Study design.* This research is quantitative with the type of analytical research with a cross-sectional approach.

*Place.* This research was conducted at the University of Jember, Indonesia, during March–December 2021. University of Jember is one of the biggest University in Indonesia with 15 faculties and more than 100 department.

*Subjects / description of the sample.* According to the university data, total number of lecturers were 1362. The eligible must be permanent lecturers with the status and, age between 25 to 70.

The sample of this study was 100 lecturers, taken using the quota sampling technique. The total sample is come from 7% of population that match with inclusion criteria [18]. According to the university data criteria Samples were taken from 2 types of faculties, namely social science 50 and science 50. Social science faculty in this study consist of Faculty of Law, Faculty of Social and Political Science, Faculty of Economics and Business, and Faculty of Humanities. In addition, science faculties consist of Faculty of Agriculture, Faculty of Mathematics and Natural Science, Faculty of Engineering, Faculty of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Faculty of Medicine, Faculty of Public Health and Faculty of Nursing. This research has passed the ethical review in Indonesia with the number 77/KEPK/FKM-UNEJ/VII/2021.

**Data collection procedure and measurement tool.** The dependent variable in this study was the work stress of the lecturers, which was measured using the NASA-TLX (Cronbach alpha >0.8). NASA TLX is a tool for measuring and conducting a subjective mental workload assessment. It rates performance across six dimensions to determine an overall workload rating. The six dimensions are as follows: Mental demand, Physical demand, Temporal demand, Effort, Performance, Frustration level. Participant will give value 0–100 for each dimension, then every score will multiply by rating. Total score will divided with 15. NASA TLX divided mental work load into 3 groups: light (score: <50), moderate (score: 50–80) and heavy (score >80) [19]. In contrast, the independent variables in this study were work factors, including type of faculty, professor, and interpersonal relationship skills made by the research team (Cronbach alpha >6). OSI-R (Occupational Stress Inventory-Revised) a concise measure of three domains of occupational adjustment: occupational stress, psychological strain, and coping resources. This question-

naire was used to measure work stress by using 25 questions with Likert scale 1–5 (Cronbach alpha >6). This questionnaire divided work stress into 3 groups light (score: 25–58), moderate (score: 59–92) and heavy (score >92) work stress [20]. The questionnaire is distributed online using the Google Form application to collect data on the independent and dependent variables.

**Statistical analysis.** Bivariate analysis using Chi-square test and Contingency coefficient test with  $\alpha=0.05$ .

**Ethical considerations.** This research has passed the ethical review in Indonesia with the number 77/KEPK/FKM-UNEJ/VII/2021.

**Results. Work Factors.** According to Table 1, the same number of respondents came from the type of faculty of science and social science. Most respondents have a moderate workload, with 62 lecturers (62%). Thirty-three lecturers experienced the workload in the heavy category from all faculties except the Faculty of Medicine. All respondents from the Faculty of Medicine have a moderate workload.

In this study, there were more Associate Professors than lecturers with other types of professors, 52 lecturers (52%). At the same time, there were only 3 Full Professors (3%), who come from the Faculty of Dentistry, Faculty of Teacher Training and Education, and Faculty of Agricultural Engineering. The interpersonal relationships possessed by lecturers are greater in the good category is 59 lecturers (59%).

**Work Stress.** Based on Table 2, most respondents have moderate work stress, 66 lecturers (66%) with 0 as minimum score and 100 as maximum score in every dimension. Total mean from 6 dimension is 66.98 with  $\pm$  SD 19.54. There are three faculties whose entire lecturers have moderate work stress, namely the Faculty of Pharmacy, the Faculty of Medicine, and the Faculty of Mathematics and Natural Sciences. The work stress measured by the lecturers was assessed using the OSI-R (Occupational Stress Inventory-Revised) questionnaire. This work stress focuses on individual factors (age and years of service) and workload when teaching, which can cause a feeling of pressure on the lecturers.

**Relationship of Work Factors with Job Stress.** Based on Table 3, the type of faculty, workload and type of professor has a p-value >0.05, so those variables are not significantly related to lecturer work stress. Meanwhile, in the interpersonal relationship variable, there is a p-value <0.05, so interpersonal relationships have a significant relationship to lecturer work stress. The relationship is negative and classified as weak.

**Discussion. Work Factors.** Several work factors will affect work stress in every profession. Work factor also make an impact to work stress on university lecturers. Work factors in this study include type of faculty, workload, type of professor, and interpersonal relationships. The type of faculty is divided into science and social science faculties. Both have the same number of 50 lecturers from the science faculty and 50 lecturers from the social science faculty. Furthermore, based on the results of descriptive analysis, it is known that the average workload variable is moderate workload. This indicates that the average workload experienced by respondents is on the 50–80 range. Hence, lecturers feel their duties and responsibilities while working are quite burdensome. However, it should be noted that there are respondents who are already in the heavy workload category, namely 33 lecturers.

The workload is assessed by adding the scores on each perceived demand during work. The demands on the work of lecturers who have the highest average score are effort demands [21].

Table 1. *Distribution of Work Factors*

Variable	Frequency	Percentage (%)
Type of faculty:		
science	50	50
social science	50	50
Work load:		
light	5	5
moderate	62	62
heavy	33	33
Type of professor:		
assistant professor	45	45
associate professor	52	52
full professor	3	3
Interpersonal relations:		
bad interpersonal relations	41	41
good interpersonal relations	59	59

Note. n=100.

Table 2. *Distribution of Work Stress*

Work Stress	Frequency	Percentage (%)
Light work stress	34	34
Moderate work stress	66	66
Total	100	100

Business demands are indicators related to the amount of attention and concentration a lecturer needs to complete a task. Examples of business demands are calculations, making decisions, storing information, and solving problems that arise [22, 23].

Furthermore, according to type of professor, most respondents came from Associate Professors. Meanwhile, on the interpersonal relationship variable, most participant had good interpersonal relationship. This indicates that the interpersonal relationships owned by the respondents are in the close category because they are still in the range of more than 40. Hence, lecturers have a close relationship between co-workers and leaders. This can be shown from the respondents' answers, most of the lecturers (48%) feel that they never have difficulty coordinating education or lectures with colleagues. Most lecturers (47%) feel that they never lack appreciation from the dean/supervisor, and 44% of lecturers do not find it challenging to coordinate with the dean and supervisor. The dean always provides solutions to the problems he faces.

**Work Stress.** Most of the lecturers experienced work stress in the moderate category. This means that even though the mean value of work stress is moderate, the lecturers still think that they are still experiencing stress at work. Work stress that is not in the high category is caused by a positive attitude towards workers to continue doing their duties as lecturers. According to the result, these tasks have become professional demands. Previous research explains that low to moderate stress levels is unpleasant for employees while working [16, 24, 25]. Moderate work stress, in general, can also affect performance.

It should be noted that mild stress is a level of stress that does not damage individual physiological aspects [26]. This stress is usually felt by someone, for example, forgetting, falling asleep, and traffic jams. Meanwhile, moderate stress can cause stomach and intestinal disorders, such as ulcers, irregular bowel movements, muscle tension, sleep disturbances, changes in the menstrual cycle, and decreased memory and concentration [27, 28].

Stress is an unpleasant psychological state caused by pressure at work. This situation will be marked by the appearance of physical, psychological, and behavioral symptoms [4, 29]. Things that are considered unpleasant can cause work stress. This can be illustrated by the respondents' answers in the statement item stress indicators. The item that received the most answers was always statement number 14, which is 56% of lecturers felt that they were always required to have sufficient responsibility in their work. In addition, 52% of lecturers feel that the workload they face often increases. At the same time 42% of lecturers feel that they often have very short and little time to do many different tasks. 41% of lecturers feel that they often have limited time to work. Another 39% of lecturers feel they often have to take unfinished work home from work (before the COVID-19 pandemic). Therefore, stress on lecturers can be triggered by the inability to adjust to the many responsibilities and work environment. Pressure or tension arises at work that affects emotions, thinking processes, and conditions [2].

Stress experienced by lecturers will result in decreased performance. Lecturers

will feel uncomfortable at work, quickly tired, less thorough, and less able to concentrate. This situation can cause lecturers to be unable to complete their duties according to the Tri Dharma of Higher Education appropriately (teaching, research, and service to the community), efficiently, and effectively, and services to students become less than optimal.

**Relationship of Work Factors with Job Stress.** Based on the result, it is known that type of faculty does not have a significant relationship with work stress on lecturers at the University of Jember, Indonesia. This study is not in line with previous research result, which states that work stress on lecturers in the Social Sciences faculty is higher than in the Science faculty [30]. The difference in stress levels is due to the perception that not all existing theories are valid and can be put into practice because the environment is constantly changing. The stress caused by this perception does not apply to lecturers at the University of Jember. Social Science lecturers consider that even though there is a change in the environment, their knowledge will always be helpful. Their work is considered to have a future and career as expected.

The absence of a relationship between type of faculty and work stress can be caused by the same role in carrying out their duties as lecturers in the faculty of science and social science [31]. In the 2019 Jember University Lecturer Workload guidebook, the duties and responsibilities in education, research, and community service are the same for every lecturer in carrying out the Tri Dharma of Higher Education (teaching, research, and service to the community). In addition, all lecturers are also responsible for supporting activities such as acting as members of a committee/commission/task force/agency at the institutional and faculty level at the University of Jember.

According to the result between workload and work stress, it is known that workload does not have a significant relationship with work stress on lecturers at the University of Jember. The results of this study are not in line with previous research [9, 16], which shows a relationship between stress levels and workload for teachers.

It should be noted that the workload indicators, namely mental demand, performance, effort, physical demand, and temporal demand, each indicator has a frustration level. The lecturer

Table 3. Relationship of Work Factors with Job Stress

	Work stress, n (%)		Total, n (%)	p-value	Contingency coefficient
	Light	Moderate			
Type of faculty:					
science	16 (16)	34 (34)	50 (50)	0.833	0.042
social science	18 (18)	32 (32)	50 (50)		
Workload:				0.205	0.175
light	3 (3)	2 (2)	5 (5)		
moderate	23 (23)	39 (39)	62 (62)		
heavy	8 (8)	25 (25)	33 (33)		
Type of professor:				0.226	0.204
assistant professor	15 (15)	30 (30)	45 (45)		
associate professor	18 (18)	34 (34)	52 (52)		
full professor	1 (1)	2 (2)	3 (3)		
Interpersonal relations:				0.006	-0.285
bad interpersonal relationship	7 (7)	34 (34)	41 (41)		
good interpersonal relationship	27 (27)	32 (32)	59 (59)		

Note. P-value result from Chi-Square test.

ers did not feel work stress despite the perceived heavy workload. This is following the previous research, which stated that workload was not significantly related to the work stress of lecturers in Iran [32]. There is no relationship between workload and work stress because workers feel they can carry out the work. This is following the results of this study, the majority of lecturers considered that they were able to do and complete their work even though there were many assignments given. In doing assignments, 50% of lecturers feel that they sometimes get help from their co-workers. The majority of lecturers find it easy to coordinate with co-workers to make their work easier.

According to the result, that type of professor does not significantly correlate with work stress on lecturers at the University of Jember. The results of this study are not in line with some research that states that position is significantly related to work stress on a lecturer. This is because there are too high expectations of lecturers, there is even a need to conduct research that is considered burdensome for them [33, 34].

The results of this study indicate that there is no significant relationship between type of professor and work stress. In addition, type of professor with standards as a condition for determining the level of office can also affect a person's ability to manage their skills and duties. Although the higher the level type of professor will make the responsibilities of the lecturers more and more, the competencies possessed will make it easier for them to carry out work according to the target. The competence of each lecturer can be continuously maintained and improved through training. The higher the position, the need for training will increase. In this study, 50% of lecturers felt they had received training related to their duties and obligations. The training is carried out to improve the ability of lecturers to do and complete their assignments.

Interpersonal relationships have a significant relationship with work stress on lecturers at the University of Jember. These results are in line with previous research that shows a significant relationship between interpersonal relationships and work stress [35]. In this study, the value of the contingency coefficient is smaller than 0.5, so the relationship between interpersonal relationships and work stress is weak. In addition, the value of the contingency coefficient is negative, which means that the relationship between the two has an inverse direction. A good interpersonal relationship will reduce the possibility of work stress on the respondent. Social support is beneficial in the process of strengthening the psychology of lecturers. The relationship between interpersonal relationships and work stress on lecturers is negative, so if interpersonal relationships increase, work stress will decrease.

In this study, more lecturers have close interpersonal relationships. However, there are still respondents who answered negative statement items on interpersonal relations, namely 2% of lecturers stated that they always felt that they had a lot of demands and assignments from the dean. Furthermore, 6% of lecturers often find it challenging to get support from colleagues, 5% of lec-

urers feel that they often lack appreciation from the dean/supervisor, and 3% of lecturers feel that they always get criticism from colleagues. Previous results study state that a lack of interpersonal relationships can occur due to the lack of communication between lecturers and the leadership and the lack of information on the importance of these relationships in universities [36].

In this study, more respondents who experienced moderate stress had distant interpersonal relationships, and respondents with mild work stress had more close interpersonal relationships with their lecturers and their leaders. An unclear communication relationship between workers can create unhealthy communication. This will impact the process of meeting the organization's needs so that the development of attitudes and thoughts between workers is hampered. If the fulfillment of needs is not optimal, it will cause work stress for workers. Distant interpersonal relationships at work need to be improved so as not to hurt the psychology of lecturers during work. Build good interpersonal relationships between workers. More openness is needed from the leadership to accept the aspirations and suggestions given by their subordinates and increase mutual respect between lecturers' colleagues.

This study provides an overview in addition to the factors that are often study related to work stress, it turns out that there are work factors that can be a cause of stress, especially in university lecturers. On the other hand, this study has the limitation, because this is not using probability sampling and was carried out online because the research was conducted during the COVID-19 pandemic in Indonesia. This may affect the results of the study.

Research related to mental health in lecturers such as anxiety, boredom, and mental workload needs to be carried out in the future. The strategy of coping stress in lecturers through experimental research will also be very useful in the future to reduce work stress in lecturers.

**Conclusion.** It is known that interpersonal relationships have a significant relationship with the work stress of lecturers at the University of Jember. Based on the study results, the researchers suggested providing work demands that are appropriate or can be completed according to the agreed deadline between the two parties. Holding a program such as counseling guidance for lecturers can improve good interpersonal relationships by providing sharing events. Regarding work problems, and increase efforts to appreciate the performance of lecturers. In addition, lecturers must increase respect, empathy for colleagues, and good ethics when criticizing colleagues. They are expected to implement good time management by carrying out tasks based on a priority scale; they are expected to apply good stress management such as always thinking positively and actively socializing.

#### Acknowledgements

*This paper and the research behind it would not have been possible without the exceptional support from Jember University, Indonesia.*

## REFERENCES

1. Lu DM, Sun N, Hong S, et al. Occupational stress and coping strategies among emergency department nurses of China. *Arch Psychiatr Nurs*. 2015 Aug;29(4):208-12. doi: 10.1016/j.apnu.2014.11.006. Epub 2014 Dec 9.
2. Pertiwi EM, Denny HM, Widjasena B. Hubungan Antara Beban Kerja Mental Dengan Stres Kerja Dosen Di Suatu Fakultas. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (Undip)*. 2017;5(3):260-8.
3. Lovallo WR. Stress and health: Biological and psychological interactions. Sage publications; 2015.
4. Baqutayan SMS. Stress and coping mechanisms: A historical overview. *Mediterranean J Soc Sci*. 2015;6(2 S1):479.

5. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, et al. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 2018 Mar;15(3):235-45. doi: 10.30773/pi.2017.08.17. Epub 2018 Feb 28.
6. Ibrahim RZAR, Zalam WZM, Foster B, et al. Psychosocial Work Environment and Teachers' Psychological Well-Being: The Moderating Role of Job Control and Social Support. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 8;18(14):7308. doi: 10.3390/ijerph18147308
7. Banerjee S, Mehta P. Determining the antecedents of job stress and their impact on job performance: A study among faculty members. *IUP J Org Behav.* 2016;15(2):7.
8. Al Kuwaiti A, Bicak HA, Wahass S. Factors predicting job satisfaction among faculty members of a Saudi higher education institution. *J Applied Res Higher Educ.* 2019;12(2):296-310. doi: 10.1108/JARHE-07-2018-0128. Epub ahead of print.
9. Sari DR, Akbar KA, Nafikadini I. Perbedaan beban kerja mental dan stres kerja guru sdn dengan guru slbn. *J Industr Hyg Occupat Health.* 2021;5(2):83-98.
10. BPS. Jumlah Penduduk Menurut Kelompok Umur dan Jenis Kelamin, 2021. Statistik BP, editor. Jakarta, Indonesia; 2022.
11. Anonimous. Statistik Pendidikan Tinggi Indonesia 2020. In: Indonesia KPdK, editor. Jakarta, Indonesia; 2020.
12. Astuty S, Zain MY, Amri M, Paddu AH. The Effect of the Main Workload for Leisure Time Lecturer through the Take Home Pay in Makassar. *Int J Sci Res (IJSR).* 2017;6:614-7.
13. Meng Q, Wang G. A research on sources of university faculty occupational stress: a Chinese case study. *Psychol Res Behav Manag.* 2018 Dec 7;11:597-605. doi: 10.2147/PRBM.S187295
14. Luceno-Moreno L, Talavera-Velasco B, Garcia-Albuerna Y, Martin-Garcia J. Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jul 30;17(15):5514. doi: 10.3390/ijerph17155514
15. Berscheid ES, Regan PC. The psychology of interpersonal relationships. Psychology Press; 2016.
16. Akbar KA. Kepuasan Kerja Karyawan di Dinas Kesehatan Kabupaten X Provinsi Jawa Timur Saat Pandemi Covid-19. *Jurnal Kesehatan.* 2020;11(3):336-44.
17. Mark G, Smith A. A qualitative study of stress in university staff. *Adv Soc Sci Res J.* 2018;5(2):238-47. doi: 10.14738/assrj.52.4195
18. Sugiyono. Metode Penelitian Pendidikan Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D. 1<sup>st</sup> ed. Bandung, Indonesia: Alfabeta; 2014. 334 p.
19. Xiao Y-m, Wang Z-m, Wang M-z, Lan Y-j. [The appraisal of reliability and validity of subjective workload assessment technique and NASA-task load index]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.* 2005;23:178-81.
20. Guan S, Xiaerfuding X, Ning L, et al. Effect of Job Strain on Job Burnout, Mental Fatigue and Chronic Diseases among Civil Servants in the Xinjiang Uygur Autonomous Region of China. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Aug 3;14(8):872. doi: 10.3390/ijerph14080872
21. Prabaswari AD, Basumerda C, Utomo BW, editors. The mental workload analysis of staff in study program of private educational organization. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. IOP Publishing; 2019.
22. Delice EK, Can GF. An Integrated mental workload assessment approach based on Nasa-TLX and SMAA-2: A case study. *Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlik Fakültesi Dergisi.* 2018;26(2):88-99.
23. Galy E, Paxion J, Berthelon C. Measuring mental workload with the NASA-TLX needs to examine each dimension rather than relying on the global score: an example with driving. *Ergonomics.* 2018 Apr;61(4):517-27. doi: 10.1080/00140139.2017.1369583. Epub 2017 Sep 8.
24. Sohail M, Chaudhary A, Rehman. Stress and Health at the Workplace-A Review of the Literature. *J Business Stud Quart.* 2015;6:3.
25. Wang H, Liu Y, Hu K, et al. Healthcare workers' stress when caring for COVID-19 patients: An altruistic perspective. *Nurs Ethics.* 2020 Nov;27(7):1490-500. doi: 10.1177/0969733020934146. Epub 2020 Jul 14.
26. Prasad K, Vaidya RW, Mangipudi MR. Effect of occupational stress and remote working on psychological well-being of employees: An empirical analysis during covid-19 pandemic concerning information technology industry in hyderabad. *Indian J Comm Manag Stud.* 2020;11(2):1-13.
27. Chakraborty S, Ghosh R. Stress Related Disorders in Corporate Life and its Holistic Approach. *Indian Ethos, Ethics & Management.* 2020:43.
28. Adawiah LR, Romadona N, editors. Why are Teachers Vulnerable to Stress? 5<sup>th</sup> International Conference on Early Childhood Education (ICECE 2020). Atlantis Press; 2021.
29. Harshana P. Work related stress: A literature review. *Ann Soc Sci Manag Stud.* 2018;2(3). doi: 10.19080/ASM.2018.02.555586
30. Sliskovic A, Maslic Sersic D. Work stress among university teachers: gender and position differences. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2011 Dec;62(4):299-307. doi: 10.2478/10004-1254-62-2011-2135
31. Hesti B. Identifikasi Sumber Stres Tenaga Pengajar dan Pengaruhnya terhadap Kinerja Dosen di STIE Widya Gama Lumajang. *WIGA: Jurnal Penelitian Ilmu Ekonomi.* 2016;6(1):27-35.
32. Zamanian Z, Roshan Sarvestani M, Sedaghati M, et al. Assessment of the relation between subjective workload and job satisfaction in university faculty and staff. *Iranian J Ergonom.* 2016;3(4):1-10.
33. Mudrak J, Zabrodska K, Kveton P, et al. Occupational well-being among university faculty: A job demands-resources model. *Res Higher Educat.* 2018;59(3):325-48.
34. Zambrana RE, Harvey Wingfield A, Lapeyrouse LM, et al. Blatant, subtle, and insidious: URM faculty perceptions of discriminatory practices in predominantly White institutions. *Soc Inquiry.* 2017;87(2):207-32.
35. Lathren CR, Rao SS, Park J, Bluth K. Self-compassion and current close interpersonal relationships: A scoping literature review. *Mindfulness.* 2021;12(5):1078-93.
36. Aprianti R, Surono A. Interaksi interpersonal dan stres kerja dosen di STIKES X Bengkulu. *Berita Kedokteran Masyarakat.* 2017;33(10):483-6. doi: 10.22146/bkm.25088

Received/Reviewed/Accepted  
03.02.2023/25.04.2023/27.04.2023

#### Conflict of Interest Statement

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.

Akbar K.A. <http://orcid.org/0000-0001-6265-3064>  
Hartanti R.I. <https://orcid.org/0000-0002-1804-2773>  
Kallawicha K. <https://orcid.org/0000-0001-9252-372X>

# Психосоциальные факторы и нарушения сна среди населения 25–64 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)

Гафаров В.В.<sup>1,2</sup>, Громова Е.А.<sup>1,2</sup>, Панов Д.О.<sup>1,2</sup>, Гагулин И.В.<sup>1,2</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** – выявить наиболее значимые психосоциальные факторы, связанные с нарушениями сна, в открытой популяции 25–64 лет г. Новосибирска.

**Материал и методы.** Проведены скринирующие исследования репрезентативных выборок населения 25–64 лет: в 2013–2016 гг. (V скрининг: 427 мужчин, средний возраст –  $34 \pm 0,4$  года, респонс – 71%; 548 женщин, средний возраст –  $35 \pm 0,4$  года, респонс – 72%); в 2015–2018 гг. (VI скрининг: 275 мужчин, средний возраст –  $49 \pm 0,4$  года, респонс – 72%; 390 женщин, средний возраст –  $45 \pm 0,4$  года, респонс – 75%) (бюджетная тема № АААА-А17-117112850280-2) с использованием протокола международной программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная». При обследовании населения для изучения нарушений сна использовали опросник Дженкинса. Для изучения личностной тревожности использовался бланк шкалы самооценки Spielbergera, для определения депрессии, жизненного истощения (ЖИ), враждебности – тест MOPSY, социальной поддержки – тест Berkman–Syme.

**Результаты.** В открытой популяции в возрасте 25–64 лет нарушения сна были выявлены у 47,6% мужчин и 51,2% женщин. Среди лиц с нарушениями сна выявлены высокие уровни: тревожности (ВУТ) у 61,8% мужчин ( $\chi^2=56,169$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ) и 68,1% женщин ( $\chi^2=36,535$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ); депрессии (ВУД) – у 18,2% мужчин ( $\chi^2=26,609$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ) и 20% женщин ( $\chi^2=41,041$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ); ЖИ – у 63,6% мужчин ( $\chi^2=93,378$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ) и 59,3% женщин ( $\chi^2=124,115$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ); враждебности (ВУВ) – у 52,7% мужчин ( $\chi^2=17,598$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ) и 39,3% женщин ( $\chi^2=13,139$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ). Мы не обнаружили статистически значимых различий в группах мужчин и женщин, отличающихся по самооценке сна и показателям индекса близких контактов и индекса социальных связей.

Нарушение сна увеличивало вероятность развития ЖИ [отношение шансов (ОШ) 2,301; 95% ДИ 1,774–2,984;  $p<0,0001$ ], ВУТ (ОШ 1,882; 95% ДИ 1,199–2,955;  $p<0,006$ ), депрессии (ОШ 1,423; 95% ДИ 1,099–1,842;  $p<0,007$ ). Среди мужчин нарушение сна способствовало: ВУТ (ОШ 2,477; 95% ДИ 1,303–4,709;  $p<0,006$ ), ЖИ (ОШ 2,282; 95% ДИ 1,529–3,404;  $p<0,0001$ ). В группе женщин, испытывающих проблемы со сном, вероятность наличия ЖИ увеличивалась (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,669–3,366;  $p<0,0001$ ).

**Заключение.** В исследовании установлено, что в открытой популяции 25–64 лет с нарушениями сна имели место высокие уровни психосоциальных факторов, а наличие нарушений сна увеличивало вероятность развития психосоциальных факторов.

**Ключевые слова:** психосоциальные факторы; личностная тревожность; депрессия; жизненное истощение; враждебность; социальная поддержка; нарушения сна; популяция; мужчины; женщины.

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

**Для ссылки:** Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Психосоциальные факторы и нарушения сна среди населения 25–64 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):17–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-17-23

## Psychosocial factors and sleep disorders in the population aged 25–64 years in Russia/Siberia (International WHO MONICA-Psychosocial Programme)

Gafarov V.V.<sup>1,2</sup>, Gromova E.A.<sup>1,2</sup>, Panov D.O.<sup>1,2</sup>, Gagulin I.V.<sup>1,2</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 determine the main psychosocial factors associated with sleep disorders in an open population aged 25–64 years in Novosibirsk.

**Material and methods.** Screening studies were conducted on representative samples of the population aged 25–64 years: in 2013–2016. (V screening: 427 men, mean age  $34 \pm 0.4$  years, response rate 71%; 548 women, mean age  $35 \pm 0.4$  years, response rate 72%); in 2015–2018 (VI screening: 275 men, mean age –  $49 \pm 0.4$  years, response rate – 72%; 390 women, mean age –  $45 \pm 0.4$  years, response rate – 75%) (budget topic No. АААА-А17-117112850280-2) using the protocol of the WHO international program “MONICA-psychosocial”. The Jenkins questionnaire was used in the population survey to investigate sleep disorders. To examine personal anxiety, a form of the Spielberger Self-Assessment Scale was used; to determine depression, life exhaustion, and hostility, the MOPSY-test was used; and to examine social support, the Berkman-Syme test was used.

**Results.** In the open population aged 25 to 64 years, sleep disorders were found in 47.6% of men and 51.2% of women. Among those with sleep disorders, we found high levels of: anxiety (HLA) in 61.8% of men ( $\chi^2=56.169$ ;  $df=4$ ;  $p<0.001$ ) and 68.1% of women ( $\chi^2=36.535$ ;  $df=4$ ;  $p<0.001$ ); depression (HLD) – in 18.2% of men ( $\chi^2=26.609$ ;  $df=4$ ;  $p<0.001$ ) and 20% of women ( $\chi^2=41.041$ ;  $df=4$ ;  $p<0.001$ ); vital exhaustion (VE) – in 63.6% of men ( $\chi^2=93.378$ ;  $df=4$ ;  $p<0.001$ ) and 59.3% of women ( $\chi^2=124.115$ ;  $df=4$ ;  $p<0.001$ ); hostility (HLH) – in 52.7% of men ( $\chi^2=17.598$ ;  $df=4$ ;  $p<0.001$ ) and 39.3% of women ( $\chi^2=13.139$ ;  $df=4$ ;  $p<0.01$ ). We found no statistically significant differences between groups of men and women, who differed in sleep self-assessment and indicators of the index of close contacts and the index of social ties.

Sleep disturbances increased the likelihood of developing of VE (OR 2.301; 95% CI 1.774–2.984;  $p<0.0001$ ), HLA (OR 1.882; 95% CI 1.199–2.955;  $p<0.006$ ), depression (OR 1.423; 95% CI 1.099–1.842;  $p<0.007$ ). In men, sleep disturbances contributed to: HLA (OR 2.477; 95% CI 1.303–4.709;  $p<0.006$ ), VE (OR 2.282; 95% CI 1.529–3.404;  $p<0.0001$ ). In the group of women with sleep problems, the probability of VE increased (OR 2.37; 95% CI 1.669–3.366;  $p<0.0001$ ).

**Conclusion.** The study found that in an open population aged 25–64 years with sleep disorders, there was a high level of psychosocial factors and that the presence of sleep disorders increased the likelihood of developing psychosocial factors.

**Keywords:** psychosocial factors; personal anxiety; depression; vital exhaustion; hostility; social support; sleep disorders; population; men; women.

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

**For reference:** Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, Gagulin IV, Gafarova AV. Psychosocial factors and sleep disorders in the population aged 25–64 years in Russia/Siberia (International WHO MONICA-Psychosocial Programme). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):17–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-17-23

Сон – это сложное поведение, связанное с целым рядом факторов, включая физическое и психическое здоровье, психосоциальные факторы [1]. Нарушения сна часто связаны с хроническими состояниями, такими как тревожность, депрессия, враждебность, и с другими негативными психосоциальными факторами – социальной изоляцией, одиночеством, хронической усталостью [2].

Тревожность – это опыт повседневной жизни. Как правило, она функционирует как внутренний сигнальный звонок, который предупреждает о потенциальной опасности, и в легкой степени тревожность полезна для человека. Однако высокий уровень тревожности может способствовать состоянию дисфункционального возбуждения, которое часто приводит к проблемам сна и бодрствования [3].

Существует очень сильная связь между нарушениями сна и депрессией. Исходя из того что прямая связь между ними настолько фундаментальна, некоторые исследователи предположили, что диагноз депрессии при отсутствии жалоб на сон следует ставить с осторожностью [4].

Гораздо меньше известно о связи между жизненным истощением (ЖИ) и нарушениями сна. Существует мнение, что бессонница и чрезмерная усталость при окончательном пробуждении являются прогностическими факторами риска инфаркта миокарда, поскольку они являются частью состояния «жизненного истощения» [5].

Враждебность и нарушения сна являются потенциальными факторами риска для проблем со здоровьем и заболеваниями, однако взаимосвязь между этими двумя факторами изучалась лишь в нескольких исследованиях, причем данные о такой связи противоречивы [6].

В современной литературе сообщается, что как отсутствие социальной поддержки, так и нарушения сна представляют собой факторы риска заболеваний как эмоционального, так и физического происхождения. Социально изолированные люди чаще сообщают о плохом качестве сна и повышенной дневной сонливости [7].

До недавнего времени клиницисты и исследователи часто игнорировали жалобы на сон, рассматривая их как симптомы сопутствующих заболеваний [8]. В настоящее время восстановительный сон признан необходимым для

физического, когнитивного и психологического благополучия на протяжении всей жизни [9]. Нарушения сна являются важными поведенческими факторами риска для усугубления депрессии, тревожности, усталости и других хронических состояний, усиливая как проблемы со сном, так и негативные последствия для здоровья. Таким образом, нерешенные проблемы со сном имеют далеко идущие последствия для физического и психического здоровья людей [10].

**Цель** исследования – выявить наиболее значимые психосоциальные факторы, связанные с нарушениями сна, в открытой популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста (25–64 лет) г. Новосибирска.

**Материал и методы.** Скринирующие исследования репрезентативных выборок населения 25–64 лет были проведены в Октябрьском районе г. Новосибирска (бюджетная тема № АААА-А17-117112850280-2): на V скрининге в 2013–2016 гг. обследовано 975 лиц (427 мужчин, средний возраст –  $34\pm 0,4$  года, респонс – 71%; 548 женщин, средний возраст –  $35\pm 0,4$  года, респонс – 72%), и на VI скрининге в 2015–2018 гг. прошли обследование 665 лиц (275 мужчин, средний возраст –  $49\pm 0,4$  года, респонс – 72%; 390 женщин, средний возраст –  $45\pm 0,4$  года, респонс – 75%). Общее обследование в 2013–2016, 2015–2018 гг. проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная» (MOPSY) [11]. Для изучения личностной тревожности использовался бланк шкал самооценки Спилберга [12]; для определения депрессии, ЖИ, враждебности – тест MOPSY [11]; социальная поддержка оценивалась с помощью теста Berkman–Syme [13]. Для изучения нарушений сна использовали стандартный опросник Дженкинса [11]. Лица, некорректно заполнившие анкету, были исключены из математического анализа.

**Статистический анализ** проводился с помощью пакета программ SPSS версия 20. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) Пирсона. Для оценки риска развития (отношение шансов – ОШ) использовался метод мультиномиальной логистической регрессии [14]. Достоверность была принята при уровне значимости  $p<0,05$ .

**Результаты.** В открытой популяции населения 25–64 лет г. Новосибирска доля мужчин с нарушениями сна составляла 47,6% (сон плохой – 8,1%, удовлетворительный – 39,5%); среди женщин нарушения сна были у 51,2% (сон плохой – 11,9%, удовлетворительный – 39,3%).

Среди лиц с нарушениями сна высокий уровень личностной тревожности (ВУТ) составил 61,8% среди мужчин и 68,1% среди женщин, в то время как среди лиц, ответивших, что у них сон «хороший», ВУТ составил среди мужчин 25,1%, а среди женщин – 40,7% (мужчины:  $\chi^2=56,169$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ; женщины:  $\chi^2=36,535$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ; табл. 1).

Сравнительный анализ показал, что среди лиц, считающих, что у них сон «плохой», высокий уровень депрессии (ВУД) преобладал как у мужчин (18,2%), так и у женщин (20%), а среди лиц, полагающих, что сон у них «хороший» или «удовлетворительный», ВУД составил: у мужчин – 3,4 и 7,5% соответственно, а у женщин – 7,6 и 9,2% соответственно (мужчины:  $\chi^2=26,609$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ; женщины:  $\chi^2=41,041$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ; табл. 2).

Высокий уровень ЖИ наблюдался чаще среди мужчин (63,6%) и женщин (59,3%) с плохим сном; напротив, среди лиц с хорошим сном высокий уровень ЖИ составил у мужчин 14,7% и у женщин 20,6% (мужчины:  $\chi^2=93,378$ ;  $df=4$ ;

$p<0,001$ ; женщины:  $\chi^2=124,115$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ; табл. 3).

Среди лиц с нарушениями сна высокий уровень враждебности (ВУВ) встречался чаще как среди мужчин (52,7%), так и среди женщин (39,3%), в сравнении с мужчинами (29,7%) и женщинами (27%), отмечающими, что сон у них хороший (мужчины:  $\chi^2=17,598$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ; женщины:  $\chi^2=13,139$ ;  $df=4$ ;  $p<0,01$ ; табл. 4).

Мы не обнаружили статистически значимых различий в группах мужчин и женщин, различающихся по качеству сна и показателям индекса близких контактов (index of close contacts, ICC) и индекса социальных связей (social network index, SNI). Наблюдалось незначительное увеличение числа лиц с низким показателем ICC среди мужчин (52,7%) и женщин (55,6%) с нарушениями сна, в сравнении с теми мужчинами (47,5%) и женщинами (50,8%), у кого сон хороший (мужчины:  $\chi^2=1,415$ ;  $df=4$ ;  $p>0,05$ ; женщины:  $\chi^2=4,914$ ;  $df=4$ ;  $p>0,05$ ; табл. 5).

Также обнаружено незначительное увеличение числа лиц с низкими показателями SNI среди населения с нарушениями сна, в сравнении с лицами без нарушений сна: среди мужчин – 25,5 и 18,9%, соответственно, а среди женщин – 28,1 и 19,1% соответственно (мужчины:  $\chi^2=7,792$ ;  $df=6$ ;  $p>0,05$ ; женщины:  $\chi^2=9,819$ ;  $df=6$ ;  $p>0,05$ ; табл. 6).

Таблица 1. Сравнительный анализ нарушений сна в зависимости от уровня личностной тревожности в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет, n (%)

Table 1. Comparative analysis of sleep disorders, depending on the level of personal anxiety in an open population of men and women aged 25–64, n (%)

Личностная тревожность	Сон хороший		Сон удовлетворительный		Сон плохой		
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Низкая	60 (16,9)	34 (8)	11 (4,1)	16 (4,5)	3 (5,5)	1 (0,7)	
Средняя	205 (57,9)	217 (51,3)	141 (52,8)	163 (45,4)	18 (32,7)	42 (31,1)	
Высокая	89 (25,1)	172 (40,7)	115 (43,1)	180 (50,1)	34 (61,8)	92 (68,1)	
Итого	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)	
		$\chi^2=28,021$ ; $df=2$ ; $p<0,001$		$\chi^2=3,393$ ; $df=2$ ; $p>0,05$		$\chi^2=4,393$ ; $df=2$ ; $p>0,05$	
Мужчины: $\chi^2=56,169$ ; $df=4$ ; $p<0,001$ ; женщины: $\chi^2=36,535$ ; $df=4$ ; $p<0,001$							

Таблица 2. Сравнительный анализ нарушений сна в зависимости от уровня депрессии в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет, n (%)

Table 2. Comparative analysis of sleep disorders, depending on the level of depression in an open population of men and women aged 25–64, n (%)

Депрессия	Сон хороший		Сон удовлетворительный		Сон плохой		
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Низкая	283 (79,9)	302 (71,4)	189 (70,8)	232 (64,6)	30 (54,5)	57 (42,2)	
Средняя	59 (16,7)	89 (21)	58 (21,7)	94 (26,2)	15 (27,3)	51 (37,8)	
Высокая	12 (3,4)	32 (7,6)	20 (7,5)	33 (9,2)	10 (18,2)	27 (20)	
Итого	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)	
		$\chi^2=9,738$ ; $df=2$ ; $p<0,01$		$\chi^2=2,643$ ; $df=2$ ; $p>0,05$		$\chi^2=2,604$ ; $df=2$ ; $p>0,05$	
Мужчины: $\chi^2=26,609$ ; $df=4$ ; $p<0,001$ ; женщины: $\chi^2=41,041$ ; $df=4$ ; $p<0,001$							

Нарушение сна увеличивало вероятность развития ЖИ [отношение шансов (ОШ) 2,301; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,774–2,984;  $p < 0,0001$ ], а также ВУТ (ОШ 1,882; 95% ДИ 1,199–2,955;  $p < 0,006$ ) и депрессии (ОШ 1,423; 95% ДИ 1,099–1,842;  $p < 0,007$ ). Среди мужчин нарушение сна

способствовало ВУТ (ОШ 2,477; 95% ДИ 1,303–4,709;  $p < 0,006$ ) и ЖИ (ОШ 2,282; 95% ДИ 1,529–3,404;  $p < 0,0001$ ). В группе женщин, испытывающих проблемы со сном, вероятность наличия ЖИ увеличивалась (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,669–3,366;  $p < 0,0001$ ; табл. 7).

Таблица 3. Сравнительный анализ нарушений сна в зависимости от уровня ЖИ в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет, n (%)

Table 3. Comparative analysis of sleep disorders, depending on the level of vital exhaustion in an open population of men and women aged 25–64, n (%)

ЖИ	Сон хороший		Сон удовлетворительный		Сон плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Низкое	193 (54,5)	192 (45,4)	75 (28,1)	86 (24)	5 (9,1)	7 (5,2)
Среднее	109 (30,8)	144 (34)	112 (41,9)	142 (39,6)	15 (27,3)	48 (35,6)
Высокое	52 (14,7)	87 (20,6)	80 (30)	131 (36,5)	35 (63,6)	80 (59,3)
Итого	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
	$\chi^2=7,59$ ; $df=2$ ; $p < 0,05$		$\chi^2=3,170$ ; $df=2$ ; $p > 0,05$		$\chi^2=1,876$ ; $df=2$ ; $p > 0,05$	
	Мужчины: $\chi^2=93,378$ ; $df=4$ ; $p < 0,001$ ; женщины: $\chi^2=124,115$ ; $df=4$ ; $p < 0,001$					

Таблица 4. Сравнительный анализ нарушений сна в зависимости от уровня враждебности в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет, n (%)

Table 4. Comparative analysis of sleep disorders, depending on the level of hostility in an open population of men and women aged 25–64, n (%)

Враждебность	Сон хороший		Сон удовлетворительный		Сон плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Низкая	153 (43,2)	218 (51,5)	92 (34,5)	153 (42,6)	10 (18,2)	51 (37,8)
Средняя	96 (27,1)	91 (21,5)	75 (28,1)	96 (26,7)	16 (29,1)	31 (23)
Высокая	105 (29,7)	114 (27)	100 (37,5)	110 (30,6)	29 (52,7)	53 (39,3)
Итого	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
	$\chi^2=5,810$ ; $df=2$ ; $p < 0,05$		$\chi^2=4,826$ ; $df=2$ ; $p > 0,05$		$\chi^2=6,91$ ; $df=2$ ; $p < 0,05$	
	Мужчины: $\chi^2=17,598$ ; $df=4$ ; $p < 0,001$ ; женщины: $\chi^2=13,139$ ; $df=4$ ; $p < 0,01$					

Таблица 5. Сравнительный анализ нарушений сна в зависимости от уровня индекса близких контактов (ICC) в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет, n (%)

Table 5. Comparative analysis of sleep disorders, depending on the level of index of close contacts in an open population of men and women aged 25–64, n (%)

ICC	Сон хороший		Сон удовлетворительный		Сон плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Низкий	168 (47,5)	215 (50,8)	128 (47,9)	197 (54,9)	29 (52,7)	75 (55,6)
Средний	150 (42,4)	173 (40,9)	113 (42,3)	132 (36,8)	19 (34,5)	55 (40,7)
Высокий	36 (10,2)	35 (8,3)	26 (9,7)	30 (8,4)	7 (12,7)	5 (3,7)
Итого	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
	$\chi^2=1,302$ ; $df=2$ ; $p > 0,05$		$\chi^2=2,951$ ; $df=2$ ; $p > 0,05$		$\chi^2=5,480$ ; $df=2$ ; $p > 0,05$	
	Мужчины: $\chi^2=1,415$ ; $df=4$ ; $p > 0,05$ ; женщины: $\chi^2=4,914$ ; $df=4$ ; $p > 0,05$					

**Обсуждение.** В изучаемой популяции больше половины женщин и почти половина мужчин испытывали нарушения сна, причем женщин, оценивающих свой сон как «плохой», было в полтора раза больше, чем мужчин. Наши результаты сходны с данными мировой литературы, в которой подтверждается преобладание женщин с нарушениями сна, причем расхождение распространенности нарушений сна между мужчинами и женщинами с возрастом еще больше увеличивается [15].

Две трети мужчин и женщин с нарушениями сна характеризовались ВУТ; кроме того, нарушения сна в популяции повышали вероятность развития ВУТ почти в два раза, а среди мужчин – в два с половиной раза. Нарушения сна и тревожность тесно связаны между собой, так как нарушения сна являются диагностическим симптомом некоторых тревожных расстройств [16]. Действительно, опросы населения показывают, что распространенность тревожных расстройств составляет от 24 до 36% у лиц с бессонницей и от 27 до 42% у испытывающих гиперсомнию [3].

Пятая часть мужчин и женщин в нашей популяции с нарушениями сна испытывали высокий уровень депрессии. Согласно данным эпидемиологических исследова-

ний, нарушения сна среди лиц с депрессией в возрасте 16–24 лет наблюдаются у 77% лиц, от 21 до 30,5 года – у 50–60%, от 35 до 54 лет – у 83%, и в возрасте от 55 до 64 лет их число достигает 90% [4]. Кроме того, нарушение сна повышало вероятность развития депрессии в популяции в целом в 1,4 раза, что согласуется с данными мировой литературы: нарушения сна и депрессия взаимосвязаны. Одним из наиболее показательных исследований было исследование, проводимое на протяжении 20 лет в The National Institute of Mental Health Epidemiologic. Исследователи установили сильную связь между нарушениями сна и последующей депрессией: обнаружили, что у 14% людей, у кого были нарушения сна на первом интервью, спустя год развилась новая большая депрессия [17]. Эти данные были дополнены более свежими сообщениями: например, в Великобритании риск новой депрессии был в 3 раза выше, если субъекты сообщали хотя бы об одной проблеме со сном, возникающей «в большинство ночей», годом ранее [18]. Очевидно, что проблемы со сном появляются раньше, чем другие симптомы депрессии, и субъективная оценка сна имеет большое значение для прогнозирования развития депрессии в будущем [19].

Таблица 6. Сравнительный анализ нарушений сна в зависимости от уровня индекса социальных связей (SNI) в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет, n (%)

Table 6. Comparative analysis of sleep disorders, depending on the level of social network index in an open population of men and women aged 25–64, n (%)

SNI	Сон хороший		Сон удовлетворительный		Сон плохой	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Низкий	67 (18,9)	81 (19,1)	60 (22,5)	80 (22,3)	14 (25,5)	38 (28,1)
Средний-1	157 (44,4)	191 (45,2)	99 (37,1)	166 (46,2)	25 (45,5)	62 (45,9)
Средний-2	105 (29,6)	121 (28,6)	95 (35,6)	88 (24,5)	13 (23,6)	32 (23,7)
Высокий	25 (7,1)	30 (7,1)	13 (4,9)	25 (7,0)	3 (5,5)	3 (2,2)
Итого	354 (100)	423 (100)	267 (100)	359 (100)	55 (100)	135 (100)
	$\chi^2=0,107; df=3; p>0,05$		$\chi^2=10,561; df=3; p<0,05$		$\chi^2=1,399; df=3; p>0,05$	
	Мужчины: $\chi^2=7,792; df=6; p>0,05$ ; женщины: $\chi^2=9,819; df=6; p>0,05$					

Таблица 7. Отношения шансов возникновения психосоциальных факторов для лиц, оценивающих сон как плохой (мультивариантная логистическая модель)

Table 7. Odds ratios for the occurrence of psychosocial factors for individuals who assess sleep as poor (multivariate logistic model)

Фактор риска	Все население		Мужчины		Женщины	
	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)
ВУТ	0,006	1,882 (1,199–2,955)	0,006	2,477 (1,303–4,709)	0,382	1,341 (0,694–2,591)
Депрессия	0,007	1,423 (1,099–1,842)	0,075	1,470 (0,962–2,244)	0,086	1,338 (0,960–1,866)
ЖИ	0,0001	2,301 (1,774–2,984)	0,0001	2,282 (1,529–3,404)	0,0001	2,370 (1,669–3,366)
Враждебность	0,218	1,154 (0,919–1,450)	0,487	1,143 (0,784–1,666)	0,271	1,180 (0,879–1,585)
Низкий ICC	0,376	1,153 (0,841–1,581)	0,170	1,419 (0,860–2,339)	0,872	0,966 (0,637–1,466)
Низкий и средний SNI	0,168	0,790 (0,565–1,104)	0,027	0,556 (0,330–0,935)	0,961	1,011 (0,645–1,585)

ЖИ характеризуется чрезмерной усталостью и потерей энергии, повышенной раздражительностью и чувством деморализации [20]. В нашем исследовании  $\frac{2}{3}$  мужчин и женщин с нарушениями сна испытывали ЖИ; более того, нарушение сна увеличивало вероятность развития ЖИ как в популяции в целом (ОШ 2,3), так и среди мужчин (ОШ 2,28) и женщин (ОШ 2,37).

Взаимосвязь между враждебностью и нарушениями сна до сих пор остается малоизученной, несмотря на эмпирические данные о том, что люди с повышенной враждебностью испытывают больший стресс — фактор, который, как известно, вызывает нарушение сна, и наоборот, проблемы со сном могут спровоцировать повышение уровня стресса и, как следствие, привести к усилению враждебности [21]. В нашем исследовании среди лиц с нарушениями сна высокий уровень враждебности встречался чаще, как среди мужчин (больше чем у половины), так и среди женщин ( $\frac{1}{3}$ ). Объяснить данный факт можно следующим: люди с нарушениями сна очень реактивны и медленнее восстанавливаются после межличностного стресса, что способствует высокому уровню враждебности [21].

Предыдущие исследования показывают, что социальная поддержка и нарушения сна имеют общий знаменатель — стресс; здоровый сон способствует снижению стресса, а социальная поддержка является средством для снятия стресса [7]. В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимых различий в группах мужчин и женщин, различающихся по нарушениям сна и показателям ИСС и SNI. Возможная причина данного феномена в том, что в нашей популяции до сих пор сохраняется низкий уровень социальной поддержки, который превалирует в каждой группе, отличающейся по нарушениям сна. Полученные результаты повторяют наш тренд 10-летней давности, когда было установлено, что социальная поддержка (ИСС и SNI) существенно не различаются у лиц с нарушениями сна и без них: чаще всего она низкая, реже всего — высокая [22].

Подытоживая вышеизложенное, необходимо отметить, что нарушения сна и психосоциальные факторы вза-

имообусловлены: стресс играет причинную роль в инициации и наступлении расстройства сна, в свою очередь нарушения сна усугубляют воздействие психосоциальных факторов. Несмотря на обширные исследования с момента открытия фундаментальной важности сна, его функции и связь с психосоциальными факторами все еще остаются предметом дискуссий. Тем не менее существует консенсус в отношении кардинального вклада сна в психическое и физическое здоровье, и во многих исследованиях отмечаются неблагоприятные последствия нарушения сна. Высокая распространенность нарушений сна в современных обществах подчеркивает необходимость дальнейших углубленных исследований, направленных на раскрытие механизмов регуляции и функционирования сна [23]. В нашем исследовании среди лиц с нарушениями сна высокий уровень тревожности, депрессия, ЖИ и враждебность оказались доминирующими психосоциальными факторами.

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

1. В открытой популяции 25–64 лет г. Новосибирска нарушения сна выявлены среди мужчин в 47,6%, среди женщин — в 51,2% случаев.

2. В открытой популяции 25–64 лет г. Новосибирска с нарушениями сна установлено, что ВУТ наблюдался у 61,8% мужчин и 68,1% женщин; ВУД — у 18,2% мужчин и 20% женщин; высокий уровень ЖИ — у 63,6% мужчин и 59,3% женщин; высокий уровень враждебности — у 52,7% мужчин и 39,3% женщин.

3. В открытой популяции 25–64 лет г. Новосибирска с нарушениями сна не наблюдалось значимого увеличения среди респондентов с нарушениями сна низких показателей ИСС среди мужчин (52,7%) и женщин (55,6%); а также низких показателей SNI (мужчины — 25,5%, женщины — 28,1%).

4. Нарушения сна увеличивали вероятность развития ЖИ (ОШ 2,301), ВУТ (ОШ 1,882) и депрессии (ОШ 1,423) в популяции 25–64 лет.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smagula SF, Stone KL, Fabio A, Cauley JA. Risk factors for sleep disturbances in older adults: Evidence from prospective studies. *Sleep Med Rev.* 2016 Feb;25:21-30. doi: 10.1016/j.smr.2015.01.003. Epub 2015 Jan 15.
- Bao Y-P, Han Y, Ma J, et al. Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: Meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Apr;75:257-73. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.032. Epub 2017 Feb 6.
- Roberts RE, Duong HT. Is there an association between short sleep duration and adolescent anxiety disorders? *Sleep Med.* 2017 Feb;30:82-7. doi: 10.1016/j.sleep.2016.02.007. Epub 2016 Mar 2.
- Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):329-36. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.3/dnutt
- Van Diest R, Appels A. Vital exhaustion and perception of sleep. *J Psychosom Res.* 1992 Jul;36(5):449-58. doi: 10.1016/0022-3999(92)90005-m
- Tsuchiyama K, Terao T, Wang Y, et al. Relationship between hostility and subjective sleep quality. *Psychiatry Res.* 2013 Oct 30;209(3):545-8. doi: 10.1016/j.psychres.2013.03.019. Epub 2013 Apr 9.
- Nordin M, Westerholm P, Alfredsson L, Akerstedt T. Social Support and Sleep. Longitudinal Relationships from the WOLF-Study. *Psychology.* 2012;3(12A):1223-30. doi: 10.4236/psych.2012.312A181
- Dzierzewski JM, Dautovich ND. Who Cares about Sleep in Older Adults? *Clin Gerontol.* 2018 Mar-Apr;41(2):109-12. doi: 10.1080/07317115.2017.1421870. Epub 2018 Jan 11.
- Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain.* 2014 Aug;155(8):1547-54. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.032. Epub 2014 May 1.
- Zaidel C, Musich S, Karl J, et al. Psychosocial Factors Associated with Sleep Quality and Duration Among Older Adults with Chronic Pain. *Popul Health Manag.* 2021 Feb;24(1):101-9. doi: 10.1089/pop.2019.0165. Epub 2020 Feb 12.
- MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
- Spielberger CD. Anxiety as an emotional state. In: Anxiety: Current trends in theory and research. New York: Academic Press; 1972. Vol. 1. P. 24-49.

13. Berkman LF, Syme SL. Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda County residents. *Am J Epidemiol.* 1979 Feb;109(2):186-204. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112674
14. Наследов АД. IBM SPSS 20 Statistics и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. Практическое руководство. Санкт-Петербург: Питер; 2013. [Nasledov AD. *IBM SPSS 20 Statistics i AMOS: professional'nyy statisticheskiy analiz dannykh. Prakticheskoye rukovodstvo* [IBM SPSS 20 Statistics and AMOS: Professional Statistical Data Analysis. Practical guide]. St. Petersburg: Peter; 2013 (In Russ.)].
15. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2006 Nov;12(6):383-9. doi: 10.1097/01.mcp.0000245705.69440.6a
16. Sigitova E, Fisar Z, Hroudova J, et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017 Feb;71(2):77-103. doi: 10.1111/pcn.12476. Epub 2017 Jan 6.
17. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989 Sep 15;262(11):1479-84. doi: 10.1001/jama.262.11.1479
18. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, et al. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep.* 2007 Mar;30(3):274-80.
19. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011 Dec;135(1-3):10-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011. Epub 2011 Feb 5.
20. Noser E, Fischer S, Ruppen J, Ehlert U. Psychobiological stress in vital exhaustion. Findings from the Men Stress 40+ study. *J Psychosom Res.* 2018 Feb;105:14-20. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.019. Epub 2017 Dec 2.
21. Taylor ND, Fireman GD, Levin R. Trait hostility, perceived stress, and sleep quality in a sample of normal sleepers. *Sleep Disord.* 2013;2013:735812. doi: 10.1155/2013/735812. Epub 2013 Apr 22.
22. Гагулин ИВ, Гафарова АВ, Гафаров ВВ, Пак ВА. Нарушения сна и их связь с психосоциальными факторами и ИБС. *Мир науки, культуры, образования.* 2010;3(22):180-2. [Gagulin IV, Gafarova AV, Gafarov VV, Pak VA. Sleep disorders and their relationship with psychosocial factors and coronary artery disease. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya.* 2010;3(22):180-2 (In Russ.)].
23. Nollet M, Wisden W, Franks NP. Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship. *Interface Focus.* 2020 Jun 6;10(3):20190092. doi: 10.1098/rsfs.2019.0092. Epub 2020 Apr 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.01.2023/19.04.2023/20.04.2023

#### 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.

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

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

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

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

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

# Опыт терапии агомелатином непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения

Иванова Л.А., Ковалева А.В., Ситникова Н.О.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск  
Россия, 664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

Терапия депрессии является актуальной проблемой в психиатрии. Агомелатин по показателям антидепрессивной эффективности (частота ответа и ремиссии) не уступает другим современным препаратам и характеризуется наилучшей переносимостью.

**Цель** исследования – определение эффективности и безопасности агомелатина при лечении непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения.

**Материал и методы.** Изучены пациенты ( $n=37$ ) с актуальным депрессивным эпизодом (ДЭ; F32 по МКБ-10), средний возраст –  $41,2 \pm 2,07$  года. В исследовании были использованы клинико-психопатологический, психометрический (Госпитальная шкала депрессии Гамильтона – HAMD-17; Шкала самооценки уровня тревожности Spielberger–Ханина, Шкала тревоги Шихана, Шкала общего клинического впечатления – CGI-I) методы. Единичный ДЭ диагностирован у 62,2% пациентов, рекуррентное депрессивное расстройство – у 37,8%. Стресспровоцированное начало актуального ДЭ выявлено 56,8% случаев, аутохтонное – в 43,2%.

**Результаты.** К респондерам отнесены 94,6% пациентов, в том числе 68,6% – с формированием ремиссии. Статистически значимое снижение баллов по шкале HAMD-17 отмечено в группе ремиссии с 7-го дня терапии агомелатином ( $p<0,05$ ), в группе респондеров – с 14-го дня ( $p<0,05$ ). По шкале Шихана статистически значимое снижение баллов отмечено в конце 1-й недели терапии ( $p<0,05$ ), по шкале Spielberger–Ханина – на 2-й неделе ( $p<0,05$ ) у всех пациентов. По шкале CGI-I в конце терапии состояние улучшилось у 57,1% пациентов, значительно улучшилось – у 42,9%.

Среди клинических предикторов терапевтического ответа у пациентов с ремиссией выделены значимо большая частота единичного ДЭ ( $p<0,02$ ), умеренной степени тяжести актуальной депрессии ( $p<0,02$ ), среди вегетативных расстройств – головокружения ( $p<0,01$ ), значимо меньшая представленность тоскливого типа депрессии ( $p<0,05$ ), симптома мрачного и пессимистического видения будущего ( $p<0,05$ ), нарушений сна ( $p<0,04$ ), фактора личностной значимости в виде угрозы у пациентов со стресспровоцированным началом актуального ДЭ ( $p<0,05$ ).

Нежелательные явления возникли на 1-й неделе терапии агомелатином в 14,3% случаев (тошнота – 8,6%, головная боль и головокружение – по 2,9%), они были легко выраженными и не потребовали отмены препарата. Из исследования выбыли два пациента, принимающих агомелатин в дозе 50 мг: в первом наблюдении сохранялись социальная фобия, повышенная утомляемость, двигательная заторможенность, стойкая средняя инсомния; в другом – выраженный сенестоалгический синдром церебральной локализации.

**Заключение.** Отмечены высокая эффективность и хорошая переносимость терапии агомелатином при непсихотической депрессии.

**Ключевые слова:** депрессия; тревога; агомелатин; терапевтический эффект; показания к назначению.

**Контакты:** Людмила Александровна Иванова; [ivanova.l@bk.ru](mailto:ivanova.l@bk.ru)

**Для ссылки:** Иванова ЛА, Ковалева АВ, Ситникова НО. Опыт терапии агомелатином непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):24–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-24-30

## Experience with agomelatine therapy for non-psychotic depression with a single and recurrent course

Ivanova L.A., Kovaleva A.V., Sitnikova N.O.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk  
100, Yubileiniy, Irkutsk 664079, Russia

Therapy of depression is a current problem in psychiatry. Agomelatine is not inferior to other modern drugs in terms of antidepressant efficacy (response and remission rates) and is characterized by the best tolerability.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of agomelatine in the treatment of nonpsychotic depression with a single and recurrent course.

**Material and methods.** Patients ( $n=37$ ) with a current depressive episode (DE; F32 according to ICD-10), mean age  $41.2 \pm 2.07$  years, were studied. Clinical psychopathological and psychometric methods were used in the study (Hamilton Hospital Depression Scale – HAMD-17; Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale, Sheehan Anxiety Scale, Clinical Global Impression Scale – CGI-I). A single DE was diagnosed in 62.2% of patients, and recurrent depressive disorder in 37.8%. Stress-related onset of current DE was found in 56.8% of cases, autochthonous in 43.2%.

**Results.** 94.6% of patients were responders, including 68.6% who went into remission. A statistically significant decrease in scores on the HAMD-17 scale was noted in the remission group from the 7<sup>th</sup> day of agomelatine therapy ( $p < 0.05$ ), in the responder group – from the 14<sup>th</sup> day of therapy ( $p < 0.05$ ). According to the Sheehan scale, a statistically significant decrease in scores was noted at the end of the first week of therapy ( $p < 0.05$ ), according to the Spielberger–Khanin scale – in the second week ( $p < 0.05$ ) in all patients. According to the CGI-I scale, the condition at the end of therapy improved in 57.1% of patients, significantly in 42.9%. Clinical predictors of therapeutic response in patients with remission included significantly higher frequency of a single DE ( $p < 0.02$ ), moderate severity of current depression ( $p < 0.02$ ), dizziness among autonomic disorders ( $p < 0.01$ ), a significantly lower representation of the melancholic type of depression ( $p < 0.05$ ), a symptom of a gloomy and pessimistic vision of the future ( $p < 0.05$ ), sleep disturbances ( $p < 0.04$ ), a factor of personal significance in the form of a threat in patients with stress-provoked onset of the current DE ( $p < 0.05$ ).

Adverse events occurred in the first week of treatment with agomelatine in 14.3% of cases (nausea – 8.6%, headache and dizziness – 2.9% each), they were mild and did not require discontinuation of the drug. Two patients taking agomelatine at a dose of 50 mg discontinued the study: in one case persisted social phobia, increased fatigue, motor retardation, and persistent modern insomnia; in the other case – a pronounced senestalgic syndrome with cerebral localization.

**Conclusion.** Agomelatine therapy has been shown to be highly effective and well tolerated in nonpsychotic depression.

**Keywords:** depression; anxiety; agomelatine; therapeutic effect; indications for use

**Contact:** Lyudmila Alexandrovna Ivanova; [ivanova.l@bk.ru](mailto:ivanova.l@bk.ru)

**For reference:** Ivanova LA, Kovaleva AV, Sitnikova NO. Experience with agomelatine therapy for non-psychotic depression with a single and recurrent course. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):24–30.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-4-24-30

Терапия депрессии является актуальной проблемой в психиатрии в связи с распространенностью и высокой частотой рецидивов депрессивных расстройств. К современным теориям формирования депрессии относится хронобиологическая с концепцией десинхронизации биологических ритмов у больных. Синхронизации циркадных ритмов, в том числе цикла сон–бодрствование, способствует гормон мелатонин [1].

Основой механизма антидепрессивного действия препарата агомелатин является стимуляция МТ1- и МТ2-рецепторов с дополнительным антагонизмом в отношении 5-НТ2с-рецепторов [2, 3]. Агомелатин по показателям антидепрессивной эффективности (частота ответа и ремиссии) не уступает другим современным антидепрессантам, но характеризуется наилучшей переносимостью, оказывает выраженный анксиолитический и антиангедонический эффект [4, 5].

Подтверждена высокая антидепрессивная активность агомелатина у пациентов с эндогенными депрессиями умеренной и тяжелой степени [6]. Антидепрессивный эффект включал значительное улучшение состояния к 3-й и 4-й неделе терапии и редукцией среднего балла по Госпитальной шкале депрессии Гамильтона (The Hamilton Depression Rating Scale; HAMD-21) на 78,9–90,8% в виде сбалансированных тимолептического, стимулирующего, анксиолитического и антиангедонического эффектов. При этом влияние на симптомы ангедонии превосходило тимолептический и анксиолитический эффекты и достигало значительного улучшения к 30-му дню терапии (91,5; 82,2 и 76,9% соответственно). При средних по тяжести депрессиях выявлен лучший терапевтический эффект агомелатина [7].

В терапии депрессии с явлениями ангедонии статистически значимая редукция психопатологических нарушений отмечена при приеме агомелатина со 2-й недели в виде уменьшения симптомов ангедонии и других депрессивных симптомов, улучшения социального функционирования и самооценки пациентов [8]. Значительное улучшение с редукцией баллов по шкале HAMD-21 на 84,4% у пациентов

с тревожной депрессией отмечено через 1 мес терапии с последующим сохранением эффекта и развитием ремиссии через 5–8 нед [9].

**Цель** исследования – определение эффективности и безопасности применения агомелатина в лечении непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения.

**Материал и методы.** Изучена группа пациентов ( $n=37$ ) с актуальным депрессивным эпизодом (ДЭ; F32 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). Из них женщин было 17 (45,9%), мужчин – 20 (54,1%). Средний возраст на момент обследования составил  $41,2 \pm 2,07$  года. В исследовании были использованы клинико-психопатологический, психометрический (HAMD-17; Шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина, Шкала самооценки тревоги Шихана) методы. Оценка динамики состояния пациентов проводилась с использованием шкал HAMD-17; Шкалы общего клинического впечатления для оценки результативности терапии (Clinical Global Impression Scale, CGI-I), шкал Спилбергера–Ханина, Шихана. Критерием эффективности терапии агомелатином являлось снижение баллов по шкале HAMD-17 на 50% и более. Из исследования исключались пациенты с шизофренией, суицидальным риском (по клинической оценке, а также результат  $>2$  баллов по пункту 3 шкалы HAMD-17), органическим поражением ЦНС, деменцией, эпилепсией, биполярным аффективным расстройством, алкоголизмом или наркоманией в анамнезе. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Обследование проведено на базе пограничных отделений Иркутской областной клинической психиатрической больницы №1, пограничных отделений, психотерапевтического отделения, дневного стационара Иркутского психоневрологического диспансера.

Согласно социально-демографической характеристике контингента обследованных высшее, неполное высшее образование имели 18 (48,6%) пациентов, среднее специальное – 12 (32,4%), среднее – 7 (18,9%). В браке состояли

26 (70,3%) обследованных, находились в разводе, были одинокими и вдовыми – 11 (29,7%). На момент включения пациентов в исследование работали 22 (59,5%) пациента, учились – 2 (5,4%), были домохозяйками – 4 (10,8%), на пенсии – 7 (18,9%), безработными – 2 (5,4%).

По типу течения депрессивного расстройства пациенты распределились следующим образом: единичный ДЭ диагностирован у 23 (62,2%), рекуррентное депрессивное расстройство – у 14 (37,8%). Стресспровоцированное начало актуального ДЭ выявлено в 21 случае (56,8%), аутохтонное – в 16 (43,2%). В соответствии с МКБ-10 по степени тяжести актуальной депрессии диагностированы: ДЭ умеренной степени тяжести – у 25 (67,6%) пациентов, тяжелый – у 12 (32,4%).

В соответствии с HAMD-17 у всех пациентов выявлялась тяжелая депрессия (средний балл –  $23,6 \pm 0,6$ ). По шкале Шихана клинически выраженная тревога (от 30 до 80 баллов) отмечалась у 22 пациентов (59,5%), тяжелое тревожное расстройство ( $>80$  баллов) – у 15 (40,5%). Согласно результатам тестирования по шкале Спилбергера–Ханина выраженность реактивной и личностной тревоги достигала умеренных значений (31–44 балла) у 7 (18,9%) пациентов, высокой тревоги ( $\geq 45$  баллов) – у 30 (81,1%).

Длительность терапии агомелатином составила 56 дней (8 нед). Препарат в дозе 25 мг принимали 15 (40,5%) пациентов, 50 мг – 22 (59,5%). В исследовании была предусмотрена возможность комбинированного применения агомелатина и анксиолитиков при расстройствах сна, в случае тревоги в течение первых 2 нед терапии (за исключением алпразолама, клоназепама). Диазепам в дозе от 5 до 20 мг в сутки принимали 14 (37,8%) пациентов.

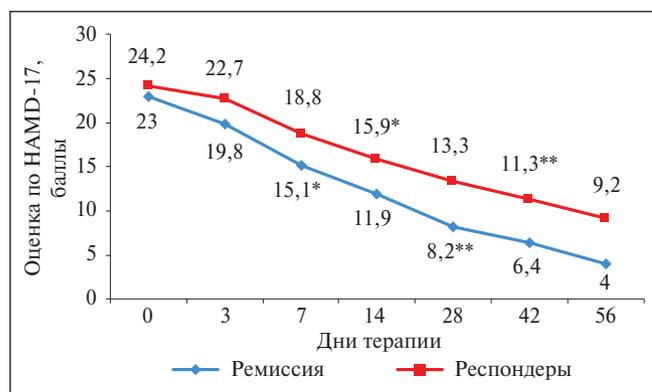
Расчет статистической значимости проводился с использованием Difference tests:  $r$ , %, means (Difference between two proportions); анализ динамики редукции баллов по шкалам – с использованием парного двухвыборочного  $t$ -теста для средних.

**Результаты.** В результате проведенного лечения агомелатином пациентов с депрессией с единичным или рекуррентным типом течения к респондерам отнесены 35 пациентов с редукцией суммарного балла по шкале HAMD-17  $>50\%$ . Из них выделена группа пациентов ( $n=24$ ; 68,6%) с редукцией суммарного балла по шкале HAMD-17  $<7$  и формированием ремиссии. Пациенты с ремиссией характеризовались меньшей тяжестью депрессии по шкале HAMD-17, более низкими показателями реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина. Пациенты в группе ремиссии принимали агомелатин 25 мг в 62,5% случаев, в группе респондеров все пациенты принимали агомелатин в дозе 50 мг ( $p<0,02$ ). Статистически значимое снижение баллов по шкале HAMD-17 отмечено в группе ремиссии с 7-го дня терапии агомелатином ( $p<0,05$ ) с увеличением значимой разницы к 28-му дню ( $p<0,01$ ), в группе респондеров – с 14-го дня терапии ( $p<0,05$ ; см. рис. 1). По шкале CGI-I на конец терапии (56-й день) состояние улучшилось у 20 (57,1%) пациентов, значительно улучшилось – у 15 (42,9%).

В группе респондеров в результате терапии агомелатином значимо чаще, чем в группе ремиссии, встречались пациенты мужского пола (соответственно 100 и 33,3%;  $p<0,001$ ), в группе ремиссии были только женщины (66,7%). В соответствии с типом течения депрессивного расстрой-

ства единичный ДЭ значимо чаще диагностирован в группе ремиссии (79,2%;  $p<0,02$ ), рекуррентный ДЭ – в группе респондеров (81,8%;  $p<0,02$ ).

У 20 (57,1%) пациентов с эффективностью терапии агомелатином началу депрессии предшествовал стрессовый фактор с личностной значимостью в виде утраты (60%), угрозы (25%), вызова (15%) [10]. Содержание стрессового фактора утраты включало смерть близкого человека, развод с мужем, утрату материального благополучия, опоры в жизни после разрыва семейных отношений. В группе пациентов с ремиссией фактор утраты встречался чаще (66,7%), чем в группе ремиссии (40%), без значимой разницы. К стресс-фактору угрозы были отнесены угроза семейному благополучию (угрозы бывшего мужа пациентки забрать ребенка), угроза собственному здоровью после получения травмы нижней конечности со стойким болевым синдромом и назначением оперативного лечения. Выявлена значимо большая частота стрессового фактора в виде угрозы, предшествующего формированию депрессии к началу терапии, в группе респондеров (60%;  $p<0,05$ ) по сравнению с группой ремиссии (13,3%). Вызов характеризовался отвержением дочери матерью, жены мужем по причине их алкоголизации и встречался только в группе пациентов с ремиссией (20%; табл. 1).



**Рис. 1.** Динамика баллов по Шкале депрессии Гамильтона (HAMD-17) у пациентов с ремиссией и респондеров.

\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$

**Fig. 1.** Dynamics of scores on the Hamilton Depression Scale (HAMD-17) in patients in remission and responders.

\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$

Таблица 1. Содержание стрессового фактора у пациентов с ремиссией и респондеров,  $n$  (%)

Table 1. The content of the stress factor in patients in remission and responders,  $n$  (%)

Стрессовый фактор	Группа ремиссии (n=15)	Группа респондеров (n=5)
Утрата	10 (66,7)	2 (40)
Угроза	2 (13,3)	3 (60) $p<0,05$
Вызов	3 (20,0)	–

Проведен анализ частоты и представленности депрессивных и тревожных симптомов у пациентов с ДЭ и эффективностью терапии агомелатином (табл. 2, 3). В группе ремиссии выявлена значимо большая частота умеренной степени тяжести ДЭ (79,2%;  $p < 0,02$ ), в группе респондеров – тяжелая степень тяжести ДЭ (63,6%;  $p < 0,02$ ; см. табл. 2). Наиболее часто как в группе ремиссии, так и среди респондеров выявлены жалобы на сниженное настроение (соответственно 91,7 и 100%). Второе по частоте место в группе ремиссии и респондеров занимает повышенная утомляемость (соответственно 79,2 и 90,9%), третье – утрата интересов и удовольствия (соответственно 66,7 и 72,2%). Среди других симптомов депрессии в группе респондеров значимо чаще, чем в группе ремиссии, выявлялись мрачное и пессимистическое видение будущего (соответственно 54,4 и 8,3%;  $p < 0,05$ ), диссомнические расстройства (соответственно 100 и 66,7%;  $p < 0,04$ ). Среди различных вариантов нарушений сна наиболее часто отмечено сочетание ранней и средней инсомнии (в группе респондеров – 72,7%, в группе ремиссии – 37,5%), ранняя инсомния (в группе респондеров – 18,2%, в группе ремиссии – 25%). В единичных наблюдениях среди двух групп пациентов встречались средняя, поздняя инсомния; сочетанные варианты ранней, средней

и поздней, а также ранней и поздней инсомнии выявлены только в группе пациентов с ремиссией. У пациентов с ремиссией среди вегетативных расстройств значимо чаще представлено головокружение (37,5%;  $p < 0,006$ ).

В оценке типологии депрессии учитывалось наличие тоскливого аффекта и генерализованного тревожного расстройства (ГТР) [11–13] (табл. 4). Тревожный тип депрессии выявлен у 54,2% пациентов с ремиссией и 45,5% респондеров без статистически значимой разницы. К тревожной депрессии отнесены пациенты с наличием или отсутствием жалоб на сниженное настроение без определенной модальности в сочетании с диагностически очерченным ГТР. Тоскливо-тревожная депрессия диагностирована при наличии тоскливого аффекта и ГТР у 41,7% пациентов с ремиссией и 27,3% респондеров. Тоскливый оттенок сниженного настроения передавался пациентами в выражениях: «настроение угнетенное», «унылое, равнодушное», «подавленное, печальное». В группе респондеров значимо чаще выявлялась тоскливая депрессия (27,3%;  $p < 0,05$ ) при наличии жалоб на тоскливый оттенок сниженного настроения и субдиагностических проявлений ГТР.

В результате сравнительного анализа степени выраженности тревоги по шкале Шихана в группе ремиссии чаще регистрировалось тяжелое тревожное расстройство (45,8%), в группе респондеров – клинически выраженная

Таблица 2. Тяжесть ДЭ и частота депрессивных симптомов у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 2. DE severity and incidence of depressive symptoms in patients in remission and responders, n (%)

Признаки	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Тяжесть депрессии по МКБ-10:		
умеренная	19 (79,2) $p < 0,02$	4 (36,4)
тяжелая	5 (20,8)	7 (63,6) $p < 0,02$
Типичные симптомы депрессии:		
сниженное настроение	22 (91,7)	11 (100)
утрата интересов и удовольствия	16 (66,7)	8 (72,2)
повышенная утомляемость	19 (79,2)	10 (90,9)
Другие симптомы депрессии:		
сниженная способность к сосредоточению и вниманию	18 (75)	9 (81,8)
сниженные самооценка и чувство уверенности в себе	5 (20,8)	4 (36,4)
идеи виновности и уничтожения	5 (20,8)	5 (45,5)
мрачное и пессимистическое видение будущего	2 (8,3)	6 (54,4) $p < 0,05$
идеи или действия по самоповреждению и суициду	3 (12,5)	1 (9,1)
нарушенный сон, в том числе:	16 (66,7)	11 (100) $p < 0,04$
ранняя инсомния	4 (25)	2 (18,2)
ранняя + средняя инсомния	6 (37,5)	8 (72,7)
ранняя + средняя + поздняя инсомния	1 (6,3)	–
средняя инсомния	2 (12,5)	1 (9,1)
поздняя инсомния	2 (12,5)	–
ранняя + поздняя инсомния	1 (6,3)	–
сниженный аппетит	16 (66,7)	7 (63,6)

Таблица 3. Частота тревожных симптомов у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 3. Frequency of anxiety symptoms in patients in remission and responders, n (%)

Симптомы	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Суетливость или нетерпеливость	4 (16,7)	–
Быстрая утомляемость	19 (79,2)	10 (90,9)
Расстройство концентрации внимания	18 (75)	9 (81,8)
Раздражительность	17 (70,8)	8 (72,7)
Мышечное напряжение	9 (37,5)	3 (27,3)
Нарушение сна	14 (58,3)	11 (100)
Одышка	11 (45,8)	4 (36,4)
Сердцебиение	11 (45,8)	8 (72,7)
Потливость или холодные липкие руки	9 (37,5)	6 (54,5)
Сухость во рту	4 (16,7)	4 (36,4)
Головокружение	9 (37,5) $p < 0,01$	1 (9,1)
Тошнота	5 (29,8)	4 (36,4)
Приливы жара или холода	7 (29,2)	3 (27,2)
Частое мочеиспускание	2 (8,3)	3 (27,2)
Затруднение при глотании или ком в горле	2 (8,3)	–

тревога (63,6%; табл. 5). В обеих клинических группах статистически значимое снижение баллов отмечено с 1-й недели терапии агомелатином ( $p < 0,05$ ), увеличение статистической значимости отмечено к 28-му дню терапии ( $p < 0,01$ ; рис. 2).

По шкале Спилбергера–Ханина в группе ремиссии выраженность реактивной и личностной тревоги достигала умеренных значений у 20,8% пациентов, высоких – у 79,2%. У всех пациентов в группе респондеров выявлялись только высокие показатели реактивной и личностной тревоги (табл. 6).

По Шкале реактивной тревожности Спилбергера–Ханина статистически значимое снижение баллов отмечено со 2-й недели терапии агомелатином в двух группах пациентов с депрессивным расстройством ( $p < 0,05$ ) с увеличением статистической разницы к 28-му дню в группе ремиссии и к 42-му дню – в группе респондеров ( $p < 0,01$ ); по Шкале личностной тревожности – со 2-й недели терапии у всех пациентов ( $p < 0,05$ ) с увеличением значимости у пациентов с ремиссией к 42-му дню терапии ( $p < 0,01$ ), у респондеров – к 56-му дню ( $p < 0,01$ ; рис. 3, 4).

Нежелательные явления возникли на 1-й неделе терапии в 14,3% случаев (тошнота – 8,6%, головная боль и головокружение – по 2,9%), были легко выраженными и не потребовали отмены препарата. Из исследования выбыли два пациента, принимающих агомелатин в дозе 50 мг: в первом наблюдении отмечались сохранение социальной фобии, повышенная утомляемость, двигательная заторможенность, стойкая средняя инсомния; в другом – выраженный сенестоалгический синдром церебральной локализации.

Таблица 4. Типы депрессии у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 4. Types of depression in patients in remission and responders, n (%)

Тип депрессии	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Тревожный	13 (54,2)	5 (45,5)
Тоскливо-тревожный	10 (41,7)	3 (27,3)
Тоскливый	1 (4,2)	3 (27,3) $p < 0,05$

Таблица 5. Результаты тестирования по Шкале самооценки тревоги Шихана у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

Table 5. Results of testing on the Sheehan Anxiety Self-Assessment Scale in patients in remission and responders, n (%)

Степень выраженности тревоги	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Клинически выраженная тревога (30–80 баллов)	13 (54,2)	7 (63,6)
Тяжелое тревожное расстройство (>80 баллов)	11 (45,8)	4 (36,3)

**Обсуждение.** Полученные результаты исследования подтверждают высокую эффективность агомелатина при терапии непсихотической депрессии с единичным и рекуррентным типом течения, что сопоставимо с ранее полученными данными [14–16]. Отличим нашего исследования от ранее проведенных работ было большее число пациентов с тяжелым ДЭ и эффективностью терапии агомелатином (34,3%) по сравнению с другими исследованиями (от 11 до 20%) [14, 15]. При анализе скорости наступления клинического эффекта установлен быстрый антидепрессивный эффект через неделю терапии у пациентов с ремиссией. Среди клинических предикторов терапевтического ответа на агомелатин у пациентов с ремиссией выделены: значимо большая частота единичного ДЭ, умеренной степени тяжести актуальной депрессии, среди вегетативных расстройств – головокружения, значимо меньшая представленность симптома мрачного и пессимистического видения будущего, нарушений сна, фактора личностной значимости в виде угрозы у пациентов со стресспровоцированным началом актуального ДЭ.

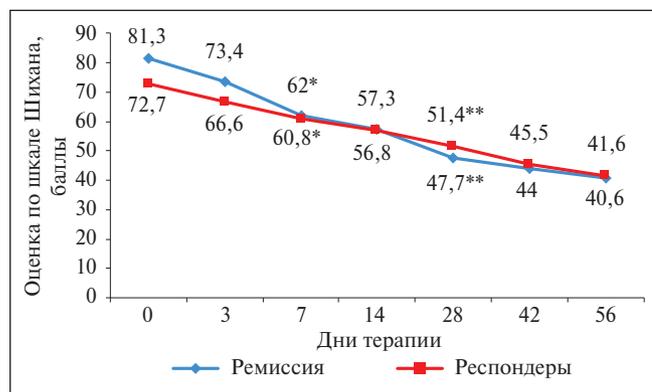


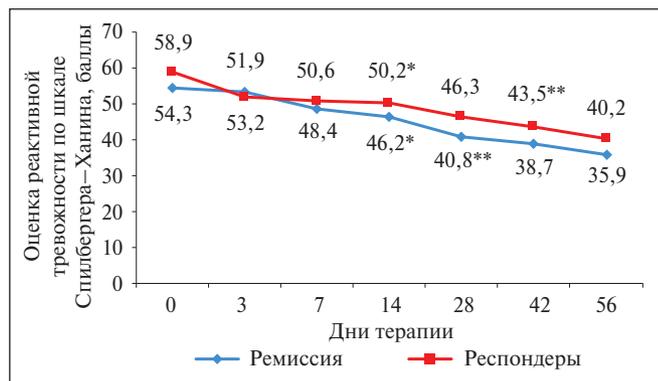
Рис. 2. Динамика баллов по Шкале самооценки тревоги Шихана у пациентов с ремиссией и респондеров. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

Fig. 2. Dynamics of scores on the Sheehan Anxiety Self-Assessment Scale in patients in remission and responders. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$

Таблица 6. Результаты тестирования по Шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина (реактивная и личностная тревога) у пациентов с ремиссией и респондеров, n (%)

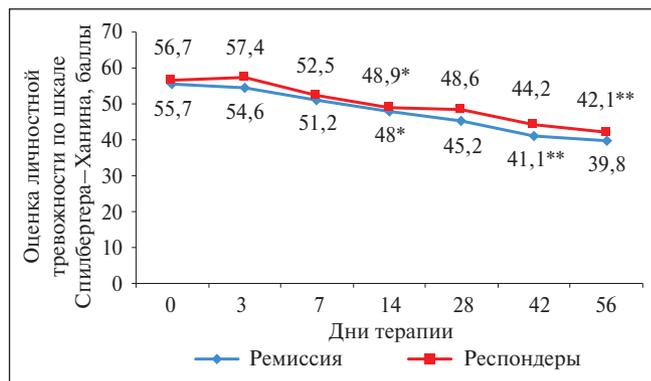
Table 6. Results of testing on the Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale (reactive and personal anxiety) in patients in remission and responders, n (%)

Выраженность тревоги	Группа ремиссии (n=24)	Группа респондеров (n=11)
Реактивная тревога:		
умеренная (31–44 балла)	5 (20,8)	–
высокая ( $\geq 45$ баллов)	19 (79,2)	11 (100)
Личностная тревога:		
умеренная (31–44 балла)	5 (20,8)	–
высокая ( $\geq 45$ баллов)	19 (79,2)	11 (100)



**Рис. 3.** Динамика баллов по Шкале самооценки уровня тревожности Спилберга–Ханина (реактивная тревожность) у пациентов с ремиссией и респондеров. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

**Fig. 3.** Dynamics of scores on the Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale (reactive anxiety) in patients in remission and responders. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$



**Рис. 4.** Динамика баллов по Шкале самооценки уровня тревожности Спилберга–Ханина (личностная тревожность) у пациентов с ремиссией и респондеров. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

**Fig. 4.** Dynamics of scores on the Spielberger–Khanin Anxiety Self-Assessment Scale (personal anxiety) in patients in remission and responders. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$

Приведены результаты антидепрессивного действия агомелатина у пациентов с эндогенными депрессиями с ведущим депрессивным компонентом и ангедонией [6]. В настоящем исследовании тип депрессии определялся при наличии гипотимии, в том числе с тоскливым оттенком, и сопутствующего депрессии ГТР. Среди пациентов с ремиссией отмечена значимо меньшая частота тоскливой депрессии, тогда как тревожный и тосливо-тревожный типы депрессии представлены в двух группах пациентов без статистической разницы.

В ранее проведенных клинических исследованиях агомелатин подтвердил анксиолитическую эффективность у пациентов с депрессивным расстройством и наличием тревожной симптоматики [13, 15]. Постепенная редукция тревожных симптомов была подтверждена статистически значимым снижением баллов по Шкале тревоги Шихана к концу 1-й недели, шкалам Спилберга–Ханина – к концу 2-й недели у пациентов с эффективностью терапии агомелатином. Отмечен более быстрый темп редукции баллов реактивной тревожности с высокого уровня значений до умеренного в сравнении с личностной тревожностью как в группе ремиссии, так и среди респондеров.

С целью снижения риска обострения депрессивной симптоматики, стабилизации состояния и достижения восстановления у пациентов с депрессивным расстройством рекомендуется использование адекватной по времени антидепрессивной терапии [17, 18]. Важными преимуществами агомелатина являются высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность, подтвержденные при более продолжительном использовании препарата в течение 3 мес [19]. Агомелатин в дозе 25 или 50 мг может быть рекомендован при проведении длительной терапии.

**Заключение.** Таким образом, агомелатин подтвердил высокую активность в результате 8-недельной терапии у пациентов с непсихотической депрессией и единичным или рекуррентным типом течения. Выделены клинические предикторы наиболее полного клинического ответа в группе пациентов с ремиссией. Результаты проведенного исследования эффективности агомелатина позволяют сформулировать индивидуальные показания к назначению антидепрессивной терапии с учетом клинической структуры, степени тяжести, типологии депрессии и прогнозировать терапевтический ответ у пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res.* 2009;165(3):201-14. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.020
- Амон М, Буае ПТ, Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(11):77-82. [Amon M, Buae PT, Moke E. Prospects in the study of pathogenesis and therapy of affective disorders: the role of melatonin and serotonin. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2007;107(11):77-82 (In Russ.).]
- Racagni G, Riva MA, Popoli M. The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;22 Suppl 2:S9-S14. doi: 10.1097/01.yic.0000277957.75852.c7
- Шагиахметов ФШ, Анохин ПК, Попова АО, Шамакина ИЮ. Профиль антидепрессивных эффектов агомелатина и современный взгляд на механизм его действия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;12:124-31. doi: 10.17116/jnevro2017117121124-131 [Shagiakhmetov FSh, Anokhin PK, Popova AO, Shamakina IYu. A profile of antidepressive effects of agomelatine and a current view on the mechanism of its action. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;12:124-31. doi: 10.17116/jnevro2017117121124-131 (In Russ.).]
- Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrangre P, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Brit J Pharmacol.* 2014;171(15):3604-619. doi: 10.1111/bph.12720
- Абрамова ЛИ, Пантелеева ГП, Никифорова ИЮ, Новоженова ТЕ. Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-71-77

- [Abramova LI, Panteleeva GP, Nikiforova IYu, Novozhenova TE. Differentiated approach and indications for optimization of agomelatine therapy for endogenous depression. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-71-77 (In Russ.)].
7. Пантелеева ГП, Абрамова АИ, Олейчик ИВ и др. Клинические и терапевтические перспективы лечения ангедонических эндогенных депрессий агомелатином (вальдоксан). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):47-54. doi: 10.17116/jnevro201511511147-54
- [Panteleeva GP, Abramova LI, Oleychik IV, et al. Clinical and therapeutic perspectives of agomelatine (valdoxan) in the treatment of anhedonia in patients with endogenous depressions. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(11):47-54. doi: 10.17116/jnevro201511511147-54 (In Russ.)].
8. Медведев ВЭ, Гушанская ЕВ, Израелян АЮ. Терапия депрессий с явлениями ангедонии (опыт применения вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2014;16(3):45-9. [Medvedev VE, Gushanskaya EV, Israelyan AYU. Therapy of depression with anhedonia phenomena (experience of using valdoxan). *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014;16(3):45-9 (In Russ.)].
9. Гушанская ЕВ, Фролова ВИ, Медведев ВЭ. Терапия тревожной депрессии (опыт применения Вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2015;(1):17-21. [Gushanskaya EV, Frolova VI, Medvedev VE. Therapy of anxious depression (Experience with agomelatine). *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2015;(1):17-21 (In Russ.)].
10. Головизнина ОЛ. Клинико-психологическая дифференциация больных с психогенными (непсихотическими) депрессиями. *Российский психиатрический журнал*. 2004;(4):4-8. [Goloviznina OL. Clinical and psychological differentiation of patients with psychogenic (non-psychotic) depressions. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal*. 2004;(4):4-8 (In Russ.)].
11. Бобров АС. Новая технология в оценке структуры депрессивного расстройства. В кн.: Актуальные проблемы клинической медицины. Иркутск; 2004. С. 94-5. [Bobrov AS. New technology in assessing the structure of depressive disorder. In: *Aktual'nye problemy klinicheskoy mediciny* [Actual problems of clinical medicine]. Irkutsk; 2004. P. 94-5 (In Russ.)].
12. Бобров АС. Эндогенная депрессия. 2-е изд., доп. и перераб. Иркутск; 2010. 430 с. [Bobrov AS. *Endogennaya depressiya* [Endogenous depression]. 2<sup>nd</sup> ed., additional and revised. Irkutsk; 2010. 430 p. (In Russ.)].
13. Бобров АС, Петрунько ОВ, Хамарханова АА, Швецова АВ. Клинические предикторы реакции на терапию вальдоксаном при умеренной и тяжелой депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(9):14-8. [Bobrov AS, Petrunko OV, Khamarkhanova AA, Shvetsova AV. Clinical predictors of response to valdoxan therapy in moderate and severe depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(9):14-8 (In Russ.)].
14. Смулевич АБ, Андрияшченко АВ, Бескова ДА. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования РИТМ. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;(4):4-11. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Beskova DA. Treatment of non-psychotic depression with the antidepressant agomelatine (Valdoxan): results of an observational multicenter study of RITM. *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2010;(4):4-11 (In Russ.)].
15. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты observational программы ДЖАЗ: «Эффективность препарата агомелатин (вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;15(6):14-22. [Avedisova AS, Zaharova KV, Marachev MP. The results of observational studies “JAZZ” – “the efficacy of agomelatine (valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of a major depressive disorder”. *Zhurnal Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2013;15(6):14-22 (In Russ.)].
16. Медведев ВЭ, Тер-Израелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80
- [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYU, Frolova VI, et al. Treatment of depression with cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80 (In Russ.)].
17. Thase ME Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 (suppl 18):3-7.
18. Kato M, Hori H, Inoue T, et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):118-33. doi: 10.1038/s41380-020-0843-0. Epub 2020 Jul 23.
19. Петелин ДС, Нийноя ИВ, Сорокина ОВ и др. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты observational исследования эффективности и переносимости агомелатина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):48-54. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54
- [Petelin DS, Niinoya IV, Sorokina OV, et al. Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from an observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):48-54. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2023/26.07.2023/27.07.2023

#### 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. 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.

Иванова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Ковалева А.В. <https://orcid.org/0009-0005-7724-9917>

Ситникова Н.О. <https://orcid.org/0009-0002-7931-0257>

# Церебральные ишемические события у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

Дёмин Д.А.<sup>1</sup>, Кулеш А.А.<sup>2,3</sup>, Энгиноев С.Т.<sup>1,4</sup>, Демецкая В.В.<sup>1</sup>,

Дёмина Е.В.<sup>1</sup>, Лежикова М.В.<sup>1</sup>, Шапошникова Е.И.<sup>1</sup>, Стомпель Д.Р.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Минздрава России, Пермь; <sup>3</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

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

<sup>3</sup>Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; <sup>4</sup>Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;

Церебральные ишемические события, включающие ишемический инсульт (ИИ) и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), относятся к самым частым экстракардиальным осложнениям инфекционного эндокардита (ИЭ).

**Цель исследования** – оценить церебральные ишемические события (распространенность, клинические и нейровизуализационные характеристики, предикторы, прогноз) у пациентов с «левосторонним» ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение, по данным регистра федерального центра сердечно-сосудистой хирургии.

**Материал и методы.** Ретроспективный обзор данных из госпитальной информационной системы был проведен в одном из федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России. Критерии включения в исследование: возраст пациентов  $\geq 18$  лет, достоверный или вероятный (критерии Duke) ИЭ левых отделов сердца – аортальный и/или митральный клапаны. В исследование не включались пациенты с изолированным ИЭ правых отделов сердца (трикуспидальный клапан, эндокардит, ассоциированный с имплантацией электрокардиостимулятора), небактериальным тромбэндокардитом и хроническим ИЭ. Для анализа было использовано 222 случая ИЭ у 216 пациентов. ИИ наблюдался у 43 (19,4%) пациентов с «левосторонним» ИЭ, ТИА – у 4 (1,8%). В  $2/3$  случаев пациенты перенесли малый инсульт (NIHSS  $< 5$ ), при этом у каждого пятого пациента отмечались симптомы энцефалопатии. Для определения предикторов церебральных эмболий использовали логистическую регрессию. Отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) были рассчитаны для каждого из значимых факторов риска. Время до первого клинического события (летального исхода) было оценено с использованием метода Каплана–Мейера.

**Результаты.** По данным нейровизуализации при ИЭ часто определялись следующие признаки: поражение разных бассейнов (65,1%), многоочаговые ( $\geq 1$  очага) инфаркты (74,4%), геморрагическая трансформация (37,2%). Кортикальное и/или субкортикальное распределение инфарктов наблюдалось у 97,7% пациентов. По данным многофакторного анализа, предикторами ИИ и ТИА выступили вегетации  $> 10$  мм (ОШ 3,552; 95% ДИ 1,066–11,8463;  $p=0,039$ ), мобильные вегетации (ОШ 6,112; 95% ДИ 1,105–33,784;  $p=0,038$ ) и множественные вегетации (ОШ 5,208; 95% ДИ 1,189–22,805;  $p=0,029$ ). Влияния церебральных эмболий на прогноз (госпитальная и отдаленная летальность) у пациентов, прошедших кардиохирургическое лечение, выявлено не было.

**Заключение.** По данным нейровизуализации церебральные инфаркты при ИЭ соответствуют основным признакам кардиоэмболии. Характеристики вегетаций (размер  $> 10$  мм, мобильность, множественность) являются определяющим показателем эмбологенного потенциала ИЭ.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит; неврологические осложнения; инсульт.

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

**Для ссылки:** Дёмин ДА, Кулеш АА, Энгиноев СТ, Демецкая ВВ, Дёмина ЕВ, Лежикова МВ, Шапошникова ЕИ, Стомпель ДР. Церебральные ишемические события у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-31-37

*Cerebral ischemic events in patients with infective endocarditis: results of a single center retrospective study*

*Demina D.A.<sup>1</sup>, Kulesh A.A.<sup>2,3</sup>, Enginoyev S.T.<sup>1,4</sup>, Demetskaya V.V.<sup>1</sup>,*

*Demina E.V.<sup>1</sup>, Lezhikova M.V.<sup>1</sup>, Shaposhnikova E.I.<sup>1</sup>, Stompel D.R.<sup>1,4</sup>*

*<sup>1</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan;*

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

*<sup>3</sup>City Clinical Hospital Four, Perm; <sup>4</sup>Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Astrakhan*

*<sup>1</sup>4, Pokrovskaya Roshka St., Astrakhan 414011, Russia; <sup>2</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;*

*<sup>3</sup>2, KIM St., Perm 614107, Russia; <sup>4</sup>121, Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia*

Cerebral ischemic events, including ischemic stroke (IS) and transient ischemic attack (TIA), are among the most common extracardiac complications of infective endocarditis (IE).

**Objective:** to evaluate cerebral ischemic events (prevalence, clinical and neuroimaging characteristics, predictors, prognosis) in patients with “left-sided” IE, who underwent cardiac surgery, according to the registry of the Federal Center for Cardiovascular Surgery.

**Material and methods.** A retrospective review of data from the hospital information system was performed in one of the federal centers for cardiovascular surgery of the Russian Ministry of Health. Inclusion criteria in the study: age of patients  $\geq 18$  years, significant or probable (Duke criteria) IE of the left heart – aortic and/or mitral valves. Patients with isolated right heart IE (tricuspid valve, pacemaker-associated endocarditis), nonbacterial thromboendocarditis, and chronic IE were excluded from the study. For the analysis, 222 cases of IE in 216 patients were used. IS was observed in 43 (19.4%) patients with “left-sided” IE, TIA – in 4 (1.8%). In  $\frac{2}{3}$  of cases, patients suffered a minor stroke (NIHSS  $< 5$ ), while every fifth patient had symptoms of encephalopathy. Logistic regression was used to determine the predictors of cerebral embolism. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each of the significant risk factors, and time to first clinical event (death) was estimated using the Kaplan–Meier method.

**Results.** On neuroimaging in IE, the following signs were frequently detected: involvement of different cerebral vascular territories (65.1%), multifocal ( $\geq 1$  focus) infarcts (74.4%), hemorrhagic transformation (37.2%). Cortical and/or subcortical distribution of infarcts was observed in 97.7% of patients. According to multivariate analysis, IS and TIA were predicted by vegetations  $> 10$  mm (OR 3.552; 95% CI 1.066–11.8463;  $p=0.039$ ), mobile vegetations (OR 6.112; 95% CI 1.105–33.784;  $p=0.038$ ) and multiple vegetations (OR 5.208, 95% CI 1.189–22.805,  $p=0.029$ ). The impact of cerebral embolism on prognosis (in-hospital and long-term mortality) in patients undergoing cardiac surgery was not established.

**Conclusion.** According to the neuroimaging data, cerebral infarcts in IE correspond to the main signs of cardioembolism. The characteristics of the vegetations (size  $> 10$  mm, mobility, multiplicity) are a crucial indicator of the embolic potential of IE.

**Keywords:** infective endocarditis; neurological complications; stroke.

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

**For reference:** Demin DA, Kulesh AA, Enginoyev ST, Demetskaya VV, Demina EV, Lezhikova MV, Shaposhnikova EI, Stoppel DR. Cerebral ischemic events in patients with infective endocarditis: results of a single center retrospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-31-37

Церебральные ишемические события, включающие ишемический инсульт (ИИ) и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), являются самыми частыми экстракардиальными осложнениями инфекционного эндокардита (ИЭ), они наблюдаются у 14–25% пациентов [1, 2]. На долю ИИ приходится 55% от всех случаев неврологических осложнений ИЭ и 68–78% всех ИЭ-ассоциированных инсультов [1, 3, 4]. При этом оценка предикторов церебральных эмболий может служить важным инструментом для принятия клинических решений в повседневной практике. Наличие ИИ и ТИА потенциально влияет на первичную диагностику ИЭ, реперфузионную терапию инсульта, сроки кардиохирургического вмешательства, а также прогноз. Таким образом, потребность в изучении неврологических осложнений ИЭ продиктована их высокой значимостью, что и послужило поводом для настоящего исследования.

**Цель** исследования – оценить церебральные ишемические события (распространенность, клинические и нейровизуализационные характеристики, предикторы, прогноз) у пациентов с «левосторонним» ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение, по данным регистра федерального центра сердечно-сосудистой хирургии.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 222 случая ИЭ у 216 пациентов (в шести случаях наблюдался повторный ИЭ), прошедших кардиохирургическое лечение в период с января 2015 г. по ноябрь 2022 г. в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань). **Критерии включения:** возраст пациентов  $\geq 18$  лет, достоверный или вероятный (критерии Duke) ИЭ левых отделов сердца (аортальный и/или митральный клапаны). **Критерии не включения:** изолированный ИЭ

правых отделов сердца (трикуспидальный клапан, эндокардит, ассоциированный с имплантацией электрокардиостимулятора), небактериальный тромбэндокардит и хронический ИЭ (последствия перенесенного ИЭ). Анализировались только прехирургические ИИ/ТИА. Демографические параметры, коморбидность, физикальные, эхокардиографические и нейровизуализационные показатели были получены из госпитальной информационной системы. Оценка отдаленных результатов проводилась отделом удаленного наблюдения за пациентами, она включала анкетирование, телефонные опросы и повторные очные визиты.

**Эхокардиография.** Данные трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (аппараты Phillips iE33, Phillips Affiniti 70, Phillips Epiq 5) были доступны у всех пациентов. Проводилась всесторонняя оценка вегетаций с определением их максимальной длины в различных плоскостях (при невегетирующем эндокардите длина вегетаций соответствовала «0»), количества (одиночная / множественные) и мобильности. Также оценивались перивальвулярные (абсцесс, псевдоаневризма, фистула) и клапанные (перфорация, абсцесс створок, отрыв хорд, регургитация, дисфункция протеза) поражения.

**Микробиологическое исследование.** Микробиологическую информацию получали из посевов крови (трехкратный забор из разных вен) интраоперационных образцов резецированных тканей сердца во время операции.

**Нейровизуализация.** У пациентов с ИИ и ТИА были доступны данные компьютерной (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (исследования, выполненные по месту первичного обращения и/или на этапе предоперационной подготовки). Методом

выбора была МРТ головного мозга (томограф Siemens Magnetom Avanto 1,5 T), однако при тяжелом состоянии пациента или наличии противопоказаний дообследование ограничивалось проведением КТ головного мозга (томограф Siemens SOMATOM Definition Edge 128 или Siemens SOMATOM Sensation 64). При выполнении МРТ рутинно проводилась время-пролетная МР-ангиография (Time-Of-Flight, TOF). Рутинная нейровизуализация не проводилась, поэтому мы не оценивали частоту асимптомных церебральных инфарктов.

**Статистическая обработка.** Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (США). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В рамках описательной статистики рассчитывались медиана и межквартильный размах (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для определения предикторов церебральных эмболий использовали логистиче-

скую регрессию. В многомерный анализ были введены потенциальные факторы риска и показатели, имеющие тенденцию к увеличению значимости при одномерном тестировании ( $p \leq 0,2$ ). Отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) были рассчитаны для каждого из значимых факторов риска. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0,05$ . Время до первого клинического события (летального исхода) было оценено с использованием метода Каплана–Майера.

**Результаты.** ИИ наблюдался у 43 (19,4%) пациентов с «левосторонним» ИЭ, ТИА – у 4 (1,8%). Среди клинических синдромов у пациентов с инсультом отмечались гемипарез (41,9%), гемигипестезия (30,2%), афазия (30,2%), энцефалопатия, проявляющаяся нарушением сознания (25,6%), гемианопсия (9,3%). У трех пациентов (7,0%) наблюдалась окклюзия центральной артерии сетчатки. Тяжесть ИИ по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) была распределена следующим образом: 0–5 баллов (малый инсульт) – 72,1%; 6–15 баллов (умеренно тяжелый инсульт) – 18,6%; >15 баллов (тяжелый инсульт) – 9,3%. Нейровизуализационные (МРТ, КТ) характеристики инсультов представлены в табл. 1.

В 5% случаев инсульт выступил первым симптомом ИЭ. Временная связь развития ИИ/ТИА с дебютом ИЭ (чаще начинался с общеинфекционных симптомов) представлена на рис. 1. Большинство сосудистых событий произошло в 1-й месяц заболевания – 22 эпизода церебральной эмболии (46,8%), при этом максимальный риск был на 1-й неделе (16 эпизодов; 34,0%).

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2. Медиана возраста составила 53,0 [38,0; 61,0] года; 73,9% пациентов были мужчинами. В группе пациентов с церебральными ишемическими событиями реже наблюдалось ожирение, по остальным клинико-демографическим показателям различий не выявлено.

Эхокардиографические и лабораторные показатели представлены в табл. 3. Протезный ИЭ наблюдался у 18,5% пациентов. ИЭ аортального клапана выявлен в 59,5% случаев, митрального – в 60,4%, у 20,3% пациентов был двухклапанный «левосторонний» ИЭ. Положительные посевы зарегистрированы у 43,2% пациентов, самым частым возбудителем явился *Enterococcus faecalis* (15,8%), *Staphylococcus aureus* идентифицирован у 6,8% пациентов.

Данные однофакторного и многофакторного анализов представлены в табл. 4. Предикторами ИИ и ТИА выступили вегетации >10 мм (ОШ 3,552; 95% ДИ 1,066–11,8463;  $p=0,039$ ), мобильные вегетации (ОШ 6,112; 95% ДИ 1,105–33,784;  $p=0,038$ ) и множественные вегетации (ОШ 5,208; 95% ДИ 1,189–22,805;  $p=0,029$ ). Не было выявлено различий между частотой ИИ и ТИА при ИЭ нативных и про-

тезных ИЭ. Положительные посевы зарегистрированы у 43,2% пациентов, самым частым возбудителем явился *Enterococcus faecalis* (15,8%), *Staphylococcus aureus* идентифицирован у 6,8% пациентов. Данные однофакторного и многофакторного анализов представлены в табл. 4. Предикторами ИИ и ТИА выступили вегетации >10 мм (ОШ 3,552; 95% ДИ 1,066–11,8463;  $p=0,039$ ), мобильные вегетации (ОШ 6,112; 95% ДИ 1,105–33,784;  $p=0,038$ ) и множественные вегетации (ОШ 5,208; 95% ДИ 1,189–22,805;  $p=0,029$ ). Не было выявлено различий между частотой ИИ и ТИА при ИЭ нативных и про-

Таблица 1. *Нейровизуализационные характеристики инсультов*  
Table 1. *Neuroimaging characteristics of strokes*

Параметр	Частота, n (%)
МРТ головного мозга	34 (79,1)
Инфаркты в разных бассейнах	28 (65,1)
Многоочаговые ( $\geq 1$ очага инфаркта) поражения	32 (74,4)
Инфаркт в каротидном бассейне	39 (90,7)
Инфаркт в вертебробазилярном бассейне	22 (51,2)
Кортикально-субкортикальный инфаркт	42 (97,7)
Инфаркт в глубокой области / стволе	8 (18,6)
Максимальный размер очага инфаркта, см:	
<2	21 (48,9)
2–5	14 (32,6)
>5	8 (18,6)
Геморрагическая трансформация	16 (37,2)

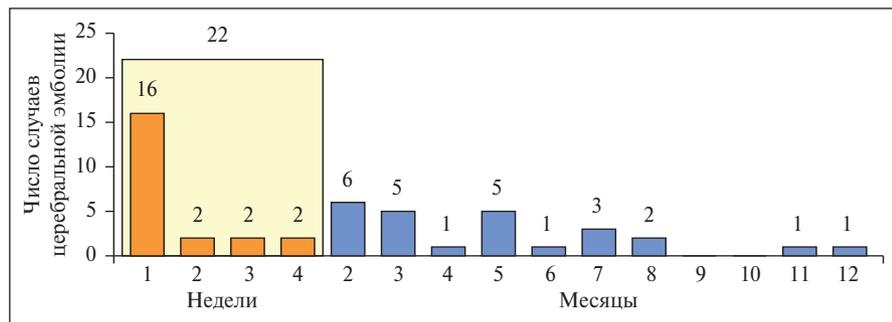


Рис. 1. Диаграмма, демонстрирующая время развития церебральной эмболии по отношению к дебюту симптомов ИЭ  
Fig. 1. Diagram showing the time of development of cerebral embolism from the onset of symptoms of infective endocarditis

тезированных клапанов, а также между поражением аортального и митрального клапанов. Лечение антитромботическими препаратами не было связано со снижением частоты церебральных ишемических событий: в группе без ИИ/ТИА антитромботическая терапия проводилась у 56,8% пациентов, в группе с ИИ/ТИА — у 71,7% ( $p=0,066$ ).

Госпитальная летальность составила 8,6%, при этом не было различий между пациентами с церебральными ишемическими событиями и без таковых — 4,3 и 9,7% соответственно ( $p=0,252$ ). Наличие ИИ/ТИА также не оказало влияния на показатель отдаленной летальности (рис. 2). Через 7 лет выживаемость в группе пациентов с ИИ/ТИА и без них составила 77 и 72,4% соответственно ( $p=0,241$ ). По данным многофакторного анализа, предикторами госпитальной летальности были уровень клиренса креатинина (ОШ 0,976; 95% ДИ 0,956–0,996;  $p=0,020$ ), время искусственного кровообращения (ОШ 1,014; 95% ДИ 1,006–1,021;  $p<0,001$ ), делирий (ОШ 7,058; 95% ДИ 1,824–27,330;  $p=0,005$ ) и острое повреждение почек, потребовавшее почечно-заместительной терапии (ОШ 28,620; 95% ДИ 6,508–125,964;  $p<0,001$ ). Предикторами отдаленной летальности выступили протезный ИЭ (ОШ 4,326; 95% ДИ 1,084–17,271;  $p=0,038$ ) и острое повреждение почек, потребовавшее почечно-заместительной терапии (ОШ 17,181; 95% ДИ 1,230–239,847;  $p=0,035$ ).

**Обсуждение.** Каждый пятый пациент с ИЭ в нашем исследовании перенес ИИ. Это соотносится с данными предыдущих исследований, сообщающих о частоте инсульта 13–25% [1, 2]. Мы анализировали только пациентов с «левосторонним» ИЭ, так как именно этот тип эндокардита ассоциирован с церебральными эмболиями. В 5% случаев ИИ оказался инициальным проявлением ИЭ, сходные данные получены в исследовании E. Garcia-Cabrera и соавт. [1] — у 7% пациентов эндокардит дебютировал инсультом. Важно сохранять высокую клиническую настороженность в отношении ИЭ при оказании экстренной неврологической помощи и знать особенности ее проведения: подозрение на ИЭ как противопоказание к тромболитису, необходимость микробиологического исследования эмболического материала в случае тромбэктомии, ограничения к использованию антитромботической терапии (за исключением ситуаций высокого риска) и быстрый старт эмпирического антибактериального лечения (сразу после забора крови на посевы) [5]. Список правил, помогающий практическому неврологу оказывать помощь пациенту с эндокардитом, был опубликован ранее [6].

Среди клинических особенностей инсульта мы выявили высокую частоту энцефалопатии, не коррелирующую с тяжестью фокального дефицита, что объясняется ее мультифакторной этиологией (церебральная эмболизация, системная инфекция или нейроинфекция, гипернатемия, электролитные нарушения) [1]. Основные невровизуализационные признаки ИЭ-ассоциированных инфарктов соответствовали критериям кардиоэмболии: поражение разных бассейнов, множественность очагов и их кортикально-субкортикальная локализация. Высокая частота геморагической трансформации дополняется тем, что при ИЭ происходит эмболия фрагментами вегетаций, вызывающими не только окклюзию артерии, но и локальный ангиит с повышением сосудистой проницаемости.

Предикторами церебральных ишемических событий в нашем исследовании были эмбологенные вегетации (>10 мм / мобильные / множественные). Значение длины вегетаций как фактора риска ИИ продемонстрировано в ряде исследований, при этом самым частым пороговым значением является размер >10 мм [1–3, 7]. В систематическом обзоре и метаанализе A. Yang и соавт. [8], включающем 11 215 случаев ИЭ из 47 исследований, размер вегетации >10 мм приводил к удвоению эмболического риска — относительный риск (ОР) 1,9. Согласно данным B. Jung и соавт. [9], на каждый миллиметр длины вегета-

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients

Показатель	Общая группа (n=222)	Пациенты без ИИ/ТИА (n=176)	Пациенты с ИИ/ТИА (n=46)	p-value
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	53 [38,0; 61,0]	54 [40,0; 62]	46 [36; 58]	0,103
Число женщин, n (%)	58 (26,1)	47 (26,6)	11 (23,9)	0,701
Артериальная гипертензия, n (%)	79 (35,6)	66 (37,5)	13 (28,3)	0,244
ИБС (стенокардия, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда), n (%)	26 (11,7)	22 (12,6)	4 (8,7)	0,468
Сахарный диабет, n (%)	22 (9,9)	19 (10,8)	3 (6,5)	0,388
Фибрилляция предсердий, n (%)	34 (15,3)	25 (14,2)	9 (19,6)	0,369
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз ≥50%), n (%)	7 (3,2)	6 (3,4)	1 (2,2)	1,000
Ожирение (ИМТ ≥30), n (%)	52 (23,4)	47 (26,7)	5 (10,9)	0,024
Клиренс креатинина (формула Cockcroft–Gault), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили]	79,5 [58,0; 107,0]	76 [60; 100]	94 [56; 111]	0,194
Активное курение, n (%)	44 (19,8)	31 (17,6)	13 (28,3)	0,107
EuroSCORE II, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,2; 8,175]	4 [2; 9]	3 [2; 7]	0,393

**Примечание.** ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II) — шкала определения риска летального исхода при операциях на сердце.

ции приходится 10% увеличение числа ишемических событий. С размером вегетации связана ее мобильность, выступившая предиктором эмболии по нашим данным,

а также в исследовании С. Deprele и соавт. [10], – ОШ 10,39. Мы не выявили различий между аортальной и митральной локализацией эндокардита, при этом в предыдущих исследованиях ИЭ митрального клапана выступал предиктором эмболии [1, 3, 11]. Это связывалось с более низким систолическим напряжением сдвига вокруг митрального клапана и стазом крови в левом предсердии в условиях клапанной дисфункции, что потенциально приводит к образованию более крупных вегетаций [3]. В других исследованиях, напротив, не было продемонстрировано, что ИЭ митрального клапана по сравнению с аортальным повышает риск эмболии: по данным М. Misfeld и соавт. [12], не было различия в частоте инсульта, а по данным М. Rizzi и соавт. [2] – в частоте всех эмболических событий. Также не зафиксирована связь между ИИ и возбудителем ИЭ. При этом *Staphylococcus aureus*, продемонстрировавший максимальную ассоциацию с развитием церебральных осложнений в ранее проведенных исследованиях (за счет высокой вирулентности и индукции агрегации тромбоцитов) [1–3], был идентифицирован только в 6,8% случаев. Учитывая, что частота инсульта не отличалась от таковой в предыдущих крупных исследованиях, можно сделать вывод, что иной микробиологический профиль эндокардита (в нашем исследовании превалировал *Enterococcus faecalis*) также несет высокий эмбологенный потенциал.

Таблица 3. Эхокардиографические и лабораторные характеристики пациентов

Table 3. Echocardiographic and laboratory characteristics of patients

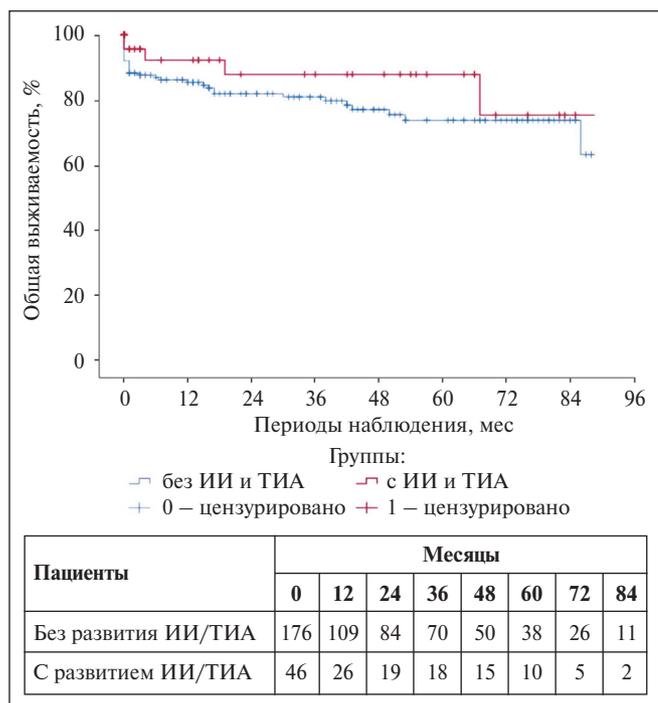
Показатель	Общая группа (n=222)	Пациенты без ИИ/ТИА (n=175)	Пациенты с ИИ/ТИА (n=47)	p-value
Протезный ИЭ, n (%)	41 (18,5)	35 (19,9)	6 (13,0)	0,287
ИЭ аортального клапана, n (%)	132 (59,5)	108 (61,4)	24 (52,2)	0,258
ИЭ митрального клапана, n (%)	134 (60,4)	107 (60,8)	27 (58,7)	0,795
ИЭ аортального и митрального клапанов, n (%)	45 (20,3)	40 (22,7)	5 (10,9)	0,075
Вегетации, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [3; 14]	8 [3; 12]	14 [10; 16]	<0,001
Вегетации >10 мм, n (%)	93 (41,9)	60 (34,1)	33 (71,7)	<0,001
Множественные вегетации, n (%)	148 (66,7)	107 (60,8)	41 (89,1)	<0,001
Мобильные вегетации, n (%)	143 (64,4)	101 (57,4)	42 (91,3)	<0,001
Перивальвулярные поражения, n (%)	52 (23,4)	45 (25,6)	7 (15,2)	0,140
Абсцесс/перфорация створок, n (%)	87 (39,2)	73 (41,5)	14 (30,4)	0,172
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ , Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,95 [8,2; 13,2]	19 [8; 13]	11 [9; 14]	0,037
Положительный посев, n (%)	96 (43,2)	73 (41,5)	23 (50,0)	0,299
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	15 (6,8)	11 (6,2)	4 (8,7)	0,556
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	35 (15,8)	26 (14,8)	9 (19,6)	0,427

Таблица 4. Предикторы ИИ и ТИА по данным однофакторного и многофакторного анализов

Table 4. Predictors of ischemic stroke and transient ischemic attack according to univariate and multivariate analyses

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Уровень лейкоцитов $>9 \cdot 10^9/\text{л}$	2,101 (1,001–4,411)	0,050		
Вегетации, мм	1,084 (1,039–1,131)	<0,001		
Вегетации >10 мм	4,908 (2,404–10,014)	<0,001	3,552 (1,066–11,846)	0,039
Мобильные вегетации	7,797 (2,680–22,692)	<0,001	6,112 (1,105–33,784)	0,038
Множественные вегетации	5,288 (1,992–14,041)	0,001	5,208 (1,189–22,805)	0,029
Системные эмболии	3,098 (1,366–7,029)	0,007		

ИИ не выступил предиктором госпитальной и отдаленной летальности. Это соотносится с крупным (n=963) исследованием Е. Salaun и соавт. [13], в котором частота одногодичной летальности у пациентов с ИИ и без инсульта не различалась – 26 и 18%, соответственно; при этом  $\frac{3}{4}$  пациентов в каждой группе прошли кардиохирургическое лечение. В других исследованиях, напротив, пациенты с эмболическими событиями имели более высокий уровень летальности [14–16]. Это может объясняться тем, что пациенты с тяжелыми инсультами реже получают кардиохирургическую помощь и, соответственно, имеют худший прогноз (за счет тяжести инсульта и отсутствия/задержки кардиохирургического лечения). Таким образом, важен не только факт наличия ИИ, но и оцен-



**Рис. 2.** Выживаемость пациентов с ИЭ в зависимости от наличия церебральных ишемических событий<sup>1</sup>  
**Fig. 2.** Survival of patients with infective endocarditis depending on the presence of cerebral ischemic events

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: npr.ipma-press.net

ка связи его тяжести с выполнением оперативного вмешательства, что в совокупности и определяет отдаленный прогноз пациентов. В нашем исследовании 2/3 пациентов, прошедших кардиохирургическое лечение, соответствовали критериям малого инсульта, что способствовало благоприятному прогнозу.

**Ограничения исследования.** Мы провели одноцентровое исследование с ретроспективным анализом данных. Отсутствие рутинной нейровизуализации не позволило оценить истинную распространенность церебральных осложнений. У каждого пятого пациента с ИИ визуализация ограничивалась проведением КТ головного мозга, поэтому мы могли недооценить инфаркты малых размеров. Высокая частота ИЭ с неидентифицированным возбудителем, вероятно связанная с частым началом антибактериальной терапии до забора крови на посевы, не позволила детально оценить ассоциации церебральных эмболий с микробным профилем эндокардита. Мы не учитывали случаи без кардиохирургического лечения, при этом часть пациентов с инсультом могли иметь прехирургическую летальность.

**Закключение.** ИИ возникает у каждого пятого пациента с «левосторонним» ИЭ. Церебральные инфаркты соответствуют основным признакам кардиоэмболии (вовлечение разных бассейнов, множественность инфарктов и кортикально-субкортикальная локализация, высокая частота геморрагической трансформации). Предикторами ИИ/ТИА выступили характеристики вегетаций, определяющие их эмбологенность (размер >10 мм, мобильность и множественность). Влияния на прогноз (госпитальная и отдаленная летальность) у пациентов, прошедших кардиохирургическое лечение, выявлено не было.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, et al; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2272-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813
- Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al; Investigators of the Italian Study on Endocarditis. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014 Apr 29;14:230. doi: 10.1186/1471-2334-14-230
- Valenzuela I, Hunter MD, Sundheim K, et al. Clinical risk factors for acute ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with infective endocarditis. *Intern Med J*. 2018 Sep;48(9):1072-80. doi: 10.1111/imj.13958
- Chen CC, Wu VC, Chang CH, et al. Long-term Outcome of Neurological Complications after Infective Endocarditis. *Sci Rep*. 2020 Mar 4;10(1):3994. doi: 10.1038/s41598-020-60995-3
- Кулеш АА, Демин ДА. Внутривенный тромболитиз при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога. *Медицинский совет*. 2022;(21):175-83. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183 [Kulesh AA, Demin DA. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):175-83. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183 (In Russ.)].
- Демин ДА, Кулеш АА, Виноградов ОИ и др. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита: 10 правил ведения пациента. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-4-115 [Demin DA, Kulesh AA, Vinogradov OI, et al. Neurological complications of infective endocarditis: 10 rules of patient management. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-4-115 (In Russ.)].
- Das AS, McKeown M, Jordan SA, et al. Risk factors for neurological complications in left-sided infective endocarditis. *J Neurol Sci*. 2022 Nov 15;442:120386. doi: 10.1016/j.jns.2022.120386
- Yang A, Tan C, Daneman N, et al. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Feb;25(2):178-87. doi: 10.1016/j.cmi.2018.08.010
- Iung B, Tubiana S, Klein I, et al; ECHO-IMAGE Study Group. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3056-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001470
- Deprele C, Berthelot P, Lemetayer F, et al. Risk factors for systemic emboli in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jan;10(1):46-53. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00735.x
- Monteiro TS, Correia MG, Golebiovski WF, et al. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact. *Braz J Infect Dis*. 2017 May-Jun;21(3):240-7. doi: 10.1016/j.bjid.2017.01.006

12. Misfeld M, Girrbach F, Etz CD, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jun;147(6):1837-44. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.076
13. Salaun E, Touil A, Hubert S, et al. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 Dec;111(12):712-21. doi: 10.1016/j.acvd.2018.03.009
14. Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, et al; АЕРЕИ (Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse). Symptomatic and Asymptomatic Neurological Complications of Infective Endocarditis: Impact on Surgical Management and Prognosis. *PLoS One.* 2016 Jul 11;11(7):e0158522. doi: 10.1371/journal.pone.0158522
15. Pericart L, Fauchier L, Bourguignon T, et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. *Ann Thorac Surg.* 2016 Aug;102(2):496-504. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.010
16. Моисеев ВС, Кобалава ЖД, Писарюк АС и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология.* 2018;58(12):66-75. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10192 [Moiseev VS, Kobalava ZD, Pisaryuk AS, et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya.* 2018;58(12):66-75. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10192 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
11.03.2023/27.06.2023/29.06.2023

### 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.

Дёмин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>  
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>  
Энгиноев С.Т. <https://orcid.org/0000-0002-8376-3104>  
Демещкая В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1506-179X>  
Дёмина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7097-296X>  
Лежикова М.В. <https://orcid.org/0009-0005-9534-3843>  
Шапошникова Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-9065-1189>  
Стомпель Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-2400-8045>

# Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет

Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю.

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

*Инсульт является одной из основных причин смертности и первичной инвалидности и вносит существенный вклад в глобальное бремя болезней. Выявление лиц, подверженных высокому риску развития ишемического инсульта (ИИ), является важной составляющей профилактики заболевания. Различия факторов риска (ФР) развития инсульта между мужчинами и женщинами изучено недостаточно.*

**Цель** исследования – оценить прогностическое значение ФР развития ИИ у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет.

**Материал и методы.** В исследование включено 728 пациентов (380 мужчин и 348 женщин) в возрасте 45–74 лет, в том числе 392 пациента (247 мужчин и 145 женщин) с ИИ в бассейне артерий каротидной системы (основная группа) и 336 пациентов (133 мужчины и 203 женщины) с сосудистыми когнитивными нарушениями (группа сравнения). Для построения прогностических моделей по оценке влияния ФР на развитие ИИ у мужчин и женщин использовался метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда.

**Результаты.** В прогностическую регрессионную модель ИИ у мужчин входят атеросклеротический стеноз внутренних сонных артерий (ВСА) [отношение шансов (ОШ) 3,571; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,792–7,114], в прогностическую регрессионную модель у женщин – сахарный диабет 2-го типа (ОШ 5,074; 95% ДИ 1,768–14,561) и ИИ в анамнезе (ОШ 6,857; 95% ДИ 1,825–25,762). Другие ФР развития ИИ (фибрилляция предсердий, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, увеличение степени артериальной гипертензии) имеют влияние как на мужчин, так и женщин.

**Заключение.** Установлено, что гендерным прогностическим фактором ИИ у мужчин является атеросклеротический стеноз ВСА, а у женщин – сахарный диабет 2-го типа и ИИ в анамнезе.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; факторы риска; прогностические модели.

**Контакты:** Марина Юрьевна Максимова; [ncnmaximova@mail.ru](mailto:ncnmaximova@mail.ru)

**Для ссылки:** Максимова МЮ, Сазонова ВЮ. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-38-44

## Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years

Maksimova M.Yu., Sazonova V.Yu.

Research Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia

*Stroke is one of the leading causes of death and primary disability and contributes significantly to the global burden of disease. Identification of individuals at high risk of ischemic stroke (IS) is an important component of disease prevention. The differences between risk factors (RF) for stroke in men and women are not well understood.*

**Objective:** to determine the predictive value of RF for the development of IS in men and women aged 45–74 years.

**Material and methods.** The study included 728 patients (380 men and 348 women) aged 45–74 years, including 392 patients (247 men and 145 women) with IS in the carotid artery basin (main group) and 336 patients (133 men and 203 women) with vascular cognitive impairment (comparison group). To build predictive models to assess the impact of RF on the development of IS in men and women, we used the logistic regression method with stepwise exclusion of variables according to the Wald algorithm.

**Results.** The predictive regression model of IS in men includes atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries [odds ratio (OR) 3.571; 95% confidence interval (CI) 1.792–7.114], in a predictive regression model in women – diabetes mellitus type 2 (OR 5.074; 95% CI 1.768–14.561) and a history of IS (OR 6.857; 95% CI 1.825–25.762). Other risk factors for the development of IS (atrial fibrillation, history of transient ischemic attack, arterial hypertension stage) affected both men and women.

**Conclusion.** Atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries was found to be a sex-specific prognostic factor for IS in men, and type 2 diabetes mellitus and a history of IS in women.

**Keywords:** ischemic stroke; risk factors; predictive models.

**Contact:** Marina Yurievna Maksimova; [ncnmaximova@mail.ru](mailto:ncnmaximova@mail.ru)

**For reference:** Maksimova MYu, Sazonova VYu. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-38-44

Всемирная организация здравоохранения оценивает инсульт как важнейшую медико-социальную проблему. Инсульт является одной из основных причин

смертности населения, первичной инвалидности и вносит существенный вклад в глобальное бремя болезней [1, 2].

Результаты Фрамингемского исследования показали, что у каждой пятой женщины и у каждого шестого мужчины после достижения 55-летнего возраста в течение последующих лет жизни возникает острое нарушение мозгового кровообращения [3]. Однако точные данные о заболеваемости женщин инсультом отсутствуют. Возможно, что в некоторых странах мира женщин не включают в статистические данные из-за их ограниченного поступления в лечебные учреждения, пожилого возраста, сопутствующих заболеваний, предшествующих функциональных нарушений, более тяжелого течения инсульта и различий в частоте подтипов ишемического инсульта (ИИ) [4–7].

В настоящее время корригируемые и некорригируемые факторы риска (ФР) включены в число основных причин инсульта. Пол – это некорригируемый ФР, но его выделение позволяет определить группы с повышенным риском развития инсульта с целью устранения или снижения влияния ряда корригируемых факторов [1, 2, 8, 9].

Перспективным направлением является поиск факторов, ответственных за развитие различных подтипов ИИ. Установлено, что наряду с общими ФР атеротромботического и лакунарного инсульта (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет – СД, высокий уровень триглицеридов – ТГ, курение) большое значение в атерогенезе и патологии мелких церебральных артерий имеют нарушения липидного обмена [10].

Влияние пола остается недооцененным фактором во многих клинических исследованиях [11]. В дополнение к ФР, специфичным для женщин (менархе в возрасте до 10 лет, беременность, гестационный СД, преэклампсия, применение комбинированных оральных контрацептивов, содержащих высокие дозы эстрогенов, менопауза в возрасте до 45 лет, низкий уровень дегидроэпиандростерона, применение заместительной гормональной терапии) [12], существуют половые различия в общих ФР. Результаты исследования INTERSTROKE, которое включало более 10 тыс. пациентов с ИИ, показали, что у женщин к значимым ФР, ассоциированным с развитием ИИ, относились АГ, абдоминальное ожирение и дислипидемия [8]. В последующих работах установлено, что риск развития ИИ у женщин в большей степени связан с фибрилляцией предсердий (ФП), АГ, СД, ожирением и мигренью, у мужчин – с дислипидемией, курением и злоупотреблением алкоголем [13, 14]. Мужчины имеют больше возможных комбинаций из отдельных составляющих метаболического синдрома [15, 16]. Нарушения липидного обмена у мужчин и женщин также различаются. При одинаково повышенном уровне общего холестерина (ОХС) в крови риск развития ИИ у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин [17].

Метаанализ, объединивший 45 рандомизированных клинических исследований, показал, что распространенность ФП и кардиогенного эмболического инсульта была значительно выше у женщин, а атеросклеротического стеноза внутренних сонных артерий (ВСА) и атеротромботического инсульта – у мужчин [18]. АГ и лакунарный инсульт, по некоторым данным, чаще выявляются у мужчин, в других работах различий в их распространенности между мужчинами и женщинами установлено не было [18–20].

Несмотря на прогресс в изучении половых различий при ИИ, а также конкретных факторов, влияющих на риск и исходы ИИ, сохраняются значительные пробелы в фор-

мировании гендерной стратегии профилактики высокого риска и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. Сложный характер взаимосвязей ФР развития ИИ с полом ставит задачу идентификации совокупности наиболее значимых факторов и относительного вклада каждого отдельного фактора в развитие ИИ у мужчин и женщин.

**Цель** исследования – оценить прогностическое значение ФР развития ИИ у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет.

**Материал и методы.** Работа представляет собой обсервационное поперечное (одномоментное) исследование.

В исследование включено 728 пациентов (380 мужчин и 348 женщин) в возрасте от 45 до 74 лет, из них 392 пациента (247 мужчин и 145 женщин) – с острым ИИ в каротидном бассейне (основная группа) и 336 пациентов (133 мужчины и 203 женщины) – с сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН; группа сравнения).

Исследование было одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11-5/22 от 21.12.2022).

**Критерии включения:**

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 74 лет;
- первичный ИИ с развитием инфаркта в бассейне артерий каротидной системы, подтвержденного нейровизуализационными данными;
- СКН легкой и умеренной степени (оценка по Монреальской шкале когнитивных функций от 20 до 26 баллов), отсутствие транзиторных ишемических атак (ТИА) и ИИ в анамнезе, изменения на магнитно-резонансных томограммах, соответствующие церебральной микроангиопатии согласно критериям STRIVE [21], – для группы сравнения;
- подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

**Критерии исключения:**

- ТИА или инфаркт в бассейне артерий вертебробазилярной системы;
- ИИ, обусловленный редкими причинами (диссекция артерий, васкулиты, мигрень, тромбофилии);
- геморрагический инсульт;
- декомпенсированная соматическая патология.

Распределение пациентов с ИИ по патогенетическим подтипам согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [22] представлено в табл. 1. При сравнении частоты развития наиболее распространенных подтипов ИИ между пациентами мужского и женского пола показано, что атеротромботический подтип чаще встречался у мужчин (40,9% против 22,1%;  $p < 0,001$ ), кардиогенный эмболический подтип – у женщин (37,2% против 20,2%;  $p < 0,001$ ). Статистически значимой разницы по частоте встречаемости лакунарного инсульта и инсульта неустановленной этиологии получено не было.

Магнитно-резонансную томографию головного мозга и магнитно-резонансную ангиографию артерий головного мозга в режиме 3D-TOF проводили на аппаратах Magnetom Symphony 1,5 T (Siemens, Германия). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполняли на аппарате Philips iU22 (Нидерланды), трансторакальную эхокардиографию – на приборе Philips iE33 (Нидерланды). Для регистрации электрокардиограммы использовали аппарат CardiovitAT-2 plus (Schiller AG, Швейцария).

Стандартные лабораторные исследования включали исследование общего анализа крови на гематологическом анализаторе Nihon MEK 7222K (Nihon Kohden Corporation, Япония), биохимических показателей – на анализаторе Konelab PRIME 30i (Thermo Fischer Scientific, Финляндия), показателей системы гемостаза – на коагулометре ASL 9000 (Instrumentation Laboratory, США).

Из ФР ИИ анализировались АГ, ФП, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда в анамнезе, ТИА и предшествующий ИИ в анамнезе, атеросклеротический стеноз ( $\geq 50\%$  диаметра) ВСА, курение, СД 2-го типа, нарушения липидного обмена, курение, чрезмерное потребление алкоголя, избыточная масса тела.

Для выявления ФП всем пациентам производилась запись электрокардиограммы (при необходимости – холтеровский мониторинг электрокардиограммы), а также учитывались указания на ФП в анамнезе.

СД 2-го типа диагностировался на основании дважды подтвержденного повышения уровня глюкозы в крови натощак  $\geq 7$  ммоль/л; учитывались также анамнестические сведения о СД 2-го типа и приеме гипогликемических препаратов.

Сведения о курении и чрезмерном потреблении алкоголя получали при опросе пациентов или их близких родственников. Курящими признавали пациентов, выкуривающих в течение 6 мес одну сигарету в день. Чрезмерным потреблением алкоголя считали систематический его прием более 21 удельных доз (одна доза соответствует 30 мл крепких спиртных напитков) алкоголя в неделю или в дозе более 70 г чистого этанола в день.

О начальной форме ожирения (избыточная масса тела) свидетельствовал индекс массы тела (ИМТ) 26–29 кг/м<sup>2</sup>, о клинической форме ожирения – ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>.

Дислипидемия определялась, когда в сыворотке крови натощак выявлялись уровень ТГ  $>1,7$  ммоль/л и уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)  $>3,4$  ммоль/л.

Диагноз СКН был основан на критериях VASCOG [23].

С целью выделения наиболее значимой комбинации ФР развития ИИ у мужчин и женщин были построены прогностические регрессионные модели. В качестве зависимой переменной использовалась принадлежность пациентов к группе ИИ или к группе СКН, а в качестве независимых переменных – ФР развития ИИ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 22. Описательные статистики представлены в виде среднего, стандартного отклонения, медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]) в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Для порядковых переменных приведены медиана, квартили, а также процентное распределение показателя по категориям. Проверка распределения на нормальность проведена с использованием теста Шапиро–Уилкса. Для сравнения количественных данных в не связанных между собой выборках и порядковых переменных между группами ис-

пользовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения номинальных переменных в несвязанных совокупностях использованы критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Все сравнения проведены при уровне значимости (p) 0,050. Для построения многофакторной модели с целью определения комбинации значимых ФР, по которым можно прогнозировать вероятность развития ИИ, использован метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда с критерием шагового отбора 0,05–0,10 и фиксированным порогом классификации, равном 0,05. Статистика согласия модели оценивалась с использованием универсальных критериев для коэффициентов модели (шаг-блок-модель) на каждом шаге. В качестве зависимой переменной использовалась принадлежность пациента к группе с ИИ или группе с СКН, в качестве независимых переменных – категориальные ФР. Для оценки качества модели и нахождения оптимального порога классификации с учетом ее чувствительности и специфичности построены ROC-кривые, где в качестве проверяемой переменной использована вероятность предсказанных событий, а в качестве переменной состояния – группы исследования. Для определения оптимального порога классификации рассчитывали индекс Йодена.

**Результаты.** Сравнительный анализ ФР развития ИИ у мужчин и женщин показал (табл. 2), что женщины были старше мужчин (64 года против 62 лет;  $p < 0,001$ ), у них чаще встречалась ФП (36,55% против 22,27%;  $p = 0,002$ ), определялись более высокие уровни ОХС (6,25 ммоль/л против 5,91 ммоль/л;  $p = 0,035$ ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП; 1,81 ммоль/л против 1,56 ммоль/л;  $p < 0,001$ ). У мужчин с ИИ чаще наблюдались АГ (97,17% против 92,41%;  $p = 0,030$ ), атеросклероз ВСА (51,4% против 28,3%;  $p = 0,001$ ), чрезмерное потребление алкоголя (17,43% против 2,1%;  $p < 0,001$ ) и курение (43,75% против 13,29%;  $p < 0,001$ ).

Средний возраст мужчин с ИИ составлял 62 года и превышал таковой мужчин с СКН (52 года). Среди ФР мужчин с ИИ чаще, чем у мужчин группы сравнения, отмечались АГ (97,2% против 45,1%;  $p < 0,001$ ), в частности, 2-й степени (36,8% против 13,5%;  $p < 0,001$ ) и 3-й степени (47,8% против 4,5%;  $p < 0,001$ ), ИБС (27,9% против 18,8%;  $p = 0,049$ ), постоянная и пароксизмальная формы ФП (22,3% против 7,5%;  $p < 0,001$ ), СД 2-го типа (27,5% против 6,0%;  $p < 0,001$ ). У пациентов с СКН чаще отсутствовала АГ (54,9% против 2,8%;  $p < 0,001$ ) или выявлялась 1-я степень АГ (27,1% про-

Таблица 1. Распределение пациентов с ИИ по патогенетическим подтипам TOAST, n (%)

Table 1. Distribution of patients with IS by pathogenic TOAST subtypes, n (%)

Подтипы инсульта	Пол		p
	мужчины (n=247)	женщины (n=145)	
Атеротромботический инсульт	101 (40,9)	32 (22,1)	<0,001
Кардиогенный эмболический инсульт	50 (20,2)	54 (37,2)	<0,001
Лакунарный инсульт	46 (18,6)	35 (24,1)	0,193
Инсульт неустановленной этиологии (при наличии двух и более установленных причин ИИ)	50 (20,2)	24 (16,6)	0,423

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Распространенность ФР у мужчин и женщин с ИИ и СКН  
Table 2. Prevalence of risk factors in men and women with IS and vascular cognitive disorders

Показатель	Мужчины		Женщины		p ИИ (мужчины – женщины)
	ИИ	СКН	ИИ	СКН	
Число пациентов	247	133	145	203	
Возраст, годы	62 [55; 66] p<0,001	52 [48; 55]	65 [59; 71] p<0,001	52 [48; 56]	<0,001
АГ	240 (97,2) p<0,001	60 (45,1)	134 (92,4) p<0,001	78 (39)	0,030
АГ 1-й степени	31 (12,6) p<0,001	36 (27,1)	14 (9,7) p<0,001	49 (24,5)	0,385
АГ 2-й степени	91 (36,8) p<0,001	18 (13,5)	45 (31,0) p<0,001	19 (9,5)	0,244
АГ 3-й степени	118 (47,8) p<0,001	6 (4,5)	75 (51,7) p<0,001	10 (5,0)	0,450
ФП	55 (22,3) p<0,001	10 (7,5)	53 (36,6) p<0,001	12 (5,9)	0,002
Постинфарктный кардиосклероз	34 (13,8) p=0,633	16 (12,0)	13 (9,0) p<0,001	2 (1,0)	0,158
ИБС	69 (27,9) p=0,049	25 (18,8)	44 (30,6) p<0,001	22 (10,8)	0,581
ТИА в анамнезе	63 (25,5)	–	26 (7,9)	–	0,084
ИИ в анамнезе	72 (29,1)	–	30 (20,7)	–	0,065
Атеросклеротический стеноз ВСА ≥50%	127 (51,4)	–	41 (28,3)	–	0,001
Курение	105 (43,8) p=0,868	57 (42,9)	19 (13,3) p=0,004	53 (26,1)	0,001
СД 2-го типа	68 (27,5) p<0,001	8 (6,0)	52 (35,9) p<0,001	7 (3,4)	0,084
Гиперхолестеринемия (>5,2 ммоль/л)	177 (72,2) p=0,176	103 (78,6)	111 (78,2) p=0,006	173 (89,2)	0,198
Дислипидемия	195 (80,6) p=0,883	108 (81,2)	118 (83,1) p=0,593	173 (85,2)	0,539
Чрезмерное потребление алкоголя	42 (17,4) p=0,552	20 (15,0)	3 (2,1) p=0,663	3 (1,5)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3 [25,8; 31,5] p=0,317	28,1 [24,5; 31,3]	28,9 [26,5; 34,3] p=0,014	27,3 [24,2; 32,2]	0,155
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	38 (41,3) p=0,254	45 (33,8)	24 (42,9) p=0,503	77 (37,9)	0,853
ИМТ 25–30 кг/м <sup>2</sup>	76 (82,6) p=0,070	96 (72,2)	50 (89,3) p=0,003	141 (69,5)	0,268
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,1; 6,4] p=0,081	5,4 [5,1; 5,9]	5,7 [5,2; 7,0] p<0,001	5,4 [5,0; 5,8]	0,186
ОХС, ммоль/л	5,9 [4,8; 7,0] p=0,792	5,9 [5,2; 6,7]	6,2 [5,1; 7,2] p=0,222	6,4 [5,6; 7,1]	0,035
ЛПНП, ммоль/л	2,55 [1,82; 3,29] p=0,330	2,44 [1,96; 3,1]	2,64 [2,04; 3,35] p=0,929	2,67 [2,08; 3,11]	0,573
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,17; 2,16] p<0,001	1,13 [0,80; 1,74]	1,44 [1,06; 2,14] p<0,001	1,05 [0,75; 1,50]	0,094
ЛПВП, ммоль/л	1,49 [1,22; 1,81] p<0,001	1,70 [1,36; 2,05]	1,70 [1,41; 2,10] p<0,001	2,06 [1,75; 2,39]	<0,001

**Примечание.** Количественные данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей]. Качественные данные представлены в виде частот и процентных долей – n (%).

тив 12,6%;  $p < 0,001$ ). У мужчин с ИИ в сравнении с группой пациентов с СКН были выше уровень ТГ (1,60 ммоль/л против 1,13 ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и ниже уровень ЛПВП (1,49 ммоль/л против 1,70 ммоль/л;  $p < 0,001$ ).

Женщины с ИИ были старше, чем женщины с СКН (65 лет против 52 лет;  $p < 0,001$ ). Среди ФР у женщин с ИИ чаще, чем у женщин с СКН, отмечались АГ (92,4% против 39,0%;  $p < 0,001$ ), в частности, 2-й степени (31,0% против 9,5%;  $p < 0,001$ ) и 3-й степени (51,7% против 5,0%;  $p < 0,001$ ), ИБС (30,6% против 10,8%;  $p < 0,001$ ), постинфарктный кардиосклероз (9,0% против 1,0%;  $p < 0,001$ ), постоянная и пароксизмальная формы ФП (36,6% против 5,9%;  $p < 0,001$ ), СД 2-го типа (35,9% против 3,4%;  $p < 0,001$ ). У женщин с СКН чаще встречались АГ 1-й степени (24,5% против 9,7%;  $p < 0,001$ ) и курение (26,1% против 13,3%;  $p = 0,004$ ). У женщин с ИИ в сравнении с группой СКН были выше ИМТ (28,9 против 27,3;  $p = 0,014$ ), уровень глюкозы крови (5,7 ммоль/л против 5,4 ммоль/л;  $p < 0,001$ ), уровень ТГ (1,44 ммоль/л против 1,05 ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и ниже уровень ЛПВП (1,7 ммоль/л против 2,06 ммоль/л;  $p < 0,001$ ).

Результаты выделения наиболее значимой комбинации ФР развития ИИ представлены в табл. 3. Построенные

математические модели риска развития ИИ у мужчин и женщин имели прогностическую информативность 84,6 и 86,3%, площади под ROC-кривой составили 0,952 (95% ДИ 0,929–0,976;  $p < 0,001$ ) и 0,961 (95% ДИ 0,938–0,985;  $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность моделей ИИ в группе мужчин при пороге отсека по предсказанной вероятности события 46% составили 89,9 и 78,2% (индекс Йодена – 0,681), в группе женщин при пороге отсека по предсказанной вероятности развития события 65,2% – соответственно 80,0 и 93,5% (индекс Йодена – 0,735). Данные ROC-анализа представлены на рис. 1 и 2.

ОШ при увеличении степени АГ было выше у мужчин по сравнению с женщинами: 4,688 (95% ДИ 3,303–6,654) против 4,067 (95% ДИ 2,89–5,723) соответственно. Однако при наличии ФП и ТИА в анамнезе вероятность развития ИИ оказалась значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами: ОШ 8,970 (95% ДИ 3,332–24,148) против ОШ 5,126 (95% ДИ 1,85–14,208) и ОШ 24,818 (95% ДИ 5,754–107,048) против ОШ 12,192 (95% ДИ 2,635–56,423) соответственно (см. табл. 3). Кроме общих ФР в прогностическую модель риска развития ИИ у мужчин входят атеросклеротический стеноз ВСА (ОШ 3,571; 95% ДИ 1,792–7,114), а в прогностическую регрессионную модель у женщин – СД 2-го типа (ОШ 5,074; 95% ДИ 1,768–14,561) и ИИ в анамнезе (ОШ 6,857; 95% ДИ 1,825–25,762).

**Обсуждение.** Инсульт – это тяжелое бремя как для самих пациентов, так и для их родственников и системы здравоохранения в целом [1, 2]. Развитие концепции нарушений мозгового кровообращения привело к выделению кластеров ФР ИИ у мужчин и женщин [24–26].

К корригируемым факторам, или маркерам, риска цереброваскулярных заболеваний относят АГ, ФП и другие формы патологии сердца, ТИА, атеросклеротический стеноз сонных артерий, СД, курение, дисли-

Таблица 3. Прогностическая модель риска развития ИИ у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет

Table 3. Predictive risk model for IS in men and women aged 45–74 years.

Лица 45–74 лет с ИИ	Переменная	Коэффициенты регрессии	ОШ (95% ДИ)	p
Мужчины	ФП	1,634	5,126 (1,85–14,208)	0,002
	Атеросклеротический стеноз ВСА	1,273	3,571 (1,792–7,114)	<0,001
	ТИА в анамнезе	2,501	12,192 (2,635–56,423)	0,001
	АГ, степень	1,545	4,688 (3,303–6,654)	<0,001
Женщины	ФП	2,194	8,970 (3,332–24,148)	<0,001
	СД 2-го типа	1,624	5,074 (1,768–14,561)	0,003
	ИИ в анамнезе	1,925	6,857 (1,825–25,762)	0,004
	ТИА в анамнезе	3,212	24,818 (5,754–107,048)	<0,001
	АГ, степень	1,403	4,067 (2,89–5,723)	<0,001

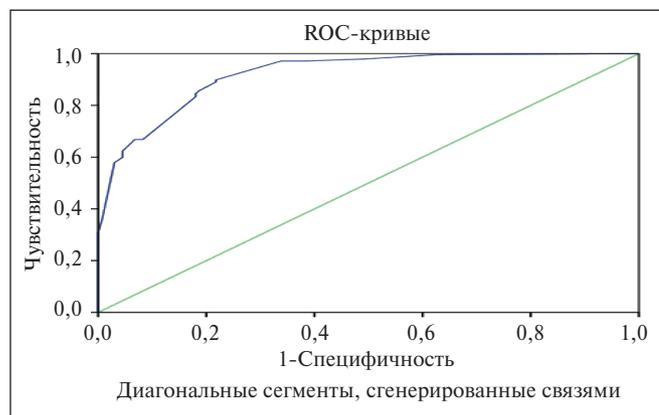


Рис. 1. ROC-кривая для прогнозируемой вероятности развития ИИ у мужчин в возрасте 45–74 лет

Fig. 1. ROC curve for predicted probability of IS in men aged 45–74 years

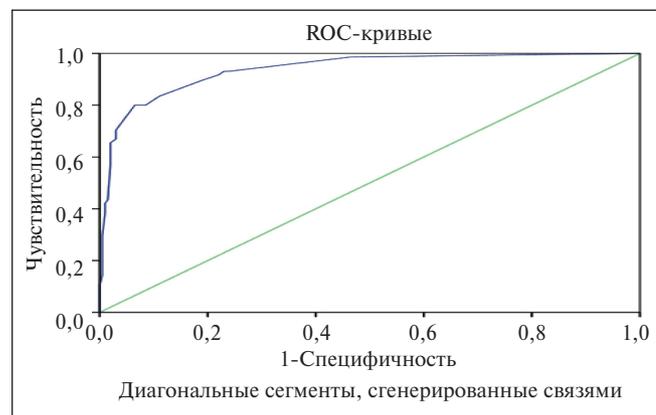


Рис. 2. ROC-кривая для прогнозируемой вероятности развития ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет

Fig. 2. ROC curve for predicted probability of IS in women aged 45–74 years

пидемию (в том числе высокий показатель отношения ОХС к ХС ЛПВП), малоподвижный образ жизни. Пожилой и старческий возраст, пол, наследственность и этническая принадлежность – это некорректируемые ФР [1, 2, 8, 9].

Такие ФР, как пожилой возраст (75 лет против 72 лет), высокий уровень артериального давления (60% против 56%) и наличие ФП (24% против 22%), встречаются чаще у женщин, в то время как у мужчин чаще отмечаются СД (16% против 20%) и курение (15% и 16%) [27]. При наличии ФП риск развития инсульта у женщин увеличивается в 2 раза по сравнению с мужчинами (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,46–2,71) [28].

В исследовании, которое включало 12 701 пациента с кардиогенным эмболическим инсультом, было показано, что женщины с ФП имели более тяжелые проявления инсульта по сравнению с мужчинами: средний балл по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) у женщин с ФП составил 14 баллов против 8 баллов у мужчин [29]. Дополнительный риск развития инсульта при наличии СД был также выше у женщин, чем у мужчин: ОШ 2,28 (95% ДИ 1,93–2,69) против ОШ 1,83 (95% ДИ 1,60–2,08) [30].

Систематический обзор и метаанализ, основанный на обследовании 1,2 млн человек, выявил одинаковое влияние систолической АГ [31] и повышенного уровня ХС на развитие инсульта у мужчин и женщин [32].

Проведенное нами исследование с построением прогностических математических моделей позволяет стратифицировать и идентифицировать группы мужчин и женщин с высоким риском развития ИИ. ФП, ТИА в анамнезе и высокая степень АГ связаны с повышенным риском развития ИИ у мужчин и женщин. При этом, по сравнению с мужчинами, у женщин с ФП и ТИА вероятность развития ИИ выше: ОШ 8,970 (95% ДИ 3,332–24,148) против ОШ 5,126 (95% ДИ 1,85–14,208) и ОШ 24,818 (95% ДИ 5,754–107,048) против ОШ 12,192 (95% ДИ 2,635–56,423) соответственно. Нами также обнаружен более высокий относительный риск развития ИИ у мужчин с АГ по сравнению с женщинами: 4,688 (95% ДИ 3,303–6,654) против 4,067 (95% ДИ 2,89–5,723). Мужчины, возможно, реже принимают гипо-

тензивные препараты и хуже контролируют артериальное давление. Дополнительно в прогностическую регрессионную модель ИИ у мужчин входят атеросклероз ВСА (ОШ 3,571; 95% ДИ 1,792–7,114), а в прогностическую регрессионную модель у женщин – СД 2-го типа (ОШ 5,074; 95% ДИ 1,768–14,561) и ИИ в анамнезе (ОШ 6,857; 95% ДИ 1,825–25,762).

Становится все более очевидным, что профилактические мероприятия, такие как коррекция сосудистых ФР, должны быть начаты у мужчин и женщин как можно раньше – в среднем и даже молодом возрасте.

В соответствии с современными рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и скрининг ФР инсульта у взрослых должны начинаться к 20-летнему возрасту; при этом необходима оценка совокупности таких параметров, как артериальное давление, ИМТ, окружность талии, частота и характеристика пульса (для выявления ФП), которая должна проводиться не реже чем 1 раз в 2 года. Профиль липидов и уровень глюкозы крови натощак должны исследоваться с частотой, зависящей от степени риска развития гиперлипидемии или СД в каждом конкретном случае (не реже чем каждые 5 лет при отсутствии ФР и каждые 2 года при выявлении ФР). У всех взрослых в возрасте старше 40 лет или у людей, у которых выявлено два и более ФР, может быть рассчитан абсолютный риск развития ИБС и инсульта [33, 34].

Изменение парадигмы в профилактическом фокусе необходимо для укрепления здоровья мозга. Выявление, отслеживание, модификация ФР развития ИИ у мужчин и женщин, разумное и широкое применение персонализированной медицины могут способствовать сокращению глобального бремени сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

**Заключение.** В результате проведенного исследования установлено, что гендерным прогностическим фактором ИИ у мужчин является атеросклеротический стеноз ВСА, а у женщин – СД 2-го типа и ИИ в анамнезе.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: Медицинское информационное агентство; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskiy insult* [Ischemic stroke]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 288 p. (In Russ.)].
2. Пирадов МА, Танашян ММ, Максимова МЮ, редакторы. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. [Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, editors. *Insult: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya* [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment]. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360 p. (In Russ.)].
3. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.542894
4. Arnao V, Acciarresi M, Cittadini E, Caso V. Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. *Int J Stroke*. 2016;11(3):287-301. doi: 10.1177/1747493016632245
5. Gulati M. Improving the Cardiovascular Health of Women in the Nation: Moving Beyond the Bikini Boundaries. *Circulation*. 2017;135(6):495-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025303
6. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, et al. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation*. 2020;141(7):540-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594
7. Carcel C, Harris K, Peters SAE, et al. Representation of Women in Stroke Clinical Trials: A Review of 281 Trials Involving More Than 500,000 Participants. *Neurology*. 2021;97(18):e1768-e1774. doi: 10.1212/WNL.00000000000012767
8. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
9. Alawneh KZ, Al Qawasmeh M, Raffee LA, et al. A snapshot of Ischemic stroke risk factors, sub-types, and its epidemiology: Cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;59:101-5. doi: 10.1016/j.amsu.2020.09.016
10. Yuan BB, Luo GG, Gao JX, et al. Variance of Serum Lipid Levels in Stroke Subtypes. *Clin Lab*. 2015;61(10):1509-14. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150118

11. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2016;68(6):1322-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06602
12. Demel SL, Kittner S, Ley SH, et al. Stroke Risk Factors Unique to Women. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):518-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018415
13. Li B, Wang T, Lou Y, et al. Sex Differences in Outcomes and Associated Risk Factors after Acute Ischemic Stroke in Elderly Patients: A Prospective Follow-up Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Oct;24(10):2277-84. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.007. Epub 2015 Jul 11.
14. Howard VJ, Madsen TE, Kleindorfer D. Sex and race differences in incident ischemic stroke and risk factors. *JAMA Neurol*. 2019;76:179-86. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3862
15. Kuk JL, Ardern CI. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2457-61. doi: 10.2337/dc10-0942
16. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-29. doi: 10.3109/13697137.2012.707385
17. Shi Y, Guo L, Chen Y, et al. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies. *Folia Neuropathol*. 2021;59(4):378-85. doi: 10.5114/fn.2021.112007
18. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(2):83-90. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01514.x
19. Arboix A, Marti-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(2):179-96. doi: 10.1586/14737175.9.2.179
20. Strozynska E, Fiszer U, Ryglewicz D, Zaborski J. The Impact of Risk Burden Differences between Men and Women on the Clinical Course of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Apr;25(4):843-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.015. Epub 2016 Jan 18.
21. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; STRIVE v1. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
22. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, et al; NINDS SiGN Study. Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study. *Neurology*. 2014 Oct 28;83(18):1653-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000000942
23. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034
24. Максимова МЮ, Айрапетова АС. Влияет ли пол на клинические характеристики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 45–74 лет? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(1):32-42. doi: 10.25692/ACEN.2021.1.4 [Maksimova MYu, Airapetova AS. Does gender influence the clinical characteristics of ischaemic stroke in patients aged 45–74 years? *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(1):21-42. doi: 10.25692/ACEN.2021.1.4 (In Russ.)].
25. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYX, et al. The impact of sex and gender on stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512-28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915
26. Bushnell CD, Chaturvedi S, Gage KR, et al. Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2179-91. doi: 10.1177/0271678X18793324
27. Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*. 2015;46(2):389-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006538
28. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013. doi: 10.1136/bmj.h7013
29. Nezu T, Hosomi N, Kondo K, et al; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Greater severity of neurological defects in women admitted with atrial fibrillation-related stroke. *Circ J*. 2016;80(1):250-5. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0873
30. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-80. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
31. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals. *Stroke*. 2013;44(9):2394-401. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001624
32. Peters SA, Singhathe Y, Mackay D, et al. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:123-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016
33. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke*. 2000;31(11):2751-66. doi: 10.1161/01.str.31.11.2751
34. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
29.03.2023/07.07.2023/08.07.2023

#### 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.

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>  
Сазонова В.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8813-530X>

# Психосоматические корреляции у психически больных и психически здоровых женщин с бесплодием

Николаевская А.О.<sup>1</sup>, Тювина Н.А.<sup>2</sup>, Морозова В.Д.<sup>2</sup>, Кеслер Е.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;  
<sup>2</sup>кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
<sup>1</sup>Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; <sup>2</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Вопросы влияния психического состояния женщин на их репродуктивную функцию недостаточно изучены и нуждаются в дополнительных исследованиях.

**Цель** исследования — сравнительная оценка отдельных показателей менструально-генеративной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием.

**Материал и методы.** Обследовано 348 женщин в возрасте от 21 года до 40 лет с первичным и вторичным бесплодием, 120 из которых до проведения настоящего исследования лечились по поводу психического расстройства в психиатрическом стационаре. Состояние пациенток оценивали клиническим методом с использованием специально разработанной карты-опросника.

**Результаты.** Репродуктивная функция пациенток в анализируемых группах значительно различается по ряду показателей. Для психически больных женщин с первичным бесплодием характерны: более поздний возраст начала менструаций, скудные или обильные менструальные выделения ( $p < 0,05$ ), их нерегулярность или отсутствие на период обострения заболевания, неадекватная эмоциональная реакция на менархе ( $p < 0,05$ ), нерегулярность половой жизни и неудовлетворенность ею ( $p < 0,01$ ). Спонтанные выкидыши и мертворождения чаще отмечались у психически больных женщин, особенно с эндогенными заболеваниями (шизофрения, аффективные расстройства), а аборт и гинекологические операции — у психически здоровых ( $p < 0,001$ ). Предикторами бесплодия со стороны психического здоровья являются: раннее начало и хроническое течение психического расстройства, тяжесть и длительность обострения болезни, короткие и неполные ремиссии, формирование изменений личности или дефекта (шизофренического) в результате психического заболевания.

**Заключение.** Менструальная и репродуктивная функции женщин зависят от их психического состояния. У женщин с психическими расстройствами нарушение менструальной функции наряду с психопатологическими симптомами заболеваний (снижение сексуального влечения, общения, анестезия чувств), снижением социальной и семейной адаптации ведет к нарушению детородной функции.

**Ключевые слова:** первичное бесплодие; вторичное бесплодие; идиопатическое бесплодие; психические расстройства; менструальная функция; репродуктивная функция.

**Контакты:** Ангелина Олеговна Николаевская; [nikolaevskayaao@kursksmu.net](mailto:nikolaevskayaao@kursksmu.net)

**Для ссылки:** Николаевская АО, Тювина НА, Морозова ВД, Кеслер ЕП. Психосоматические корреляции у психически больных и психически здоровых женщин с бесплодием. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):45–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-45-52

## Psychosomatic correlations in mentally ill and mentally healthy women with infertility

Nikolaevskaya A.O.<sup>1</sup>, Tyuvina N.A.<sup>2</sup>, Morozova V.D.<sup>2</sup>, Kesler E.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
<sup>1</sup>3, K. Marksa St., Kursk 305041, Russia; <sup>2</sup>11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia

The issue of the influence of women's mental state on their reproductive function has not been adequately addressed and requires further research.

**Objective:** a comparative evaluation of individual indicators of menstrual and reproductive function in mentally healthy and mentally ill women with infertility.

**Material and methods.** We studied 348 women aged 21 to 40 years with primary and secondary infertility, 120 of whom had been treated for a mental disorder in a psychiatric hospital prior to the present study. The patients' condition was assessed by a clinical method using a specially designed questionnaire card.

**Results.** Reproductive function of patients in the studied groups differed significantly in several indicators. Mentally ill women with primary infertility are characterized by the following features: later onset of menstruation, scanty or heavy menstrual flow ( $p < 0.05$ ), irregularity or absence of menstruation during the period of exacerbation of the disease, insufficient emotional response to menarche ( $p < 0.05$ ), irregularity of sexual life and dissatisfaction with it ( $p < 0.01$ ). Spontaneous miscarriages and stillbirth occurred more frequently in mentally ill women, especially in women with endogenous disorders (schizophrenia, affective disorders), while abortions and gynecological surgeries were more frequent

in mentally healthy women ( $p < 0.001$ ). Predictors of infertility on the part of mental health are the early onset and chronic course of a mental disorder, the severity and duration of an exacerbation of the illness, brief and incomplete remissions, the development of personality changes or a defect (schizophrenic) as a result of a mental illness.

**Conclusion.** Menstrual and reproductive functions of women depend on their mental state. In women with mental disorders, menstrual dysfunction together with psychopathological symptoms of illness (decrease in libido, communication, emotional numbness), decrease in social and family adaptation leads to impairment of reproductive function.

**Keywords:** primary infertility; secondary infertility; idiopathic infertility; mental disorders; menstrual function; reproductive function.

**Contact:** Angelina Olegovna Nikolaevskaya; [nikolaevskayaao@kursksmu.net](mailto:nikolaevskayaao@kursksmu.net)

**For reference:** Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Morozova VD, Kesler EP. Psychosomatic correlations in mentally ill and mentally healthy women with infertility. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):45–52.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-4-45-52

Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и психического состояния у женщин являются недостаточно изученной областью психиатрической науки и практики [1, 2]. Данные вопросы неоднозначны и требуют детального рассмотрения психологических и биологических факторов, уникальных для женщин, в генезе нарушений как репродуктивного, так и психического здоровья [3, 4].

Существующие рекомендации профессиональных обществ репродуктологов сосредотачивают внимание на физиологических причинах в диагностике бесплодия. Речь идет об овуляторных нарушениях (25%), эндометриозе (15%), спаечном процессе малого таза (12%), непроходимости маточных труб (11%), других аномалиях труб/матки (11%), гиперпролактинемии (7%) [4, 5]. Наряду с этим психогенные факторы, психические расстройства могут влиять на сексуальное функционирование, менструальную и репродуктивную функции, что, в свою очередь, может приводить к бесплодию [6, 7]. Другая сторона обсуждаемой проблемы связана с сочетанным течением акушерско-гинекологической и психической патологии, когда последняя делает сомнительным медицинский прогноз для таких женщин в отношении потенциального материнства [8, 9].

В ситуации привычного невынашивания беременности в 45% случаев диагностируются депрессивные, в 37% – тревожные симптомы [10]. Женщины, страдающие депрессией, реже прибегают к терапии бесплодия, чаще страдают от избыточной массы тела либо ожирения; также им свойственны более высокий уровень беспокойства, большая степень подверженности воздействию стрессоров по сравнению с фертильными [11].

Женщины, проходящие терапию методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в 39,4% случаев испытывают тревожные, а 28,5% – депрессивные симптомы [12]. Выраженность такой симптоматики положительно коррелирует с продолжительностью бесплодия [13].

Коррекция подобных состояний с использованием антидепрессантов и психотерапии может играть существенную роль в лечении бесплодия [8]. Сочетание этих составляющих стоит учитывать в рамках их влияния на менструальную функцию, гормональный баланс, овуляцию, невынашивание беременности.

Бесплодие само по себе может являться причиной достаточно большого количества случаев стресса, беспокойства, депрессии, тревожных состояний [14]. Успешное лечение бесплодия может оказать положительное влияние на

психическое здоровье, и наоборот, лечение психических расстройств может способствовать нормализации репродуктивной функции женщин [1, 8].

**Цель** исследования – сравнительная оценка отдельных показателей менструально-генеративной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием.

**Материал и методы.** Исследование одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Обследовано 348 женщин с бесплодием в возрасте от 21 года до 40 лет в условиях отделений оперативной (1-го гинекологического) и консервативной (2-го гинекологического) гинекологии Курского городского клинического родильного дома, Областного перинатального центра г. Курска. Обследование проводилось клиническим методом с помощью специально разработанной карты-опросника с последующей статистической обработкой полученных результатов.

У 120 обследованных женщин в анамнезе были установлены психические расстройства, в связи с которыми ранее, до момента включения в настоящее исследование, пациентки проходили стационарное лечение в условиях Курской клинической психиатрической больницы имени святого великомученика и целителя Пантелеимона (дневной стационар № 1, острое женское отделение).

Обследованные были разделены на четыре группы: 1-я группа – психически здоровые женщины с первичным бесплодием ( $n=148$ ); 2-я группа – женщины с психическими расстройствами и первичным бесплодием ( $n=84$ ); 3-я группа – психически здоровые женщины со вторичным бесплодием ( $n=80$ ); 4-я группа – женщины с психическими расстройствами и вторичным бесплодием ( $n=36$ ).

Во всех группах было диагностировано бесплодие с установленным этиологическим фактором, а также идиопатическое бесплодие (табл. 1).

**Критерии включения** в настоящее исследование: диагноз женское бесплодие [код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) N97], который устанавливался врачом акушером-гинекологом согласно действующим критериям [15]; коморбидные женскому бесплодию психические расстройства. Средний возраст манифестации психического расстройства составил  $21,85 \pm 5,76$  года во 2-й группе и  $22,25 \pm 7,14$  года в 4-й группе. **Критерии исключения:** тяжелые соматические и неврологические заболевания.

Все обследованные пациентки приняли участие в исследовании на добровольной некоммерческой основе, дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании и имели возможность отказаться от продолжения участия в нем в любой момент.

*Статистическая обработка* полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Качественные признаки были описаны с использованием абсолютных и относительных (выраженных

в процентном соотношении) показателей. Проверка гипотезы о виде распределения проводилась с помощью критерия согласия Пирсона. Ввиду того что большинство количественных показателей не были подчинены нормальному закону распределения, они описаны с помощью медианы и квартилей (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение совокупностей по количественным признакам (непараметрический анализ) включал метод Манна–Уитни. При сравнении независимых групп по качественным показателям – метод  $\chi^2$ , при необходимости – двусторонний точный критерий Фишера. Уровень значимости был принят как достаточный при  $p < 0,05$ .

Для клинического определения первичного, вторичного, идиопатического бесплодия использовалась терминология, принятая Всемирной организацией здравоохранения [16].

**Результаты.** Распределение видов женского бесплодия в анализируемых группах согласно МКБ-10 представлено в табл. 2.

Идиопатическое (неуточненное) бесплодие, как первичное, так и вторичное ( $n=114$ ; 32,75%), значимо чаще отмечалось в группах женщин с психическими расстройствами (см. табл. 2).

Наиболее часто у обследованных пациенток отмечались расстройства шизофренического спектра и аффективные расстройства (табл. 3).

Сравнительный анализ уровня образования женщин в анализируемых группах позволил установить, что психически здоровые женщины как с первичным, так и со вторичным бесплодием имеют более высокий уровень образования – преимущественно высшее. Для женщин с первичным бесплодием и психическими расстройствами характерно среднее образование, со вторичным бесплодием и психическими расстройствами – среднее специальное (табл. 4).

Абсолютное большинство психически здоровых женщин, в отличие от психически больных, состояли в браке, тогда как разведенных женщин значимо больше в группах с бесплодием и психическими расстройствами (см. табл. 4). Само по себе бесплодие влияет на психическое состояние женщин и межличностные отношения супругов, что находит свое отражение в функционировании семьи и в конечном итоге может приводить к расторжению брака. Постановка диагноза «бесплодие» приводит к обострению имеющегося психического расстройства у 84% женщин.

Таблица 1. *Распределение обследованных женщин по виду бесплодия*

Table 1. *Distribution of the examined women according to the type of infertility*

Виды бесплодия	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	1-я группа – женщины с первичным бесплодием (n=148)	2-я группа – женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (n=84)	3-я группа – женщины со вторичным бесплодием (n=80)	4-я группа – женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (n=36)
Бесплодие установленной этиологии	123	36	67	8
<b>Всего</b>	159		75	
Бесплодие неустановленной этиологии (идиопатическое)	25	48	13	28
<b>Всего</b>	73		41	

Таблица 2. *Распределение диагнозов женского бесплодия согласно МКБ-10*

Table 2. *Distribution of diagnoses of female infertility according to ICD-10*

Код МКБ-10	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	1-я группа – женщины с первичным бесплодием (n=148)	2-я группа – женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (n=84)	3-я группа – женщины со вторичным бесплодием (n=80)	4-я группа – женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (n=36)
N97.1 Женское бесплодие трубного происхождения, n (%)	67 (45,27)	19 (22,61)*	31 (38,75)	4 (11,12)*
N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения, n (%)	39 (26,35)	11(13,09)*	22 (27,5)	3 (8,33)*
N97.3 Женское бесплодие цервикального происхождения, n (%)	17 (11,49)	6 (7,16)	14 (17,5)	1 (2,77)*
<b>Всего</b>	123	36	67	8
N97.9 Женское бесплодие неуточненное, n (%)	25 (16,89)	48 (57,14)*	13 (16,25)	28 (77,78)*
<b>Всего</b>	25	48	13	28

*Примечание.* \* – различия статистически значимы;  $p < 0,01$ .

Имеющих постоянную работу значимо больше в группах психически здоровых женщин с бесплодием (1-я и 3-я группы). Во 2-й и 4-й группах преобладали неработающие (см. табл. 4). Таким образом, психически больные женщины с бесплодием менее адаптированы в семейном и социальном плане, что отражается на их репродуктивном статусе.

Менструальная функция пациенток в анализируемых группах значимо различается по ряду показателей (табл. 5).

Менструации у психически больных женщин с первичным бесплодием появлялись позднее. В группе психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием продолжительность менструации и продолжительность менструального цикла значимо не различались. Сроки установления регулярных месячных (установились сразу / не сразу) различались в группах психически больных женщин с бесплодием. Несмотря на регулярность месячных у психически здоровых женщин, они отличались болезненностью. У психически здоровых женщин с бесплодием количество менструальных выделений значимо чаще было обычным либо скудным. Психически больные женщины со вторичным бесплодием отличались скудными менструальными выделениями. Психически здоровые и психически больные женщины с бесплодием отличаются восприятием менархе, свидетельствующем о готовности организма к деторождению. В группах психически больных женщин с бесплодием значимо чаще встречается неадекватная эмоциональная реакция на менархе в виде испуга, страха либо радости.

В настоящем исследовании не было установлено изменения менструального цикла у женщин после замужества. Психически больные женщины с первичным бесплодием позднее начинали половую жизнь. Показатели регулярности и удовлетворенности половой жизнью значимо различались в группах психически здоровых женщин с бесплодием.

Таким образом, в группе психически больных женщин с первичным бесплодием установлены более поздний возраст начала менструаций, их нерегулярность, скудные или обильные менструальные выделения, неадекватная эмоциональная реакция на менархе в виде испуга, страха, радости, нерегулярная половая жизнь, неудовлетворенность половой жизнью.

Наступление беременности значимо чаще отмечалось у психически здоровых женщин с первичным бесплодием, выкидыши — у психически больных женщин со вторичным бесплодием (табл. 6).

Аборты чаще делали психически здоровые женщины с бесплодием. Данный факт свидетельствует о лучшей способности психически здоровых женщин распоряжаться своими репродуктивными правами.

По показателю «восстановление менструаций после родов» отмечена тенденция к более позднему восстановлению в группе женщин со вторичным бесплодием и психическими расстройствами.

Гинекологические заболевания значимо чаще отмечались у женщин со вторичным бесплодием и психическими

Таблица 3. Психические расстройства у женщин с бесплодием

Table 3. Mental disorders in women with infertility

Психические расстройства	Число женщин, n (%)
Шизофрения. Параноидная форма	41 (34,17)
Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип	12 (10,0)
Эпилепсия	3 (2,5)
Биполярное аффективное расстройство I типа	8 (6,67)
Биполярное аффективное расстройство II типа	16 (13,33)
Рекуррентное депрессивное расстройство	20 (16,67)
Реактивная депрессия	9 (7,5)
Неврастения	3 (2,5)
Генерализованное тревожное расстройство	4 (3,33)
Обсессивно-компульсивное расстройство	4 (3,33)
Всего	120 (100)

Таблица 4. Социально-демографические характеристики женщин анализируемых групп, n (%)

Table 4. Socio-demographic characteristics of women in the studied groups, n (%)

Показатель	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	1-я группа — женщины с первичным бесплодием (n=148)	2-я группа — женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (n=84)	3-я группа — женщины со вторичным бесплодием (n=80)	4-я группа — женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (n=36)
Образование:				
среднее	1 (0,7)	8 (9,5)*	—	—
среднее специальное	37 (25)	24 (28,6)	21 (26,2)	28 (77,8)*
неоконченное высшее	3 (2)	8 (9,5)*	—	—
высшее	107 (72,3)	44 (52,4)*	59 (73,8)	8 (22,2)*
Семейное положение:				
замужем	122 (82,4)	28 (33,3)*	64 (80)	16 (44,4)*
разведена	24 (16,2)	56 (66,7)*	16 (20)	20 (55,6)*
вдова	2 (1,35)	—	—	—
Работа:				
работает	135 (91,2)	23 (27,4)*	72 (90)	20 (55,6)*
не работает	13 (8,8)	45 (53,6)*	8 (10)	12 (33,3)*
уволена из-за болезни	—	16 (19)	—	4 (11,1)

Примечание. φ- Критерий углового преобразования Фишера, различия статистически значимы: \*p<0,01.

расстройствами. Гинекологические операции (диагностическая лапароскопия, удаление маточных труб) чаще делали психически здоровые женщины с бесплодием, что может объясняться лучшей сохранностью психических процессов, адекватным восприятием родительской функции.

Таблица 5. Характеристика менструальной функции у женщин анализируемых групп

Table 5. Characteristics of menstrual function in women of the studied groups

Показатель	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	1-я группа – женщины с первичным бесплодием (n=148)	2-я группа – женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (n=84)	3-я группа – женщины со вторичным бесплодием (n=80)	4-я группа – женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (n=36)
Возраст начала менструаций, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [11,5; 12,0]	14,0 [13,0; 14,0] <sup>#</sup>	11,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]
Продолжительность менструации, дни, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]
Продолжительность менструального цикла, дни, Me [25-й; 75-й перцентили]	29,0 [28,0; 30,0]	30,0 [28,0; 34,0]	29,0 [28,0; 30,0]	30,0 [28,0; 35,0]
Сроки установления менструаций:				
установились сразу, n (%)	54 (36,5)	17 (20,2) <sup>*</sup>	48 (60)	14 (38,9) <sup>#</sup>
установились не сразу, n (%)	94 (63,5)	67(79,8) <sup>*</sup>	32 (40)	22 (61,1) <sup>#</sup>
Болезненность менструаций, n (%)	79 (53,4)	11 (13,1) <sup>*</sup>	63 (78,8)	3 (8,3) <sup>*</sup>
Регулярность менструаций, n (%)	76 (51,4)	5 (6) <sup>*</sup>	64 (80)	4 (11,1) <sup>*</sup>
Количество менструальных выделений, n (%):				
скудные	89 (60,1)	37 (44) <sup>*</sup>	27 (33,8)	19 (52,8) <sup>#</sup>
обильные	32 (21,6)	28 (33,3) <sup>#</sup>	21 (26,3)	6 (16,7)
умеренные	27 (18,2)	19 (22,6)	32 (40)	11 (30,6)
Психическое восприятие менархе, n (%):				
адекватное	122 (82,4)	28 (33,3) <sup>*</sup>	59 (73,8)	16 (44,4) <sup>*</sup>
испуг, страх	19 (12,8)	24 (28,6) <sup>*</sup>	13 (16,3)	12 (33,3) <sup>*</sup>
радость	7 (4,7)	32 (38,1) <sup>*</sup>	8 (10)	8 (22,2) <sup>#</sup>
Изменение менструального цикла, n (%):				
после замужества	8 (5,4)	5 (6)	1 (1,25)	–
после родов	–	–	2 (2,5)	1 (2,8)
Возраст начала половой жизни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [18,0; 18,0]	19 [18,0; 19,0] <sup>**</sup>	18 [18,0; 18,0]	18 [18,0; 18,0]
Регулярность половой жизни, n (%)	102 (68,9)	19 (22,6) <sup>*</sup>	48 (60)	7 (19,4) <sup>*</sup>
Удовлетворенность половой жизнью, n (%)	93 (62,8)	8 (9,5) <sup>*</sup>	27 (33,8)	5 (13,9) <sup>*</sup>

Примечание.  $\varphi$ -Критерий углового преобразования Фишера; различия статистически значимы: \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,00001$ ; различия на уровне статистической тенденции: <sup>#</sup> $p < 0,05$ .

ПМС встречался у женщин во всех группах. Он возник в среднем за 5 дней до начала менструации у психически здоровых женщин с бесплодием и за 4 дня у психически больных женщин со вторичным бесплодием. Продолжительность ПМС в группах психически здоровых женщин была больше, однако различия не достигали степени значимости.

Проявления ПМС были представлены вегетососудистыми, обменно-эндокринными и психическими симптомами. В группах женщин с бесплодием и психическими расстройствами превалировали психические его проявления.

Значимые статистические различия были установлены в отношении вегетососудистых и обменно-эндокринных проявлений ПМС в группе женщин с первичным бесплодием и психическими расстройствами. Психически здоровые женщины с первичным бесплодием значимо чаще прибегали к лечению проявлений ПМС с использованием анальгетиков, спазмолитиков. Ухудшение состояния в период овуляции значимо чаще наблюдалось в группе психически больных женщин с первичным бесплодием.

Тяжесть имеющегося психического расстройства оказывала влияние на регулярность менструального цикла у женщин с первичным бесплодием: 13 из 84 женщин 2-й группы отличались легким течением психических расстройств, у 10 наблюдалась стойкая ремиссия. Остальные обследованные женщины (n=71) сообщали об изменении своего менструального цикла в моменты ухудшения психического состояния, вплоть до полного прекращения месячных. Подобная тенденция прослеживалась в 4-й группе, где регулярный менструальный цикл наблюдался лишь у 4 (11,1%) женщин из 36.

**Обсуждение.** Результаты исследования позволили установить взаимосвязь и взаимовлияние между показателями менструальной и репродуктивной функции и психическим состоянием женщин с различными видами бесплодия.

Основываясь на полученных данных, можно с большой степенью достоверности утверждать, что наличие психической патологии у женщин является наиболее частой причиной диагностики бесплодия с неустановленным этиологическим фактором –

идиопатического бесплодия. Это подтверждает существующее мнение о влиянии измененного психического состояния на клиническое течение бесплодия [17].

При сочетанном течении психической и акушерско-гинекологической патологии у женщин отмечается нарушение социальной, семейной и трудовой адаптации, что усугубляет состояние их психического здоровья и делает сомнительным медицинский прогноз в отношении потенциального материнства [8, 9]. Более низкий образовательный уровень, затруднения в коллективной деятельности, снижение трудоспособности в динамике психического расстройства, дисгармоничные взаимоотношения с партнером, приверженность психофармакотерапии могут опосредованно усугублять имеющиеся психические проблемы, запуская механизм «зубчатого колеса». Речь идет о ситуации, когда один из ведущих дестабилизирующих факторов (качество жизни, факт наличия бесплодия, стрессовые воздействия) выходит на первый план и потенцирует действие остальных [18, 19].

Бесплодие у женщин часто обусловлено бесплодием партнера. Тем не менее 73% мужчин в парах с женщинами, страдающими бесплодием, отличаются анозогнозией мужского бесплодия и неохотно склоняются к медицинскому обследованию их репродуктивной системы, так как считают, что бесплодие в паре обусловлено только женским фактором [20, 21]. По нашим данным, 43% супругов рутинный анализ («спермограмму») субъективно воспринимают как «постыдный», «неприятный».

По результатам исследования, менструально-генеративная функция пациенток в анализируемых группах значимо различается по ряду показателей. В группе психически больных женщин с первичным бесплодием установлены более поздний возраст начала менструаций, их нерегулярность или отсутствие в период обострения заболевания, скудные или обильные менструальные выделения, неадекватная эмоциональная реакция на менархе в виде испуга, страха, радости, нерегулярность половой жизни и неудовлетворенность ею. Как следствие нарушения менструальной функции снижается и репродуктивная способность таких женщин.

Полученные данные позволили подтвердить существующее мнение о выраженном влиянии на репродуктивную

Таблица 6.

*Характеристика репродуктивной функции и предменструального синдрома у женщин анализируемых групп*

Table 6.

*Characteristics of reproductive function and premenstrual syndrome in women of the studied groups*

Показатель	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	1-я группа – женщины с первичным бесплодием (n=148)	2-я группа – женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (n=84)	3-я группа – женщины со вторичным бесплодием (n=80)	4-я группа – женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (n=36)
Всего беременностей (наличие), n	71	17*	148	45
Из них закончились, n (%):				
родами	11 (15,49)	7 (41,17)	113 (76,35)	21 (46,67)*
мертворождением	11 (15,49)	7 (41,17)	3 (2,65)	3 (14,28)
выкидышем	14 (19,71)	7 (41,17)	9 (6,09)	13 (28,88) *
абортом	46 (64,78)*	3 (17,64)	26 (17,56)	11 (24,45)
Количество беременностей, приходящихся на одну женщину	0,47	0,2	1,85	1,25
Токсикоз 1-й половины беременности, n (%)	28 (39,43)	13 (76,47)	19 (12,83)	14 (31,11)
Преэклампсия 2-й половины беременности, n (%)	37 (52,11)	12 (70,58)	10 (6,75)	4 (8,88)
Восстановление менструаций после родов, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [3,0; 6,0]	6,0 [3,0; 8,0]*
Гинекологические заболевания, n (%)	110 (74,3)	71 (84,5)	74 (92,5)*	16 (44,4)
Гинекологические операции, n (%)	84 (56,8)*	19 (22,6)	52 (65)	8 (22,2)*
ПМС (наличие), n (%)	94 (63,5)	52 (61,9)	49 (61,3)	16 (44,4)**
Возникновение ПМС (за сколько дней до менструации), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 10,0]	4,0 [3,0; 5,0]*	7,0 [7,0; 7,0]	4,0 [3,0; 4,0]*
Исчезновение ПМС (на какой день цикла), Me [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]
Продолжительность ПМС, дни, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 7,0]	4,0 [4,0; 4,0]	7,0 [7,0; 10]	4,0 [3,0; 4,0]
Проявления ПМС, n (%):				
психические	68 (45,9%)	79 (94,04)*	23 (28,8)	31(86,11)*
вегетососудистые	27 (18,2%)	39 (46,4)***	21 (26,3)	11 (30,6)
обменно-эндокринные	34 (23)	31 (36,9)**	18 (22,5)	9 (25)
Лечение ПМС, n (%)	80 (54,1)	27 (32,1)***	23 (28,8)	7 (19,4)
Ухудшение состояния в период овуляции, n (%)	28 (18,91)	34 (40,47)*	12 (15)	7 (19,44)

**Примечание.**  $\chi^2$ , различия статистически значимы: \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,01$ ; различия на уровне статистической тенденции: \* $0,01 < p < 0,05$ . ПМС – предменструальный синдром.

функцию женщин эндогенных психических расстройств (шизофрения, биполярное расстройство), когда у них наблюдаются более низкая фертильность по сравнению с популяцией, большая частота спонтанных выкидышей и мертворождений [22]. Беременность значимо чаще наступала в группе психически здоровых женщин с первичным бесплодием. По показателю выкидышей были установлены значимые различия в группах женщин со вторичным бесплодием и психическими расстройствами.

Тяжесть имеющегося психического расстройства негативно влияла на регулярность менструального цикла у женщин с первичным бесплодием. Это свидетельствует о том, что нормально протекающая менструация выступает показателем не только соматического, но и психического состояния женщины [1]. Предикторами бесплодия со стороны психического здоровья являются: раннее начало и хроническое течение психического расстройства, тяжесть и длительность обострений, короткие и неполные ремиссии, формирование изменений личности или дефекта в результате психического заболевания [1], что подтверждается и в настоящем исследовании.

Состояние психического здоровья женщины обуславливает ее способность распоряжаться своими репродуктивными правами. В исследовании установлено, что аборт чаще совершали психически здоровые женщины. Несмотря на достаточно широкую распространенность гинекологической патологии у женщин во всех группах, гинекологиче-

ские операции (диагностическая лапароскопия, удаление маточных труб) чаще совершали психически здоровые женщины с бесплодием, что может объясняться лучшей сохранностью психических процессов, адекватным восприятием родительской функции, а также желанием реализовать ведущую для большинства женщин биологическую и социальную потребность в материнстве [23].

Несмотря на наличие ПМС у женщин во всех группах, значимые статистические различия были установлены в отношении психических его проявлений в группах женщин с бесплодием и психическими расстройствами, вегетососудистых и обменно-эндокринных – у женщин с первичным бесплодием и психическими расстройствами. Психически здоровые женщины с первичным бесплодием значимо чаще прибегают к лечению проявлений ПМС с использованием анальгетиков, спазмолитиков.

Ухудшение состояния в период овуляции чаще наблюдалось у психически больных женщин с первичным бесплодием.

**Заключение.** Результаты исследования подтвердили, что менструальная и репродуктивная функции женщин тесным образом связаны с их психическим состоянием. Данный факт необходимо учитывать при выяснении причин бесплодия, особенно идиопатического варианта, а также при выборе терапевтической тактики, поскольку нормализация психического состояния женщины может способствовать восстановлению ее репродуктивной функции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 (In Russ.)].
2. Тювина НА, Морозова ВД, Николаевская АО, Ильченко КН. Особенности эмоционального реагирования у женщин с первичным бесплодием. В сб.: Актуальные проблемы психолого-педагогического и медико-социального сопровождения высшего образования: интеграция науки и практики. Материалы IX научно-практической конференции. Сост. Н.Л. Перевезенцева. Хабаровск; 2022. С. 64-73. [Tyuvina NA, Morozova VD, Nikolaevskaya AO, Ilchenko KN. Features of emotional response in women with primary infertility. In: *Aktual'nyye problemy psikhologo-pedagogicheskogo i mediko-sotsial'nogo soprovozhdeniya vysshego obrazovaniya: integratsiya nauki i praktiki. Materialy IX nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Actual problems of psychological-pedagogical and medical-social support of higher education: integration of science and practice. Materials of the IX scientific-practical conference]. Comp. N.L. Perevezentsev. Khabarovsk; 2022. P. 64-73 (In Russ.)].
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29.
4. Тювина НА, Балабанова ВВ, Николаевская АО. Психосоматические механизмы идиопатического бесплодия: клинические наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):77-82. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-77-82 [Tyuvina NA, Balabanova VV, Nikolaevskaya AO. Psychosomatic mechanisms of idiopathic infertility: clinical observations. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):77-82. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-77-82 (In Russ.)].
5. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>
6. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility – The other side of the equation. *Aust Fam Physician*. 2017 Sep;46(9):641-6.
7. Lolak S, Rashid N, Wise TN. Interface of Women's Mental and Reproductive Health. *Curr Psychiatry Rep*. 2005 Jun;7(3):220-7. doi: 10.1007/s11920-005-0057-9
8. Тювина НА, Николаевская АО. Роль психологических и психопатологических факторов в генезе идиопатического бесплодия. *Психиатрия*. 2022;20(1):110-9. [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. The role of psychological and psychopathological factors in the genesis of idiopathic infertility. *Psikhiatriya*. 2022;20(1):110-9. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-110-119 (In Russ.)].
9. Тювина НА, Николаевская АО, Морозова ВД. Современные вспомогательные репродуктивные технологии: нейропсихиатрические, социально-психологические, морально-этические аспекты. *Российский психиатрический журнал*. 2021;(6):88-96. [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO, Morozova VD. Modern assisted reproductive technologies: neuropsychiatric, socio-psychological, moral and ethical aspects. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal*. 2021;(6):88-96 (In Russ.)].
10. Gao L, Qu J, Wang AY. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *J Reprod Infant Psychol*. 2020 Nov;38(5):497-508. doi: 10.1080/02646838.2019.1652730. Epub 2019 Aug 14.

11. Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. *Hum Reprod.* 2017 Mar 1;32(3):582-7. doi: 10.1093/humrep/dew351
12. Xu H, Ouyang N, Li R, et al. The effects of anxiety and depression on *in vitro* fertilisation outcomes of infertile Chinese women. *Psychol Health Med.* 2017 Jan;22(1):37-43. doi: 10.1080/13548506.2016.1218031. Epub 2016 Aug 12.
13. Gdanska P, Drozdowicz-Jastrzebska E, Grzechocinska B, et al. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekol Pol.* 2017;88(2):109-12. doi: 10.5603/GP.a2017.0019
14. Szkodziak F, Krzyzanowski J, Szkodziak P. Psychological aspects of infertility. A systematic review. *J Int Med Res.* 2020 Jun;48(6):300060520932403. doi: 10.1177/0300060520932403
15. Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. Доступно по ссылке: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf> [Clinical guidelines – Female infertility – 2021-2022-2023 (06/24/2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf> (In Russ.)].
16. World Health Organization, 2022. Available from: [https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1)
17. Reardon DC. The abortion and mental health controversy: A comprehensive literature review of common ground agreements, disagreements, actionable recommendations, and research opportunities. *SAGE Open Med.* 2018 Oct 29;6:2050312118807624. doi: 10.1177/2050312118807624
18. Luk BH, Loke AY. The Impact of Infertility on the Psychological Well-Being, Marital Relationships, Sexual Relationships, and Quality of Life of Couples: A Systematic Review. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(6):610-25. doi: 10.1080/0092623X.2014.958789. Epub 2014 Oct 30.
19. Jisha PR, Thomas I. Quality of life and infertility: influence of gender, years of marital life, resilience, and anxiety. *Psychol Stud.* 2016;61:159-69.
20. Rasoulzadeh Bidgoli M, Latifnejad Roudsari R, Montazeri A. The effectiveness of a collaborative infertility counseling (CIC) on pregnancy outcome in women undergoing *in vitro* fertilization: a randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Nov 25;20(1):728. doi: 10.1186/s12884-020-03417-6
21. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356. Epub 2012 Dec 18.
22. Петрова НН, Аристова ТА, Склярлова АЮ. Влияние гендерных характеристик на психическую адаптацию больных эндогенными заболеваниями. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2007;(1):46-51. [Petrova NN, Aristova TA, Sklyarova AYU. Influence of gender characteristics on mental adaptation of patients with endogenous diseases. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2007;(1):46-51 (In Russ.)].
23. Тювина НА, Николаевская АО. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 2. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-93-99 [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Infertility and mental disorders. Communication 2. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-93-99 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
09.04.2023/14.07.2023/17.07.2023

#### 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.

Николаевская А.О. <https://orcid.org/0000-0002-5150-4765>  
Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>  
Морозова В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-1148-7518>  
Кеслер Е.П. <https://orcid.org/0009-0005-8349-8522>

# Оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирейт® при его однократном и многократном приемах: результаты клинического исследования I фазы

Остроумова О.Д.<sup>1</sup>, Максимов М.Л.<sup>1,2</sup>, Замерград М.В.<sup>1,3</sup>, Парфенов В.А.<sup>4</sup>,

Захарова Е.К.<sup>5</sup>, Владыкин А.Л.<sup>5</sup>, Глобенко А.А.<sup>5</sup>, Капашин А.В.<sup>5</sup>, Ищенко К.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; <sup>3</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>5</sup>АО «Валента Фарм», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36;  
<sup>3</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; <sup>4</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1;  
<sup>5</sup>Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

**Цель исследования** – оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирейт® (МНН: буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), разрабатываемого в качестве препарата для лечения функционального головокружения, у здоровых добровольцев при однократном приеме внутрь в дозах 15 и 30 мг натощак или после приема пищи и многократном приеме в суточной дозе 15 мг.

**Материал и методы.** АО «Валента Фарм» было проведено открытое трехэтапное рандомизированное перекрестное с двумя периодами сравнительное клиническое исследование препарата Веспирейт®. На этапах 1 и 2 проводился скрининг здоровых добровольцев и рандомизация их на две равных группы (группа 1 и группа 2), а также распределение участников в группу 3. Затем на этапе 1 здоровые добровольцы (n=24) принимали препарат Веспирейт® однократно в дозе 15 мг натощак или после еды, на этапе 2 добровольцы (n=24) принимали Веспирейт® однократно в дозе 30 мг натощак или после еды. Этап 3 был проведен с участием 18 добровольцев как нерандомизированное несравнительное исследование с приемом Веспирейта в дозе 15 мг натощак 1 раз в сутки в течение 5 дней. В ходе исследования у каждого добровольца выполнялись отборы крови для определения концентрации исследуемых веществ в плазме крови с последующим расчетом их фармакокинетических параметров. Количественное определение буспирона и двух его метаболитов – 6-гидроксibusпирона (6-ОН-бус) и 1-(2-пиримидинил)-пиперазина (1-ПП) – проводили валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Во время исследования также оценивались переносимость и безопасность: регистрировались нежелательные явления, показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели, параметры электрокардиограммы.

**Результаты.** При однократном приеме исследуемого препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, в дозе 15 мг здоровыми добровольцами после приема пищи по сравнению с приемом натощак наблюдалось повышение относительной биодоступности и относительной степени всасывания буспирона, сопровождавшееся увеличением  $AUC_{0-1}$  и  $C_{max}$  буспирона в 1,5 и 2,5 раза соответственно. Также отмечалось увеличение  $C_{max}$  6-ОН-бус в 1,4 раза и  $C_{max}$  1-ПП в 1,2 раза. Прием пищи не оказывал влияния на  $AUC_{0-1}$  6-ОН-бус и 1-ПП. При однократном приеме исследуемого препарата в дозе 30 мг после приема пищи по сравнению с приемом натощак наблюдалось повышение относительной биодоступности и относительной степени всасывания буспирона, сопровождавшееся увеличением  $AUC_{0-1}$  и  $C_{max}$  в 1,5 и 2,1 раза соответственно. Также отмечалось увеличение  $C_{max}$  6-ОН-бус в 1,2 раза. Прием пищи не оказывал влияния на  $AUC_{0-1}$  6-ОН-бус, а также на  $AUC_{0-1}$  и  $C_{max}$  1-ПП. При многократном приеме кумуляции буспирона и его метаболитов не отмечалось.

**Заключение.** В исследовании установлены значения фармакокинетических параметров нового лекарственного препарата Веспирейт® в лекарственной форме таблеток пролонгированного действия при его однократном приеме натощак и после еды, а также при его многократном приеме. Показаны его отличия и преимущества по сравнению с препаратами буспирона в форме таблеток немедленного высвобождения: более высокая относительная биодоступность буспирона с уменьшением межиндивидуальных различий биодоступности и  $C_{max}$ , более стабильная плазменная концентрация буспирона со сниженными пиковыми уровнями действующего вещества и метаболита 1-ПП, увеличение в 1,2 раза  $AUC_{0-\infty}$ , увеличение в 2 раза  $T_{1/2}$  и увеличение в 2 раза степени ретардации (MRT) для буспирона, увеличение в 1,4 раза  $C_{max}$  и MRT 6-ОН-бус, снижение  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-1}$  и  $T_{1/2}$  метаболита 1-ПП и уменьшение отношения концентрации 1-ПП к концентрации буспирона и к 6-ОН-бус. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата Веспирейт®.

**Ключевые слова:** буспирон; фармакокинетика; 6-гидроксibusпирон; 1-(2-пиримидинил)-пиперазин; таблетки с пролонгированным высвобождением; переносимость; безопасность.

**Контакты:** Максим Валерьевич Замерград; [zamergrad@gmail.com](mailto:zamergrad@gmail.com)

**Для ссылки:** Остроумова ОД, Максимов МЛ, Замерград МВ, Парфенов ВА, Захарова ЕК, Владыкин АЛ, Глобенко АА, Капашин АВ, Ищенко КА. Оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирейт® при его однократном и многократном приеме: результаты клинического исследования I фазы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):53–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-53-65

**Evaluation of pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of single and multiple doses of Vespireit®: results of phase I clinical trial.**

Ostroumova O.D.<sup>1</sup>, Maksimov M.L.<sup>1,2</sup>, Zamergrad M.V.<sup>1,3</sup>, Parfenov V.A.<sup>4</sup>,

Zaharova E.K.<sup>5</sup>, Vladykin A.L.<sup>5</sup>, Globenko A.A.<sup>5</sup>, Kapashin A.V.<sup>5</sup>, Ishchenko K.A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>3</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>4</sup>Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>5</sup>JSC Valenta Pharm, Moscow

<sup>1/2/1</sup>, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2/36</sup>, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>3/16</sup>, 1<sup>st</sup> Leonova St., Moscow 129226, Russia; <sup>4/11</sup>, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>5/26</sup>, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

**Objective:** to evaluate the pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of Vespireit® (INN buspirone), prolonged-release tablets, 15 mg (JSC “Valenta Pharm”, Russia), which is being developed as a drug for the treatment of functional vertigo, in healthy volunteers with a single oral dose of 15 and 30 mg on an empty stomach or after meals and multiple doses in a daily dose of 15 mg.

**Material and methods.** JSC “Valenta Pharm” conducted an open-label, three-stage, randomized, two-periods, cross-over comparative clinical trial of Vespireit®. At stages 1 and 2, healthy volunteers were screened and randomized into two equal groups (Group 1 and Group 2), as well as the distribution of participants in Group 3. Then, at stage 1, healthy volunteers (n=24) took Vespireit® once at a dose of 15 mg on an empty stomach or after meals, at stage 2, volunteers (n=24) took Vespireit® once at a dose of 30 mg on an empty stomach or after meals. Stage 3 was conducted in 18 volunteers as a non-randomized, non-comparative study with Vespireit® 15 mg on an empty stomach once daily for 5 days. During the study, blood samples were collected from each subject to determine the concentration of test compounds in blood plasma and subsequently calculate their pharmacokinetic parameters. Quantitative determination of buspirone and its two metabolites, 6-hydroxybuspirone (6-OH-bus) and 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (1-PP), was performed by a validated high-performance liquid chromatography method with tandem mass spectrometric detection. During the study, tolerability and safety were also evaluated: adverse events, vital signs, laboratory parameters and electrocardiogram parameters were recorded.

**Results.** When the study drug Vespireit®, prolonged-release tablets, was administered once at a dose of 15 mg to healthy volunteers after a meal, an increase in the relative bioavailability and relative degree of absorption of buspirone was observed compared with the fasting state, which was accompanied by a 1.5- and 2.5-fold increase in the  $AUC_{0-1}$  and  $C_{max}$  of buspirone, respectively. In addition, the  $C_{max}$  of 6-OH-bus increased 1.4-fold and the  $C_{max}$  of 1-PP increased 1.2-fold. Meal had no effect on the  $AUC_{0-1}$  of 6-OH-bus and 1-PP. When the study drug was administered once at a dose of 30 mg after a meal, an increase in the relative bioavailability and relative degree of absorption of buspirone was observed compared with fasting, which was accompanied by an increase in the  $AUC_{0-1}$  and  $C_{max}$  by 1.5- and 2.1-fold, respectively. A 1.2-fold increase in the  $C_{max}$  of 6-OH-bus was also observed. Food had no effect on the  $AUC_{0-1}$  of 6-OH-bus and on the  $AUC_{0-1}$  and  $C_{max}$  of 1-PP. No accumulation of buspirone and its metabolites was observed with repeated dosing.

**Conclusion.** In the study, the values of pharmacokinetic parameters of the new drug Vespireit® in the prolonged-release tablets dosage form were determined both with single administration on an empty stomach and after meals and with multiple administration. The differences and advantages over buspirone preparations in the form of immediate-release tablets are shown: higher relative bioavailability of buspirone with a reduction in interindividual differences in bioavailability and  $C_{max}$ , more stable plasma concentration of buspirone with reduced peak values of the active substance and metabolite 1-PP, a 1.2-fold increase in  $AUC_{0-\infty}$ , a 2-fold increase in  $T_{1/2}$ , and a 2-fold increase in the degree of retardation (MRT) for buspirone, a 1.4-fold increase in  $C_{max}$  and MRT of 6-OH-bus, a decrease in  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $T_{1/2}$  of metabolite 1-PP, and a decrease in the ratio of the concentration of 1-PP to the concentration of buspirone and to 6-OH-bus. A favorable safety profile of Vespireit® was demonstrated.

**Keywords:** buspirone; pharmacokinetics; 6-hydroxybuspirone; 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine; prolonged-release tablets; tolerability; safety.

**Contact:** Maxim Valerievich Zamergrad; [zamergrad@gmail.com](mailto:zamergrad@gmail.com)

**For reference:** Ostroumova OD, Maksimov ML, Zamergrad MV, Parfenov VA, Zaharova EK, Vladykin AL, Globenko AA, Kapashin AV, Ishchenko KA. Evaluation of pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of single and multiple doses of Vespireit®: results of phase I clinical trial. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):53–65.

DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-53-65

Буспирон (8-[4-(4-пиримидин-2-илпиперазин-1-ил)бутил]-8-азаспиро[4,5]декан-7,9-дион), представитель производных азаспиродекандиона, является известным ле-

карственным средством с уникальным рецепторным профилем в отношении серотонинергической системы, применяемым в лечении тревожно-депрессивных расстройств

[1–6]. В 1986 г. буспирон в форме таблеток немедленного высвобождения был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения пациентов с генерализованным тревожным расстройством и стал одним из наиболее широко назначаемых анксиолитических препаратов благодаря доказанной эффективности и безопасности, в частности, меньшему седативному эффекту и отсутствию риска развития физической зависимости в сравнении с бензодиазепинами [7].

Впервые молекула буспилона была синтезирована в начале 1970-х годов, и с тех пор его фармакодинамика и фармакокинетика широко изучались; были подтверждены особенности фармакологического механизма действия (агонист пресинаптических и постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов различных структур головного мозга) [8, 9]. При пероральном применении буспирон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и подвергается экстенсивному пресистемному метаболизму при первом прохождении, проявляя биодоступность на уровне 4% [10–12]. В ряде клинических исследований (КИ) продемонстрированы значительные межиндивидуальные различия в абсорбции буспилона из ЖКТ с различиями в  $C_{max}$  до 10 раз [13]. Буспирон подвергается окислительному метаболизму, в основном с участием изоферментов CYP3A4 системы цитохрома P450. При этом образуются различные гидроксилированные метаболиты, в том числе фармакологически активный метаболит 6-гидроксибуспирон (6-ОН-бус), который вносит значительный вклад в терапевтические эффекты препарата. Метаболит 1-(2-пиримидинил)пиперазин (1-ПП) в меньшей степени обуславливает фармакологический эффект препарата (активен в отношении 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов, анксиолитическая активность этого метаболита составляет примерно 20–25% от таковой буспилона), однако высокоактивен в отношении взаимодействия с  $\alpha_2$ -адренорецепторами и их блокады [14, 15]. Было показано, что 1-ПП способен дозозависимо нивелировать анксиолитическое действие буспилона. Кроме того, 1-ПП вносит вклад в профиль нежелательных эффектов препарата, связанных с блокадой  $\alpha_2$ -адренорецепторов [15, 16].

Представленный на фармацевтическом рынке буспирон в форме таблеток немедленного высвобождения (BuSpar® и другие торговые наименования в США и странах Европейского союза, Спитомин® в Российской Федерации) обладает существенными недостатками фармакокинетического профиля – экстенсивный метаболизм первого прохождения, относительно низкая биодоступность, незначительная степень ретардации (MRT) и короткий период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), что в совокупности сокращает продолжительность клинической эффективности препарата и требует индивидуального подбора дозы и реализации режима дозирования 2–3 раза в сутки, ограничивающего целевые показатели комплаентности. Кроме того, для лекарственных форм буспилона немедленного высвобождения характерна высокая концентрация метаболита 1-ПП (связанная в том числе с более медленным выведением этого метаболита), что приводит к неоптимальному соотношению буспирон/1-ПП и находит отражение в профиле возникающих нежелатель-

ных явлений (НЯ). Принимая во внимание эти факторы и учитывая позитивный научный и клинический опыт создания лекарственных форм буспилона с модифицированным высвобождением [17, 18], с целью возможности эффективного применения молекулы буспилона для терапии функционального головокружения АО «Валента Фарм» была разработана новая лекарственная форма в виде таблеток с пролонгированным высвобождением. Выбор функционального головокружения в качестве основного показателя для назначения буспилона обусловлен уникальными фармакологическими свойствами препарата, которые позволяют корректировать аффективные нарушения, почти во всех случаях сопутствующие этому заболеванию, не ухудшая при этом течение хронической вестибулярной дисфункции, лежащей в его основе.

**Целью** проведенного КИ фазы I являлась оценка фармакокинетических параметров, а также безопасности и переносимости лекарственного препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у здоровых добровольцев [19].

**Материал и методы.** Исследование было проведено как открытое КИ фазы I на базе ООО «Центр неотложной кардиологии им. акад. Г. Чапидзе» (Тбилиси, Грузия) в период с 18.12.2018 по 11.03.2019. Разрешение на проведение КИ было выдано Агентством государственного регулирования медицинской деятельности Министерства труда, здоровья и социальной защиты Грузии на основании приказа № 02-2144/О от 13.12.2018 (сертификат К/К №000585). Этическую экспертизу КИ провел независимый этический комитет (НЭК) ООО «Центр неотложной кардиологии им. акад. Г. Чапидзе». Все необходимые документы были предоставлены в НЭК и в регуляторный орган и одобрены ими до начала КИ. Данное КИ проводили в соответствии с Руководством Международной конференции по гармонизации по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), принципами Хельсинкской декларации, локальным законодательством, а также другими применимыми местными этическими и правовыми требованиями.

В КИ участвовали здоровые добровольцы обоих полов в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующие критериям включения/невключения.

**Критериями включения** являлись: наличие письменного информированного согласия добровольца на участие в КИ; индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–30,0 кг/м<sup>2</sup> включительно; верифицированный диагноз «здоров» по заключению врача-исследователя согласно информации в анамнезе, результатам физикального обследования, электрокардиографии, измерения показателей жизнедеятельности (артериального давления – АД, частоты сердечных сокращений – ЧСС, частоты дыхательных движений – ЧДД, температуры тела) и лабораторных показателей; для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции с визита скрининга до 30 дней после последнего приема препарата включительно, либо отсутствие репродуктивного потенциала; в случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 мес до начала КИ; согласие придерживаться адекватных мето-

дов контрацепции с партнерами с сохраненным репродуктивным потенциалом с визита скрининга до 30 дней после последнего приема исследуемого препарата (ИП) Веспирейт®.

К критериям не включения относились: наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболеваний ЖКТ, печени, почек, крови; наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов: анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В или С, мочи на содержание наркотических и сильнодействующих веществ, положительного результата теста на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, теста на беременность у женщин; значения стандартных лабораторных и инструментальных показателей, выходящие за границы нормы и определяемые как «клинически значимые» врачом-исследователем; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до начала КИ; любая диета, например вегетарианская, в течение 2 нед до начала КИ; наличие в период 7 дней до визита рандомизации КИ клинически значимых симптомов (например, рвота, диарея и т. д.) или патологии ЖКТ (например, хроническая диарея, хроническое воспаление кишечника и др.) или других состояний, которые могут повлиять на всасывание, распределение, метаболизм или выведение ИП Веспирейт® (по оценке врача-исследователя); наличие в анамнезе алкогольной зависимости или злоупотребления алкоголем (прием более чем 5 ед. алкоголя в неделю, где каждая единица равна эквиваленту 25 мл крепких напитков или 250 мл пива) в период  $\leq 1$  года до начала КИ, повышенной чувствительности к Веспирейту или любому из компонентов препарата, тяжелой печеночной недостаточности, тяжелой почечной недостаточности, глаукомы, миастении, непереносимости лактозы, дефицита лактазы и синдрома мальабсорбции глюкозы и галактозы; невозможность обходиться без пищи в течение по крайней мере 14 ч и приема ИП натошак; хирургические вмешательства на органах ЖКТ (за исключением аппендэктомии); донорская сдача крови ( $\geq 450$  мл крови или плазмы) менее чем за 2 мес до начала КИ; для женщин: продолжающийся прием пероральных или трансдермальных гормональных контрацептивов либо их отмена менее чем за 60 дней до первого визита КИ; прием ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) менее чем за 28 дней до начала КИ; прием любых других лекарственных препаратов, в том числе витаминов, БАД, растительных препаратов, менее чем за 28 дней до начала КИ; употребление пищевых продуктов и/или напитков, содержащих кофеин, метилксантины, маковых зерна, и/или алкоголя за 48 ч до начала КИ и содержащих цитрусовые (в том числе грейпфрут) и/или клюкву за 7 дней до начала каждого визита КИ; для женщин: добровольцы с сохраненным репродуктивным потенциалом, имеющие незащищенный половой акт с нестерилизованным партнером мужского пола в течение 30 дней до начала КИ; для женщин: положительный тест на беременность, период лактации и/или грудного вскармливания; участие в любом другом КИ либо прием ИП менее чем за 3 мес до начала КИ; затрудненный доступ в вену, усложняющий или делающий невозможной установку катетера и частый отбор крови; курение более 10 сигарет в день; невозможность понимать инструкции протокола или следовать им.

КИ состояло из трех этапов. Этапы 1 и 2 имели аналогичный дизайн и представляли собой открытое рандомизированное перекрестное с двумя периодами сравнительное КИ с однократным приемом здоровыми добровольцами каждой дозы ИП (Веспирейт®) натошак или после еды. На этапе 1 добровольцы во время каждого из двух периодов однократно принимали ИП в дозе 15 мг (одну таблетку), а на этапе 2 – в дозе 30 мг (две таблетки). Каждый доброволец в одном периоде принимал ИП натошак, в другом – после высококалорийного стандартизированного завтрака с высоким содержанием жиров. В соответствии с рекомендациями руководства по оценке влияния приема пищи на биодоступность и биоэквивалентность лекарственных препаратов (FDA США) в качестве приема пищи был выбран высококалорийный стандартизированный завтрак с энергетической ценностью от 800 до 1000 ккал, из которых не менее 50% (500–600 ккал) составляли жиры, примерно 35% (250 ккал) – углеводы и примерно 15% (150 ккал) – белки [20]. Порядок приема ИП натошак или после еды определялся схемой рандомизации. Этап 3 являлся открытым нерандомизированным КИ с многократным приемом ИП здоровыми добровольцами один раз в день натошак. Добровольцы принимали на этапе 3 ИП в дозе 15 мг один раз в сутки натошак в течение 5 дней. Здоровые добровольцы на всех этапах принимали препарат Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг [производитель Доппель Фармацеутици С.р.Л., Италия (Doppel Farmaceutici S.R.L., Italy) для АО «Валента Фарм»].

Для участия в КИ были скринированы 77 здоровых добровольцев. На скрининге у 72 добровольцев было подтверждено соответствие критериям включения и отсутствие критериев не включения. У четырех скринированных добровольцев были выявлены отклонения лабораторных показателей от нормальных значений, что являлось критерием не включения, еще один доброволец не был включен из-за невозможности следовать процедурам протокола. Шестьдесят шесть из 72 добровольцев, полностью соответствующие критериям включения и не имеющие критериев не включения, были рандомизированы для получения ИП (24 добровольца на этапе 1; 24 добровольца – на этапе 2; 18 добровольцев – на этапе 3 КИ). На случай замены добровольцев, выбывших из КИ до приема препарата, еще шесть добровольцев были отобраны в качестве дублеров. Дублеры до момента дозирования проходили обследование и процедуры КИ в том же объеме, что и рандомизированные добровольцы. Схема проведения КИ представлена на рисунке.

На этапах 1 и 2 скрининг занимал от 1 до 14 дней до первого приема ИП (см. рисунок). Период 1 этапа 1 включал госпитализацию здоровых добровольцев, которая происходила не менее чем за 11 ч до начала дозирования ИП, после которой проводились рандомизация, исходный отбор крови, дозирование ИП. На этапе 1 добровольцы однократно получали одну таблетку ИП Веспирейт® (15 мг) перорально утром натошак или через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жиров и запивали 240 мл негазированной воды. Таким образом, каждый доброволец в одном периоде принимал препарат Веспирейт® натошак, а в другом – после высококалорийного стандартизированного завтрака с высоким

содержанием жиров. Далее в течение 48 ч после приема препарата отбирались 18 образцов крови: 0 ч (до приема лекарственного средства), через 0,33 (20 мин), 0,67 (40 мин), 1,00, 1,33 (1 ч 20 мин), 1,67 (1 ч 40 мин), 2,00, 2,50 (2 ч 30 мин), 3,00, 3,50 (3 ч 30 мин), 4,00, 5,00, 6,00, 8,00, 12,00, 24,00, 36,00 и 48,00 ч после приема ИП в каждом периоде. Доброволец выписывался из клиники не менее чем через 48 ч после приема ИП, после чего в течение 7–14 сут проводился период «отмывки», что составляло  $\geq 6 T_{1/2}$  ИП. Процедуры периода II были аналогичны периоду I, за исключением процедуры рандомизации, которая в периоде II не проводилась. На этапе 2 добровольцы получали однократно две таблетки (30 мг) Веспирейта перорально утром натощак или через 30 мин после высококалорийного стандартизированного завтрака с высоким содержанием жиров. Далее у пациентов в течение 48 ч после приема ИП проводили отбор 18 образцов крови по графику, аналогичному этапу I. Для контроля параметров безопасности выполнялись дополнительные отборы крови на скрининге, по окончании периода I и при завершении КИ. Завершение КИ проходило не менее чем через 48 ч после приема препарата в периоде II или в день досрочного завершения добровольцем участия в КИ.

На этапе 3 скрининг в группе происходил также в течение от 1 до 14 дней до первого приема ИП. Госпитализация проводилась не менее чем за 11 ч до начала дозирования ИП Веспирейт®. Далее в течение последующих 5 дней добровольцы принимали Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, по одной таблетке 1 раз в день (перорально натощак, запивая 240 мл негазированной воды), так как согласно инструкции оригинального препарата BuSpar® (Bristol-Myers Squibb Company, США) равновесная концентрация буспирона может достигаться через 2 дня [21]. Предполагалось, что прием ИП в течение 5 дней позволит гарантированно достичь равновесной концентрации у всех субъектов КИ. Отборы 22 образцов крови на этапе 3 проводились по графику:

- исходный отбор крови (до приема ИП Веспирейт®);
- в течение последующих 5 дней:
  - дни 1–4 – 0 ч (до приема лекарственного средства);
  - день 5: 0 ч (до приема лекарственного средства), а также через 0,33 (20 мин), 0,67 (40 мин), 1,00, 1,33 (1 ч 20 мин), 1,67 (1 ч 40 мин), 2,00, 2,50 (2 ч 30 мин), 3,00, 3,50 (3 ч 30 мин), 4,00, 5,00, 6,00, 8,00, 12,00, 24,00, 36,00 и 48,00 ч после приема препарата.

Для контроля параметров безопасности выполнялись дополнительные отборы крови на скрининге, до приема ИП в день 5 и при завершении этапа 3. Завершение этапа 3 происходило через 48 ч после последнего приема ИП или в день досрочного завершения добровольцем КИ. Выписка из клиники проводилась не менее чем через 48 ч после последнего приема ИП.

Количественное определение буспирона и двух его метаболитов – 6-ОН-бус и 1-ПП – проведено с использованием предварительно валидированного метода селективной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

На этапах 1 и 2 для каждого добровольца рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ), площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента (t) забора последнего образца крови с концентрацией выше предела количественного определения ( $AUC_{0-t}$ ), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), общий клиренс ( $Cl/F$ ), кажущийся объем распределения ( $V_d/F$ ),

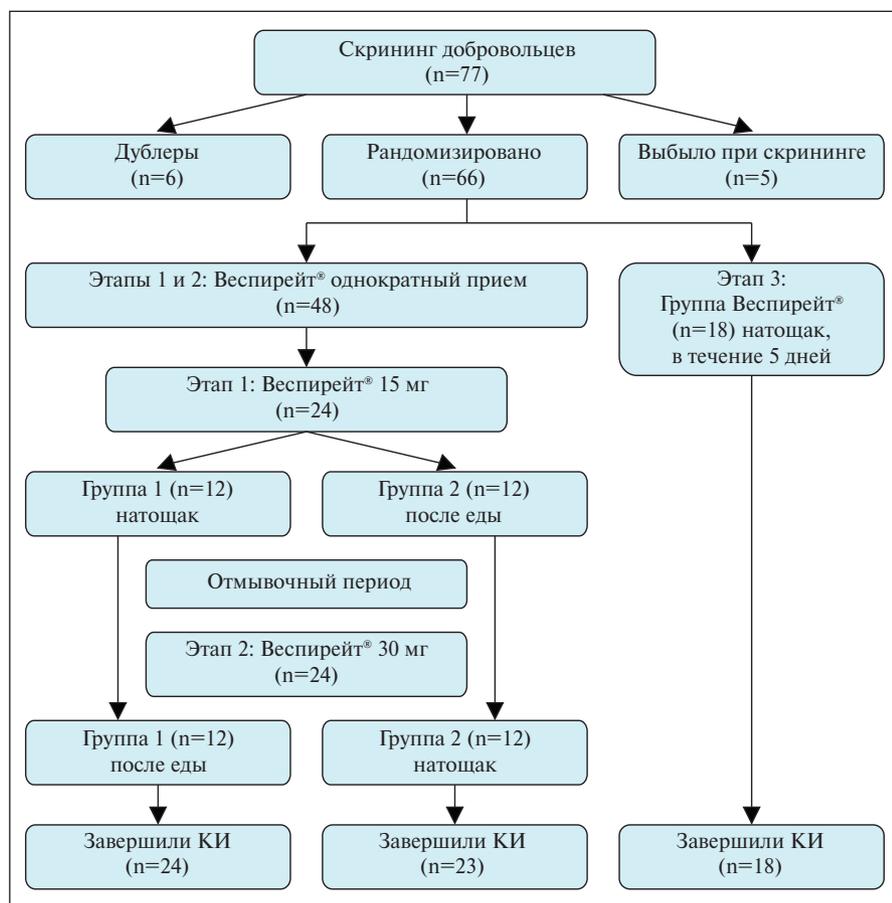


Схема проведения клинического исследования на этапах 1–3.  
 Распределение и динамика здоровых добровольцев в ходе исследования  
 Scheme of the clinical trial in stages 1, 2, and 3.  
 Distribution and dynamics of healthy volunteers in the clinical trial

константа элиминации ( $K_{el}$ ). На этапе 3 рассчитывались фармакокинетические параметры: максимальная концентрация ( $C_{max, ss}$ ) в интервале дозирования (день 5), остаточные концентрации при многократном введении ( $C_{trough}$ , дни 1–6 соответственно), время достижения максимальной концентрации в интервале дозирования ( $T_{max, ss}$ , день 5), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени дозирования от 0 до  $\tau = 24$  ч ( $AUC_{0-\tau}$ , день 5), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до момента (t) забора последнего образца крови с концентрацией выше предела количественного определения ( $AUC_{0-t, ss}$ , день 5), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до бесконечности ( $AUC_{0-\infty, ss}$ , день 5), общий клиренс ( $Cl_{ss}/F$ , день 5), период полувыведения ( $T_{1/2, ss}$ , день 5), константа элиминации ( $K_{el, ss}$ , день 5).

Оценку влияния приема пищи на биодоступность Веспирейта на этапах 1 и 2 проводили с помощью расчета 90% доверительного интервала (ДИ) для отношения геометрических средних значений  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  буспилона и метаболитов, полученных после приема препарата после завтрака (F), к параметрам, полученным после приема ИП натощак (N). Оценку кумуляции буспилона при многократном приеме проводили с помощью оценки отношения средних геометрических значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в интервале дозирования от 0 до момента ( $\tau$ ) 24 ч ( $AUC_{0-\tau}$  или  $AUC_{0-24}$ ) и  $C_{max}$  и построения 90% ДИ для этих параметров, для сравнения использовались данные этапа 1 ( $AUC_{0-24}$  или  $AUC_{0-\tau}$  и  $C_{max}$ ).

Оценку безопасности и переносимости проводили на всех этапах КИ. Регистрацию НЯ проводили с момента подписания добровольцем информированного согласия и до завершения всех процедур через 48 ч после последнего приема ИП. Популяция оценки безопасности и переносимости включала данные всех добровольцев, получивших хотя бы одну дозу ИП, т. е. данные всех 66 добровольцев, включенных в КИ (см. рисунок).

Оценку безопасности проводили путем регистрации и мониторинга НЯ, оценки их типа, частоты и тяжести по данным: жалоб, результатов физикального обследования, результатов оценки ЧСС и АД, ЧДД, температуры тела, лабораторного мониторинга (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи); оценки параметров электрокардиограммы. Параметры безопасности были описаны при помощи описательной статистики. Статистической гипотезы о равенстве частот НЯ не выдвигалось, в связи с чем сравнительный анализ данных о НЯ не проводился. Для оценки причинно-следственной связи НЯ с приемом ИП использовали алгоритм Наранжо.

При анализе влияния приема пищи на фармакокинетику буспилона и его метаболитов (этапы 1 и 2) оценивали относительную биодоступность и относительную степень всасывания ИП натощак и после приема пищи. Сравнение средних

значений данных параметров проводилось на основе мультипликативной модели. После проведения логарифмического преобразования оценка исследуемых фармакокинетических параметров проводилась с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Были оценены 90% ДИ для отношений скорректированных средних геометрических значений, вычисленных по методу наименьших квадратов (оцененные маргинальные средние геометрические значения)  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$ . Нулевая гипотеза об отсутствии влияния фактора приема пищи должна была быть отвергнута, если ДИ для отношения генеральных средних будет лежать вне границ 80,00–125,00%. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) оценивали с помощью теста Вилкоксона–Манна–Уитни с построением 90% ДИ. При оценке кумуляции ИП при многократном приеме на этапе 3 предполагалось, что площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в интервале дозирования от 0 до момента ( $\tau$ ) 24 ч ( $AUC_{0-\tau}$ ) и  $C_{max}$  имеют ln-нормальное распределение. В соответствии с этим положением сравнение средних значений данных параметров проводилось на основе мультипликативной модели. Так как на этапе 3 не было предусмотрено использование повторного/перекрестного дизайна, для сравнения использовались данные этапа 1 ( $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$ ). После проведения логарифмического преобразования сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводилось с помощью непарного t-теста в модификации Уэлча для учета неравных дисперсий. Были оценены 90% ДИ для отношений средних геометрических значений  $AUC_{0-\tau}$  ( $AUC_{0-24}$ ) и  $C_{max}$ .

**Результаты.** В КИ были скринированы 77 здоровых добровольцев обоого пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно (см. рисунок). Для получения ИП (Веспирейт®) 66 здоровых добровольцев были рандомизированы в три группы: по 24 на этапах 1 и 2 (группы 1 и 2) и 18 на этапе 3 (группа 3). Еще шесть человек были отобраны в качестве дублеров на случай замены выбывших из КИ добровольцев.

Из 66 рандомизированных здоровых добровольцев КИ по протоколу завершили 65 человек. Один участник досрочно прекратил участие в КИ из-за заболевания корью, классифицированного как серьезное НЯ (СНЯ; см. рисунок). Из 24 здоровых добровольцев, рандомизированных в ходе этапов 1 и 2, и 18 человек, рандомизированных в ходе этапа 3, было 14 (58,3%) мужчин и 10 (41,7%) жен-

Таблица 1. Демографические, биометрические данные и основные жизненные показатели на этапах 1–3,  $M \pm SD$

Table 1. Demographic, biometric, and vital characteristics of patients on stages 1–3,  $M \pm SD$

Этап	Возраст, годы	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧДД в минуту
1	30,8±9,939	25,6±3,090	74,5±6,53	118,8±8,60	75,7±4,97	17,1±0,85
2	29,8±7,656	25,6±3,705	71,6±7,03	120,3±5,97	76,4±5,10	17,9±1,47
3	29,2±6,437	25,0±2,943	71,8±7,23	118,9±6,52	75,6±4,80	17,0±1,03

**Примечание.** Данные представлены для популяции добровольцев, рандомизированных на этапе 1 (n=24), на этапе 2 (n=24) и на этапе 3 (n=18). M – среднее арифметическое; SD (standard deviation) – стандартное отклонение (здесь и в табл. 2–4).

щин; 10 (41,7%) мужчин и 14 (58,3%) женщин и 15 (83,3%) мужчин и 3 (16,7%) женщины соответственно. По демографическим характеристикам, биометрическим данным и основным жизненным показателям группы здоровых добровольцев на этапах 1–3 не имели значимых различий ( $p > 0,05$ ; табл. 1).

**Результаты фармакокинетического анализа. Этап 1.** Фармакокинетические параметры для буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема одной таблетки Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, натощак или после приема пищи представлены в табл. 2.

Для буспилона среднее значение относительной биодоступности  $AUC_{0-\infty} F$  (прием ИП после завтрака) /  $AUC_{0-\infty} H$  (прием ИП натощак) ( $f$ ) составило  $157,90 \pm 59,62\%$ , среднее значение  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) ( $f'$ ) –  $158,66 \pm 59,80\%$ , а среднее значение  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) ( $f''$ ) –  $276,107 \pm 120,070\%$ . Отношение геометрических средних значений  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) составило  $148,56\%$  (90% ДИ  $130,40-169,25\%$ ), отношение геометрических средних  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) –  $247,99\%$  (90% ДИ  $207,30-296,66\%$ ; см. табл. 2).

Для 6-ОН-бус среднее значение относительной биодоступности  $AUC_{0-\infty} F$  (прием ИП после завтрака) /  $AUC_{0-\infty} H$  (прием ИП натощак) ( $f$ ) составило  $112,73 \pm 11,66\%$ , среднее значение  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) ( $f'$ ) –  $112,66 \pm 11,73\%$ , а среднее значение  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) ( $f''$ ) –  $142,566 \pm 29,664\%$ . Отношение геометрических средних значений  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) составило  $112,06\%$  (90% ДИ  $107,85-116,43\%$ ), отношение геометрических средних  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) –  $139,56\%$  (90% ДИ  $130,35-149,42\%$ ; см. табл. 2).

Для 1-ПП среднее значение относительной биодоступности  $AUC_{0-\infty} F$  (прием ИП после завтрака) /  $AUC_{0-\infty} H$  (прием ИП натощак) ( $f$ ) составило  $105,13 \pm 14,64\%$ , среднее значение  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) ( $f'$ ) –  $106,51 \pm 16,49\%$ , а среднее значение  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) ( $f''$ ) –  $123,653 \pm 24,589$ . Отношение геометрических средних значений  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) составило  $105,29\%$  (90% ДИ  $99,72-111,17\%$ ), отношение геометрических средних  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) –  $121,54\%$  (90% ДИ  $113,72-129,89\%$ ; см. табл. 2).

Таким образом, прием препарата Веспирейт® в дозе 15 мг после приема пищи сопровождался для буспилона увеличением площади под кривой «концентрация – время»  $AUC_{0-t}$  в 1,5 раза и максимальной концентрации  $C_{max}$  в 2,5 раза, а также увеличением  $C_{max}$  6-ОН-бус в 1,4 раза и увеличением  $C_{max}$  1-ПП в 1,2 раза и не оказывал влияния на  $AUC_{0-t}$  6-ОН-бус и 1-ПП (см. табл. 2).

**Этап 2.** Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема двух таблеток Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, на этапе 2 представлены в табл. 3.

Для буспилона среднее значение относительной биодоступности  $AUC_{0-\infty} F$  (прием ИП после завтрака) /  $AUC_{0-\infty} H$  (прием ИП натощак) ( $f$ ) составило  $165,29 \pm 83,10\%$ , среднее значение  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) ( $f'$ ) –  $166,98 \pm 84,56\%$ , а среднее значение  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) ( $f''$ ) –  $236,444 \pm 118,176\%$ . Отношение геометрических средних значений  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) составило  $150,63\%$  (90% ДИ  $129,73-174,90\%$ ), отношение геометрических средних  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) –  $211,89\%$  (90% ДИ  $178,74-251,20\%$ ).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема одной таблетки ИП Веспирейт® (15 мг), этап 1  
Table 2. Pharmacokinetic parameters for buspirone, 6-OH-bus and 1-PP in blood plasma after single administration of one tablet (15 mg) of Vespireit® (buspirone) in healthy volunteers, stage 1

Параметр	$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , ч	$T_{1/2}$ , ч	$AUC_{0-t}$ , ч·нг/мл	$AUC_{0-\infty}$ , ч·нг/мл	$V_d/F$ , л	$Cl/F$ , л/ч
<i>Натощак</i>							
Буспирон	М±SD	1,227±0,91	3,67±2,46	5,86±1,62	10,07±6,49	10,46±6,52	15 880,00±9049,98
	Медиана	1,017	2,50	5,77	8,82	9,01	13597,87
6-ОН-бус	М±SD	9,851±3,05	2,88±0,79	7,57±1,22	113,24±34,90	115,00±36,09	1534,09±463,04
	Медиана	9,047	2,75	7,26	106,49	107,46	1429,01
1-ПП	М±SD	3,138±1,49	3,67±1,19	4,98±1,72	37,95±31,85	38,99±32,45	3726,11±1925,70
	Медиана	2,791	4,00	4,45	28,48	29,20	3551,50
<i>После приема пищи</i>							
Буспирон	М±SD	2,914±1,87	2,32±0,61	6,07±2,19	15,66±11,55	15,81±11,56	11 563,94±7313,89
	Медиана	2,332	2,25	5,87	12,43	12,56	9867,32
6-ОН-бус	М±SD	13,500±3,22	3,06±0,90	7,55±1,64	127,01±40,19	129,22±42,47	1328,86±282,94
	Медиана	13,010	2,75	7,27	115,08	116,25	1312,81
1-ПП	М±SD	3,696±1,48	3,57±1,51	4,73±1,59	38,48±30,55	39,40±31,22	3357,94±1635,29
	Медиана	3,375	3,50	4,09	29,18	29,64	2931,06

Для 6-ОН-бус среднее значение относительной биодоступности  $AUC_{0-\infty} F$  (прием ИП после завтрака) /  $AUC_{0-\infty} H$  (прием ИП натощак) ( $f$ ) составило  $117,74 \pm 20,12\%$ , среднее значение  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) ( $f'$ ) –  $117,86 \pm 19,66\%$ , среднее значение  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) ( $f''$ ) –  $126,366 \pm 22,949\%$ . Отношение геометрических средних значений  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) –  $116,32\%$  (90% ДИ 109,49–123,58%), отношение геометрических средних  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) –  $124,36\%$  (90% ДИ 115,93–133,41%).

Для 1-ПП среднее значение относительной биодоступности  $AUC_{0-\infty} F$  (прием ИП после завтрака) /  $AUC_{0-\infty} H$  (прием ИП натощак) ( $f$ ) составило  $106,37 \pm 19,04\%$ , среднее значение  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) ( $f'$ ) –  $106,32 \pm 19,09\%$ , а среднее значение  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) ( $f''$ ) –  $113,016 \pm 20,608\%$ . Отношение геометрических средних значений  $AUC_{0-t} F$  (после завтрака) /  $AUC_{0-t} H$  (натощак) составило  $104,66\%$  (90% ДИ 97,72–112,09%), отношение геометрических средних  $C_{max} F$  (после завтрака) /  $C_{max} H$  (натощак) –  $111,28\%$  (90% ДИ 104,06–119,00%).

Таким образом, прием препарата Веспирейт® в дозе 30 мг (две таблетки) после приема пищи характеризовался повышением относительной биодоступности и относительной степени всасывания буспилона, по сравнению с приемом натощак, сопровождавшимися увеличением площади под кривой «концентрация – время»  $AUC_{0-t}$  буспилона в 1,5 раза, увеличением максимальной концентрации  $C_{max}$  буспилона в 2,1 раза и 6-ОН-бус в 1,2 раза. Увеличение дозы ИП до 30 мг (натощак и после еды) по сравнению с 15 мг сопровождалось увеличением (почти в 2 раза)  $AUC_{0-\infty}$  буспилона и 6-ОН-бус, а также непропорциональным (в 2,5 раза) повышением экспозиции ( $AUC_{0-\infty}$ ) 1-ПП

(см. табл. 2 и 3); эти данные указывают на то, что повышение суточной дозы препарата не приведет к повышению величины клинического эффекта, что подтверждается данными КИ фазы II. Прием пищи не оказывал влияния на  $AUC_{0-t}$  6-ОН-бус и 1-ПП, а также на  $C_{max}$  1-ПП (см. табл. 3). Полученные результаты позволяют признать более оптимальным режим применения препарата в клинической практике после еды.

**Этап 3.** Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после многократного приема (в течение 5 дней) одной таблетки препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, на этапе 3 представлены в табл. 4.

Установлено, что динамика остаточной концентрации при многократном введении ( $C_{trough}$ ) с момента первого приема препарата до точки 120 ч указывает на достижение равновесного состояния буспилона. Кумуляция (накопление препарата и/или его метаболитов при многократном применении и соответственно возможное нарастание фармакологического действия), рассчитанная как отношение средних геометрических параметров  $AUC_{0-tau}/AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$ , составляла: для буспилона –  $113,07\%$  (90% ДИ 84,11–151,99%) и  $119,79\%$  (90% ДИ 84,61–169,59%), для 6-ОН-бус –  $108,32\%$  (90% ДИ 92,85–126,38%) и  $115,00\%$  (90% ДИ 98,31–134,52%) и для 1-ПП –  $104,02\%$  (90% ДИ 75,27–143,74%) и  $104,89\%$  (90% ДИ 83,58–131,64%), что свидетельствует об отсутствии статистически и клинически значимой кумуляции (см. табл. 4).

**Результаты оценки безопасности.** За время КИ всего было зарегистрировано 19 НЯ (табл. 5). НЯ были зарегистрированы у 13 (19,7%) из 66 добровольцев: у одного (1,5%) – четыре НЯ, у трех (4,5%) – по два НЯ и у девяти

Таблица 3. *Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема двух таблеток (30 мг) ИП Веспирейт®, этап 2*  
Table 3. *Pharmacokinetic parameters of bupirone, 6-OH-bus and 1-PP in blood plasma after single administration of two tablets (30 mg) of Vespireit® (bupirone), in healthy volunteers, stage 2*

Параметр		$C_{max}$ , нг/мл	$T_{max}$ , ч	$T_{1/2}$ , ч	$AUC_{0-t}$ , ч • нг/мл	$AUC_{0-\infty}$ , ч • нг/мл	$V_d/F$ , л	$Cl/F$ , л/ч
<i>Натощак</i>								
Буспирон	M±SD	2,422±1,89	3,25±1,53	7,76±3,39	18,83±10,30	19,11±10,32	12 822,93±10 795,78	1165,32±832,58
	Медиана	1,820	3,00	7,05	20,22	20,67	8704,73	725,62
6-ОН-бус	M±SD	21,035±6,60	3,12±1,00	8,10±1,68	224,36±67,44	228,12±68,86	832,55±310,83	70,83±18,37
	Медиана	19,640	3,00	8,22	205,04	211,39	787,10	70,96
1-ПП	M±SD	7,694±3,35	4,09±1,34	5,85±1,62	96,16±64,84	97,55±66,48	1869,25±1461,39	251,67±237,93
	Медиана	8,142	3,58	5,23	71,94	72,95	1465,82	205,62
<i>После приема пищи</i>								
Буспирон	M±SD	4,456±2,11	3,00±1,14	6,75±2,16	27,04±13,69	27,28±13,80	6537,12±3553,30	704,61±377,66
	Медиана	4,164	2,75	6,57	24,19	24,31	5895,21	618,55
6-ОН-бус	M±SD	25,774±5,64	4,00±1,06	7,38±1,44	253,51±56,29	257,47±58,73	637,99±140,01	60,92±12,80
	Медиана	25,695	4,00	7,13	242,12	244,03	617,22	61,47
1-ПП	M±SD	8,372±3,94	4,56±1,10	5,54±1,76	95,87±62,64	97,48±64,94	1700,28±1227,14	245,87±222,18
	Медиана	7,728	4,50	5,22	77,61	78,11	1400,43	192,35

Таблица 4. Фармакокинетические параметры буспирона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после многократного приема одной таблетки (15 мг) ИП Веспирейт®, этап 3  
 Table 4. Pharmacokinetic parameters of buspirone, 6-OH-bus and 1-PP in blood plasma after multiple administration of one tablet (15 mg) of Vespireit® (buspirone), in healthy volunteers, stage 3

Параметр		C <sub>max, ss</sub> , нг/мл	T <sub>max, ss</sub> , ч	T <sub>1/2, ss</sub> , ч	AUC <sub>0-t, ss</sub> , ч • нг/мл	AUC <sub>0-∞, ss</sub> , ч • нг/мл	CL <sub>ss</sub> /F, л/ч	AUC <sub>0-tau</sub> , ч • нг/мл
Буспирон	М±SD	1,397±0,86	2,87±2,21	7,89±2,49	11,83±6,92	12,36±7,06	1855,77±1001,85	10,97±6,41
	Медиана	1,273	2,00	7,11	9,91	10,74	1642,38	9,21
6-ОН-бус	М±SD	11,27±3,40	2,68±0,60	8,04±1,30	125,14±40,19	127,64±41,15	147,84±42,25	110,81±35,30
	Медиана	10,09	2,50	7,82	103,27	106,85	161,90	92,65
1-ПП	М±SD	3,276±1,63	3,20±0,99	6,41±2,45	42,22±39,31	44,56±39,42	570,57±267,48	37,55±31,29
	Медиана	2,665	3,00	5,75	29,93	30,89	565,64	26,56

(13,6%) – по одному НЯ, в том числе одно СНЯ у одного добровольца (1,5%). Во всех остальных случаях НЯ были средней степени тяжести. Наиболее часто встречающимися НЯ являлись: сонливость – четыре случая у четырех (6,1%) добровольцев, головокружение – три случая у трех (4,5%) добровольцев и тошнота – три случая у двух (3,0%)

добровольцев (см. табл. 5). Летальных исходов не зафиксировано. По мнению исследователей, в четырех случаях (21,1%) причинно-следственная связь с приемом препарата Веспирейт® была оценена как вероятная и в 14 (73,7%) случаях – как возможная. У одного добровольца (1,5%) была диагностирована корь. Данное явление было оценено как СНЯ, связь с приемом Веспирейт® классифицирована как сомнительная. У 11 из 13 добровольцев (84,6%) НЯ разрешились самостоятельно, без назначения лечения. Двум добровольцам было назначено медикаментозное лечение (в одном случае по поводу СНЯ): одному для купирования тошноты и рвоты, другому в связи с заболеванием корью. Все НЯ, включая СНЯ, разрешились полным выздоровлением без последствий (см. табл. 5).

Таблица 5. Анализ безопасности. Оценка мониторинга НЯ  
 Table 5. Safety analysis. Adverse event evaluation

Описание НЯ (n=19)	Тяжесть	Связь с ИП*	СНЯ	Исход	Действия
Сонливость	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Сонливость	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Сонливость	Средняя	Возможная (4)	Нет	ВБП	Нет
Сонливость	Средняя	Возможная (4)	Нет	ВБП	Нет
Головокружение	Средняя	Вероятная (6)	Нет	ВБП	Нет
Головокружение	Средняя	Возможная (4)	Нет	ВБП	Нет
Головокружение	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Тошнота	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	ЛТ
Тошнота	Средняя	Вероятная (7)	Нет	ВБП	Нет
Тошнота	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Гипотензия	Средняя	Возможная (1)	Нет	ВБП	Нет
Гипотензия	Средняя	Возможная (1)	Нет	ВБП	Нет
Слабость	Средняя	Возможная (2)	Нет	ВБП	Нет
Рвота	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	ЛТ
Отрыжка	Средняя	Вероятная (5)	Нет	ВБП	Нет
Корь	Тяжелая	Сомнительная (0)	Да	ВБП	ЛТ
Головная боль	Средняя	Возможная (2)	Нет	ВБП	Нет
Ощущение сердцебиения	Средняя	Возможная (1)	Нет	ВБП	Нет
Потеря равновесия (координации)	Средняя	Вероятная (5)	Нет	ВБП	Нет

Примечания. Связь с ИП Веспирейт®: \* – в скобках указана сумма баллов по алгоритму Наранжо для оценки причинно-следственной связи. ВБП – выздоровление без последствий; ЛТ – лекарственная терапия.

У двух добровольцев отмечались отклонения показателей жизненно важных функций в виде эпизодов гипотензии, зарегистрированные как НЯ: в периоде II этапа 1 у одного добровольца (снижение АД до 80/60 мм рт. ст.) и в день 2 на этапе 3 у одного добровольца утром до приема препарата Веспирейт® (см. табл. 5). В ходе КИ не было зарегистрировано ни одного клинически значимого отклонения параметров электрокардиограммы.

В периоде I этапа 2 через 48 ч после приема препарата Веспирейт® у одного добровольца были зарегистрированы клинически значимые отклонения данных физикального обследования (тахикардия и тахипноэ). Также у этого добровольца были зарегистрированы клинически значимые отклонения показателей жизненно важных функций (повышение температуры тела до 38,8 °С, увеличение ЧСС до 102 уд/мин и ЧДД до 24 в 1 мин), отклонения в результатах

клинического анализа крови [увеличение содержания нейтрофилов до 76,7% (норма 45–75%), снижение уровня эозинофилов до 0,2% (норма 0,5–5%), снижение уровня лимфоцитов до 15,6% (норма 19–37%), а также повышение СОЭ до 24 мм/ч (норма 2–10 мм/ч)], а также изменения в результатах биохимического анализа крови [увеличение уровня аланинаминотрансферазы до 81,1 Ед/л (норма 0–41 Ед/л), аспаратаминотрансферазы до 52,6 Ед/л (норма 0–40 Ед/л) и прямого билирубина до 0,30 мг/дл (норма 0–0,25 мг/дл)]. Добровольцу был поставлен диагноз корь, в связи с чем он был исключен из КИ и госпитализирован в инфекционное отделение (см. табл. 5).

Мониторинг НЯ на этапах 1 и 2 показал, что большинство (11 из 14) НЯ зарегистрированы на этапе 2 и после приема пищи (9 из 14 НЯ). На этапе 1 (n=24) было зарегистрировано два НЯ у одного добровольца (4,2%), на этапе 2 (n=24) – 12 НЯ у семи (29,2%) добровольцев (см. табл. 5). На этапе 3 (n=18) зарегистрировано пять НЯ у пяти (27,8%) добровольцев – все пять НЯ были зарегистрированы в первые три дня приема препарата Веспирейт® (см. табл. 5). Анализ НЯ, зарегистрированных после приема ИП в дозе 15 или 30 мг, указывает на увеличение частоты НЯ пропорционально увеличению разовой дозы препарата.

В ходе КИ на скрининге и этапах 1 и 3 отклонений от нормы параметров общего состояния при физикальном обследовании у всех здоровых добровольцев не наблюдалось.

На основании проведенного КИ фармакокинетические параметры и данные о безопасности препарата Веспирейт® (буспирон) были учтены при подготовке инструкции по медицинскому применению препарата.

**Обсуждение.** Учитывая, что буспирон в лекарственной форме таблеток немедленного высвобождения (BuSpar®, Спитомин® и др.) характеризуется ранее перечисленными недостатками фармакокинетического профиля, для улучшения фармакокинетических характеристик и повышения у пациентов комплаенса существует необходимость в создании форм с модифицированным высвобождением. Подобный положительный опыт уже прослеживается в научной литературе: например, в начале 2000-х годов в США компанией American Pharmaceutical International, Inc. были разработаны две пероральные дозированные формы буспилона с пролонгированным (замедленным) высвобождением [buspirone extended-release (ER) formulation]. Обе формы (А и В) содержали 30 мг буспилона, но различались профилем высвобождения действующего вещества – с высвобождением в течение 12 ч (вариант А) и в течение 24 ч (вариант В). Фармакокинетические параметры этих прототипов были изучены в ходе КИ у человека [17, 18]. В ходе КИ в каждом из трех периодов здоровые добровольцы принимали один из вариантов лекарственных форм с замедленным высвобождением в дозе 30 мг однократно или препарат сравнения буспирон в форме немедленного высвобождения (BuSpar®, 15 мг) по 15 мг, двукратно, с интервалом 12 ч. Фармакокинетические параметры (M±SD) препарата А для буспилона составили:  $C_{max}$  – 2,353±2,465 нг/мл,  $T_{max}$  – 5,438±1,711 ч,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  – 0,1188±0,0613 л/ч,  $T_{1/2}$  – 6,352±3,164 ч,  $AUC_{0-t}$  – 20,00±22,58 нг·ч/мл,  $AUC_{0-\infty}$  – 20,96±22,85 нг·ч/мл; для 1-ПП они составили:  $C_{max}$  – 6,256±2,396 нг/мл,  $T_{max}$  – 5,346±2,597 ч,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  – 0,0741±0,0199 л/ч,

$T_{1/2}$  – 7,373±1,712 ч,  $AUC_{0-t}$  – 89,83±50,44 нг·ч/мл,  $AUC_{0-\infty}$  – 97,32±57,20 нг·ч/мл. У препарата В для буспилона были получены следующие данные:  $C_{max}$  – 1,560±1,691 нг/мл,  $T_{max}$  – 7,741±4,077 ч,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  – 0,0894±0,0411 л/ч,  $T_{1/2}$  – 6,491±3,148 ч,  $AUC_{0-t}$  – 19,14±21,28 нг·ч/мл,  $AUC_{0-\infty}$  – 22,24±23,61 нг·ч/мл; для 1-ПП:  $C_{max}$  – 4,953±2,154 нг/мл,  $T_{max}$  – 5,185±2,675 ч,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  – 0,0594±0,0157 л/ч,  $T_{1/2}$  – 9,665±5,487 ч,  $AUC_{0-t}$  – 79,25±40,18 нг·ч/мл,  $AUC_{0-\infty}$  – 89,65±50,95 нг·ч/мл. Фармакокинетические параметры препарата BuSpar® для буспилона составили:  $C_{max}$  для первой 12-часовой дозы – 1,920±2,110 нг/мл и для второй 12-часовой дозы – 2,335±3,043 нг/мл,  $T_{max}$  для первой 12-часовой дозы – 0,85±0,39 ч и для второй 12-часовой дозы – 1,50±0,80 ч,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  – 0,1869±0,0393 л/ч,  $T_{1/2}$  – 2,958±1,179 ч,  $AUC_{0-t}$  – 11,97±14,64 нг·ч/мл,  $AUC_{0-\infty}$  – 12,90±15,05 нг·ч/мл; для 1-ПП:  $C_{max}$  для первой 12-часовой дозы – 6,223±1,886 нг/мл и для второй 12-часовой дозы – 6,787±2,521 нг/мл,  $T_{max}$  для первой 12-часовой дозы – 1,67±0,69 ч и для второй 12-часовой дозы – 2,41±0,94 ч,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  – 0,0736±0,0214 л/ч,  $T_{1/2}$  – 5,729±2,235 ч,  $AUC_{0-t}$  – 98,92±58,80 нг·ч/мл,  $AUC_{0-\infty}$  – 107,50±67,97 нг·ч/мл.

В вышеуказанных КИ было установлено, что профиль высвобождения двух новых лекарственных форм обеспечивает более высокую абсорбцию (модифицированное всасывание при приеме внутрь) буспилона и большую (на 70–90%) биодоступность, изменяет фармакокинетику в сторону увеличения доли активного буспилона и 6-ОН-бус (AUC<sub>0-t</sub> и AUC<sub>0-∞</sub> метаболита 1-ПП и отношение T<sub>1/2</sub> 1-ПП к T<sub>1/2</sub> буспилона у формы с модифицированным высвобождением было меньше, чем у референтного препарата BuSpar®), более длительно поддерживает целевой уровень лекарственного вещества в крови, а также сводит к минимуму нежелательные побочные эффекты. Также было показано снижение пиковых концентраций буспилона и его метаболита 1-ПП с увеличением при этом в 2 раза площади под кривой «плазменная концентрация – время» (AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>) и T<sub>1/2</sub> в сравнении с буспилоном немедленного высвобождения (BuSpar®, 15 мг), у которого этот показатель считается очень коротким. Авторы сделали заключение, что использование форм с модифицированным высвобождением оптимизирует фармакокинетический профиль препарата, повышает биодоступность буспилона и поддерживает его более стабильную плазменную концентрацию по сравнению с формой немедленного высвобождения, чем обеспечивает более продолжительное, предсказуемое и равномерное фармакологическое действие. Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением снижают межindividуальные различия в биодоступности и C<sub>max</sub>, что позволяет отказаться от индивидуального титрования дозы и может повысить эффективность и переносимость препарата, а также способствовать увеличению комплаентности пациентов [17, 18, 22].

Пилотные КИ компании «Валента Фарм» при разработке препарата Веспирейт® по новому показанию «функциональное головокружение», направленные на отбор лекарственных форм-прототипов для выбора финального продукта, показали, что фармакокинетические характеристики, в том числе для активного метаболита

6-ОН-бус, близки к параметрам успешных прототипов, раскрытых в работах A. Sakr и M. Andheria (2001) [17, 18, 23]. Полученные результаты свидетельствовали о возможности повышения биодоступности и увеличения MRT буспилона в форме модифицированного высвобождения по сравнению с традиционной формой немедленного высвобождения, дробный режим дозирования в два-три приема в течение дня, которой может оказать негативное влияние на соблюдение пациентом комплаенса и отражается в снижении эффективности лечения [24, 25]. По результатам проведенного КИ было отмечено достижение целевых параметров фармакокинетики для препарата Веспирейт® при его однократном приеме в дозе 15 мг в отношении  $T_{1/2}$  буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП, которые составили соответственно  $6,07 \pm 2,19$ ;  $7,55 \pm 1,64$  и  $4,73 \pm 1,59$  ч, по сравнению с формой немедленного высвобождения [11, 17, 19, 21, 23, 26–29], у которой  $T_{1/2}$  для буспилона не превышает 3 ч [11, 27, 28], а  $T_{1/2}$  для метаболита 1-ПП, по разным данным, составляет 4,8 ч [29],  $5,729 \pm 2,235$  ч [17, 18] и 4,57 ч [28].

На основании результатов КИ фазы I при однократном приеме препарата Веспирейт® в дозе 15 мг после приема пищи установлены основные средние значения фармакокинетических параметров, которые составили: для буспилона:  $C_{max} - 2,914 \pm 1,87$  нг/мл,  $T_{max} - 2,25$  ч,  $T_{1/2} - 6,07 \pm 2,19$  ч,  $AUC_{0-\infty} - 15,81 \pm 11,56$  ч • нг/мл,  $V_d/F - 11563,94 \pm 7313,89$  л,  $Cl/F - 1356,45 \pm 761$  л/ч; для 6-ОН-бус:  $C_{max} - 13,5 \pm 3,22$  нг/мл,  $T_{max} - 2,75$  ч,  $T_{1/2} - 7,55 \pm 1,64$  ч,  $AUC_{0-\infty} - 129,22 \pm 42,47$  ч • нг/мл,  $V_d/F - 1328,86 \pm 282,94$  л,  $Cl/F - 126,82 \pm 36,22$  л/ч; для 1-ПП:  $C_{max} - 3,696 \pm 1,48$  нг/мл,  $T_{max} - 3,5$  ч,  $T_{1/2} - 4,73 \pm 1,59$  ч,  $AUC_{0-\infty} - 39,40 \pm 31,22$  ч • нг/мл,  $V_d/F - 3357,94 \pm 1635,29$  л,  $Cl/F - 556,52 \pm 311,76$  л/ч. При интерпретации полученных в настоящем КИ результатов были сделаны выводы, что препарат Веспирейт® после приема внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Одновременный прием пищи замедляет его всасывание, но, благодаря снижению предсистемного клиренса, значительно повышается его биодоступность. Увеличение дозы препарата Веспирейт® с 15 до 30 мг сопровождалось ростом (почти в 2 раза)  $AUC_{0-\infty}$  буспилона и 6-ОН-бус, а также непропорциональным (в 2,5 раза) повышением экспозиции ( $AUC_{0-\infty}$ ) 1-ПП. Таким образом, увеличение дозы Веспирейта выше 15 мг не является целесообразным как с фармакокинетической, так и с клинической точки зрения, и для достижения целевых параметров фармакокинетики препарата оптимальным является применение Веспирейт® в дозе 15 мг в сутки в форме таблеток с пролонгированным высвобождением [11, 17, 19, 21, 23, 26–29]. Полученные данные, с одной стороны, полностью согласуются с информацией зарубежных научных публикаций по изучению фармакокинетики и фармакодинамики буспилона, а с другой – позволяют сделать вывод о том, что новая лекарственная форма препарата буспирон (Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг) обладает по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения более оптимальной фармакокинетикой. При однократном приеме препарата Веспирейт® в дозе 15 мг здоровыми добровольцами после приема пищи по сравнению с приемом натощак наблюдалось повышение отно-

сительной биодоступности и относительной степени всасывания буспилона, сопровождавшееся увеличением  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  буспилона в 1,5 раза и в 2,5 раза соответственно. Также отмечалось увеличение  $C_{max}$  6-ОН-бус в 1,4 раза и  $C_{max}$  1-ПП в 1,2 раза. Прием пищи не оказывал влияния на  $AUC_{0-t}$  6-ОН-бус и 1-ПП. Во время приема препарата Веспирейт® в дозе 15 мг натощак в течение 5 дней было достигнуто равновесное состояние. Значение кумуляции, рассчитанное как отношение средних геометрических параметров  $AUC_{0-\tau}/AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$ , свидетельствует об отсутствии статистически и клинически значимого накопления буспилона и его основных метаболитов. Оптимизированный фармакокинетический профиль препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, позволяет исключить индивидуальное титрование дозы и ожидать лучшего соотношения польза/риск препарата в результате достижения: повышения биодоступности буспилона; снижения межиндивидуальных различий в биодоступности и  $C_{max}$  буспилона; более стабильной плазменной концентрации буспилона со сниженными пиковыми уровнями и буспилона, и метаболита 1-ПП; увеличения в 1,2 раза площади под кривой «плазменная концентрация – время» ( $AUC_{0-\infty}$ ), увеличения в 2 раза периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и степени ретардации (MRT) буспилона (по сравнению с препаратом Buspin в дозе 5 мг: в 2 раза больше для буспилона и 1,4 раза для 6-ОН-бус, соответственно  $7,528 \pm 2,1568$  и  $3,519 \pm 0,7413$ ,  $8,670 \pm 1,8310$  и  $6,419 \pm 0,9681$ ), а также увеличения в 1,4 раза  $C_{max}$  и MRT 6-ОН-бус; снижения образования метаболита 1-ПП и соответственно уменьшения площади под фармакокинетической кривой  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $T_{1/2}$  метаболита 1-ПП; увеличения периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) для 6-ОН-бус; изменения соотношения в крови действующего вещества и его метаболитов – уменьшения отношения концентрации 1-ПП к концентрации буспилона и 6-ОН-бус, что формирует условия для полноценной реализации эффектов буспилона при минимизации риска побочных эффектов терапии, обусловленных рецепторным профилем 1-ПП (в частности, связанных с блокадой  $\alpha_2$ -адренорецепторов) [11, 17, 19, 21–23, 26–29]. По сравнению с формой немедленного высвобождения пролонгированная форма препарата Веспирейт® позволяет предложить однократный режим дозирования препарата в сутки.

Результаты данного КИ показали небольшую частоту зарегистрированных НЯ у здоровых добровольцев (их наблюдали у 19,7% участников), наиболее часто встречающимися НЯ у здоровых добровольцев были сонливость, головокружение и тошнота. Такие НЯ, как сонливость, головокружение, слабость, тошнота, рвота, головная боль, нарушение координации движений, гипотензия, ранее были зарегистрированы в КИ буспилона немедленно высвобождения и описаны в инструкциях по применению препарата BuSpar® [21, 29]. Для препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, при применении здоровыми добровольцами установлены частота НЯ, профиль безопасности и переносимости, по меньшей мере соответствующие известным данным о препарате буспирон в форме немедленного высвобождения (в ранее проведенных зарубежных КИ фармакокинетических параметров, а также в плацебоконтроли-

руемых КИ оригинального препарата BuSpar®). Приведенные данные дополнительно свидетельствуют, что улучшение фармакокинетических параметров, продемонстрированное лекарственной формой Веспирейт®, способно скорректировать профиль безопасности и переносимости буспирона.

**Заключение.** Использование новой лекарственной формы — таблетки с пролонгированным высвобождением препарата Веспирейт® обеспечивает более продолжительный (в течение 24 ч) и стабильный фармакологический эффект по сравнению с лекарственной формой немедленного

высвобождения, что может повысить эффективность и переносимость препарата в терапии пациентов с функциональным головокружением. Появление новой разработки на фармацевтическом рынке позволит повысить доступность медицинской помощи, а также сократит кратность приема до одного раза в сутки, тем самым создавая существенные удобства для пациентов и врачей, способствуя увеличению комплаентности, что позволяет ожидать достаточно высокого уровня приверженности пациентов терапии, который является одним из ключевых условий эффективности врачебной помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gammans RE, Westrick ML, Shea JP, et al. Pharmacokinetics of buspirone in elderly subjects. *J Clin Pharmacol.* 1989 Jan;29(1):72-8. doi: 10.1002/j.1552-4604.1989.tb03240.x
- Mezher AW, McKnight CA, Caplan JP. Buspirone Abuse: No Safe Haven. *Psychosomatics.* 2019 Sep-Oct;60(5):534-35. doi: 10.1016/j.psym.2018.12.008. Epub 2018 Dec 23.
- Temple DL Jr, Yevich JP, New JS. Buspirone: chemical profile of a new class of anxiolytic agents. *J Clin Psychiatry.* 1982 Dec;43(12 Pt 2):4-10.
- Jones BDM, Husain MI. Tranquilizer/Anxiolytics: Buspirone. In: Riederer P, Laux G, Nagatsu T, Le W, Riederer C (eds). *NeuroPsychopharmacotherapy.* Springer, Cham; 2021. doi: 10.1007/978-3-319-56015-1\_160-1
- Sramek JJ, Hong WW, Hamid S, et al. Meta-analysis of the safety and tolerability of two dose regimens of buspirone in patients with persistent anxiety. *Depress Anxiety.* 1999;9(3):131-4.
- Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Jun;19(2):93-107. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow
- Jajoo HK, Mayol RF, LaBudde JA, Blair IA. Metabolism of the antianxiety drug buspirone in human subjects. *Drug Metab Dispos.* 1989 Nov-Dec;17(6):634-40.
- Norman S. The uses of buspirone in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 1994;12(1):3-10.
- Garakani A, Murrough JW, Freire RC, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry.* 2020 Dec 23;11:595584. doi: 10.3389/fpsy.2020.595584
- Mayol RF, Adamson DS, Gammans RE, LaBudde JA. Pharmacokinetics and disposition of 14C-buspirone HCl after intravenous and oral dosing in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:210.
- Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res.* 2012 Jun 21;1461:111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032. Epub 2012 Apr 24.
- Caccia S, Vigano GL, Mingardi G, et al. Clinical pharmacokinetics of oral buspirone in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet.* 1988 Mar;14(3):171-7. doi: 10.2165/00003088-198814030-00005
- Gammans RE, Mayol RF, LaBudde JA. Metabolism and disposition of buspirone. *Am J Med.* 1986 Mar 31;80(3B):41-51. doi: 10.1016/0002-9343(86)90331-1
- Physician's Desk Reference. 45th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1991.
- Caccia S, Conti I, Vigano G, Garattini S. 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine as active metabolite of buspirone in man and rat. *Pharmacology.* 1986;33(1):46-51. doi: 10.1159/000138199
- Bianchi G, Garattini S. Blockade of alpha 2-adrenoceptors by 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (PmP) *in vivo* and its relation to the activity of buspirone. *Eur J Pharmacol.* 1988 Mar 15;147(3):343-50. doi: 10.1016/0014-2999(88)90167-7
- Sakr A, Andheria M. Pharmacokinetics of buspirone extended-release tablets: a single-dose study. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jul;41(7):783-9. doi: 10.1177/00912700122010582
- Sakr A, Andheria M. A comparative multi-dose pharmacokinetic study of buspirone extended-release tablets with a reference immediate-release product. *J Clin Pharmacol.* 2001 Aug;41(8):886-94. doi: 10.1177/00912700122010681
- Открытое, трехэтапное исследование переносимости, безопасности и фармакокинетических параметров препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия) при однократном применении с изучением фактора приема пищи и многократном применении у здоровых добровольцев. Протокол исследования № BUSP-01-01-2018. Отчет о результатах клинического исследования. Версия от 18.06.2019. [An open, three-stage study of tolerability, safety and pharmacokinetic parameters of the drug Buspirone, tablets with prolonged release, 15 mg (JSC "Valenta Pharm", Russia) with a single application with the study of the factor of food intake and repeated use in healthy volunteers. Study Protocol No. BUSP-01-01-2018. Report on the results of a clinical study. Version dated 06/18/2019 (In Russ.)].
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: "Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies". Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2002.
- BuSpar® (Bristol-Myers Squibb Company, USA). U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug label, revised November 2010. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/018731s051lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018731s051lbl.pdf) (accessed 01.09.2018).
- Goa KL, Ward A. Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs.* 1986 Aug;32(2):114-29. doi: 10.2165/00003495-198632020-00002
- Study report: a randomized, open label, three-treatment, three-period, three-sequence, crossover, pilot, comparative bioavailability study of buspirone 15 mg sustained release tablets [two different formulations — VPH016100 and VPH016101] of JSC Valenta Pharmaceuticals, Russia and three tablets of Buspin tablet [buspirone] 5 mg of Intas Pharmaceuticals, India, in healthy adult subjects under fasting condition. Version No.: 6.0, Date: 16-Dec-2015.
- Goldberg HL, Finnerty R. Comparison of buspirone in two separate studies. *J Clin Psychiatry.* 1982 Dec;43(12 Pt 2):87-91.
- Gammans RE, Mayol RF, Mackenthun AV, Sokyia LF. The relationship between buspirone bioavailability and dose in healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 1985 Apr-Jun;6(2):139-45. doi: 10.1002/bdd.2510060205
- Проспективное двухэтапное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики лекарственного препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), при его применении у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся головокружением. Протокол исследования № БУСП-02-02-2019. Отчет о клиническом исследовании 21.01.2020.

[A prospective, two-stage, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of Buspirone, prolonged-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia), when used in patients with autonomic dysfunction syndrome, accompanied

by dizziness. Study Protocol No. BUSP-02-02-2019. Clinical study report 01/21/2020 (In Russ.)].

27. Mahmood I, Sahajwalla C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Apr;36(4):277-87. doi: 10.2165/00003088-199936040-00003

28. Product monograph – Buspirone (buspirone hydrochloride tablets, USP, 5 mg and 10 mg). Pharmascience Inc.; 2016.

29. Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Спитомин®, таблетки 5 мг и 10 мг. [Instructions for medical use of the drug Spitomин®, tablets 5 mg and 10 mg (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.04.2023/26.07.2023/27.07.2023

### 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.

Остроумова О.Д. <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Максимов М.Л. <http://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>

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

Захарова Е.К. <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Владыкин А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2511-2992>

Глобенко А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>

Ищенко К.А. <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>

# Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении

Застенская Е.Н., Антоненко Л.М.

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

Персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ) представляет собой наиболее частую разновидность неясного хронического головокружения и значительно снижает качество жизни пациентов. Данных о коморбидных расстройствах, типичной практике ведения пациентов с ПППГ и эффективности комбинированной терапии ПППГ пока мало.

**Цель** исследования – выявление коморбидных расстройств и оценка эффективности комплексной терапии у пациентов с ПППГ.

**Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов (средний возраст –  $42,5 \pm 13,8$  года) с ПППГ. Всем пациентам было назначено комплексное лечение, включавшее антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), вестибулярную гимнастику, образовательную программу. У 28 пациентов в качестве лекарственной терапии использовался Арлеверт (комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг). Исходно и после курса лечения (в среднем через месяц) проводились клиническое отоневрологическое обследование, видеонистагмография, тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), Шкале тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI), Шкале тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), отоневрологическому опроснику и Шкале оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory, DHI).

**Результаты.** Все пациенты ранее имели ошибочные диагнозы, среди которых преобладали вертебробазиллярная недостаточность и хроническая ишемия головного мозга. В качестве основных коморбидных расстройств у 32 (53,33%) пациентов с ПППГ были тревожно-депрессивные расстройства (ТДР), у 20 (33,33%) пациентов – мигрень, 8 (13,33%) пациентов ранее перенесли периферические вестибулярные расстройства, которые не были диагностированы. Степень головокружения по отоневрологическому опроснику и DHI через месяц терапии снизилась в группе с ПППГ и ТДР с  $44,00 \pm 16,80$  до  $29,6 \pm 12,80$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и периферическими вестибулярными расстройствами – с  $49,20 \pm 14,04$  до  $31,60 \pm 17,69$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и мигренью – с  $43,58 \pm 16,28$  до  $28,50 \pm 7,20$  балла ( $p < 0,001$ ). Выраженность тревоги и депрессии по BAI уменьшилась в группе с ПППГ и ТДР с  $30,00 \pm 6,99$  до  $16,12 \pm 4,16$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и периферическими вестибулярными расстройствами – с  $28,40 \pm 8,35$  до  $16,60 \pm 4,62$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и мигренью – с  $24,11 \pm 3,80$  до  $14,26 \pm 3,43$  балла ( $p < 0,001$ ). Выраженность депрессии по BDI снизилась в группе с ПППГ и ТДР с  $9,62 \pm 5,26$  до  $6,25 \pm 3,20$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и периферическими вестибулярными расстройствами – с  $14,80 \pm 8,26$  до  $8,40 \pm 5,37$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и мигренью – с  $11,32 \pm 5,10$  до  $6,53 \pm 3,44$  балла ( $p < 0,001$ ). Выраженность тревоги по HADS уменьшилась в группе с ПППГ и ТДР с  $13,75 \pm 3,20$  до  $9,25 \pm 2,43$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и периферическими вестибулярными расстройствами – с  $12,40 \pm 5,77$  до  $7,80 \pm 3,83$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и мигренью – с  $14,26 \pm 3,16$  до  $8,74 \pm 2,18$  балла ( $p < 0,001$ ). Выраженность депрессии по HADS снизилась в группе с ПППГ и ТДР с  $4,88 \pm 4,12$  до  $3,88 \pm 3,09$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и периферическими вестибулярными расстройствами – с  $8,40 \pm 3,58$  до  $5,60 \pm 2,88$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и мигренью – с  $5,74 \pm 3,11$  до  $3,47 \pm 2,32$  балла ( $p < 0,001$ ). Ситуационная тревога по STAI уменьшилась в группе с ПППГ и ТДР с  $47,62 \pm 6,57$  до  $40,12 \pm 3,68$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и периферическими вестибулярными расстройствами – с  $58,20 \pm 7,85$  до  $48,00 \pm 7,65$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и мигренью – с  $46,26 \pm 7,01$  до  $35,68 \pm 5,11$  балла ( $p < 0,001$ ). Личностная тревога по STAI снизилась в группе с ПППГ и ТДР с  $52,25 \pm 10,73$  до  $42,12 \pm 7,06$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и периферическими вестибулярными расстройствами – с  $58,40 \pm 5,64$  до  $48,60 \pm 6,77$  балла ( $p < 0,001$ ), в группе с ПППГ и мигренью – с  $53,32 \pm 8,78$  до  $40,63 \pm 5,60$  балла ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Пациенты с ПППГ обычно имеют ошибочные диагнозы цереброваскулярного заболевания. Наиболее частыми коморбидными расстройствами при ПППГ являются тревожные расстройства и мигрень, реже периферические вестибулярные расстройства. Эффективен комплексный подход к ведению пациентов с ПППГ, включающий терапию коморбидных расстройств.

**Ключевые слова:** персистирующее постуральное перцептивное головокружение; коморбидные расстройства; тревожные расстройства; мигрень; периферические вестибулярные расстройства; терапия.

**Контакты:** Екатерина Николаевна Застенская; [zastik26@mail.ru](mailto:zastik26@mail.ru)

**Для ссылки:** Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):66–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-66-73

**Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness**

Zastenskaya E.N., Antonenko L.M.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Persistent postural perceptual dizziness (PPPD) is the most common cause of vague chronic vertigo and severely limits patients' quality of life. Limited data are available on comorbidities, the typical treatment of patients with PPPD, and the efficacy of combination therapy for PPPD.

**Objective:** to identify comorbid disorders and evaluate the efficacy of complex therapy in patients with PPPD.

**Material and methods.** Sixty patients (mean age  $42.5 \pm 13.8$  years) with PPPD were studied. All patients were prescribed complex treatment that included antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors), vestibular exercises, and an educational program. In 28 patients, Arlevert (combination of cinnarizine 20 mg + dimenhydrinate 40 mg) was used as drug therapy. A clinical otoneurologic examination, videonystagmography, assessments by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Dizziness Handicap Inventory (DHI) and otoneurologic examination were performed at baseline and at the end of treatment (mean, one month).

**Results.** All patients had previous misdiagnoses, among which vertebrobasilar insufficiency and chronic cerebral ischemia predominated. Thirty two (53.33%) patients with PPPD had anxiety-depressive disorders (ADD) as the main comorbidity, 20 (33.33%) patients had migraine, 8 (13.33%) patients had previously had peripheral vestibular disorders that were not diagnosed. The severity of dizziness according to the otoneurological questionnaire and the DHI decreased after one month of therapy in the group with PPPD and ADD from  $44.00 \pm 16.80$  to  $29.6 \pm 12.80$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and peripheral vestibular disorders – from  $49.20 \pm 14.04$  to  $31.60 \pm 17.69$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and migraine – from  $43.58 \pm 16.28$  to  $28.50 \pm 7.20$  points ( $p < 0.001$ ). The severity of anxiety and depression according to BAI decreased in the group with PPPD and ADD from  $30.00 \pm 6.99$  to  $16.12 \pm 4.16$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and peripheral vestibular disorders – from  $28.40 \pm 8.35$  to  $16.60 \pm 4.62$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and migraine – from  $24.11 \pm 3.80$  to  $14.26 \pm 3.43$  points ( $p < 0.001$ ). The severity of depression according to BDI decreased in the group with PPPD and ADD from  $9.62 \pm 5.26$  to  $6.25 \pm 3.20$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and peripheral vestibular disorders – from  $14.80 \pm 8.26$  to  $8.40 \pm 5.37$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and migraine – from  $11.32 \pm 5.10$  to  $6.53 \pm 3.44$  points ( $p < 0.001$ ). The severity of anxiety according to HADS decreased in the group with PPPD and ADD from  $13.75 \pm 3.20$  to  $9.25 \pm 2.43$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and peripheral vestibular disorders – from  $12.40 \pm 5.77$  to  $7.80 \pm 3.83$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and migraine – from  $14.26 \pm 3.16$  to  $8.74 \pm 2.18$  points ( $p < 0.001$ ). The severity of depression according to HADS decreased in the group with PPPD and ADD from  $4.88 \pm 4.12$  to  $3.88 \pm 3.09$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and peripheral vestibular disorders – from  $8.40 \pm 3.58$  to  $5.60 \pm 2.88$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and migraine – from  $5.74 \pm 3.11$  to  $3.47 \pm 2.32$  points ( $p < 0.001$ ). Situational anxiety according to STAI decreased in the group with PPPD and ADD from  $47.62 \pm 6.57$  to  $40.12 \pm 3.68$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and peripheral vestibular disorders – from  $58.20 \pm 7.85$  to  $48.00 \pm 7.65$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and migraine – from  $46.26 \pm 7.01$  to  $35.68 \pm 5.11$  points ( $p < 0.001$ ). Personal anxiety according to STAI decreased in the group with PPPD and ADD from  $52.25 \pm 10.73$  to  $42.12 \pm 7.06$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and peripheral vestibular disorders – from  $58.40 \pm 5.64$  to  $48.60 \pm 6.77$  points ( $p < 0.001$ ), in the group with PPPD and migraine – from  $53.32 \pm 8.78$  to  $40.63 \pm 5.60$  points ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Patients with PPPD are often misdiagnosed with cerebrovascular disease. The most common comorbid disorders in PPPD are anxiety disorders and migraine, and less commonly peripheral vestibular disorders. An integrated approach to the management of patients with PPPD, including treatment of comorbid disorders, is effective.

**Keywords:** persistent postural perceptual dizziness; comorbid disorders; anxiety disorders; migraine; peripheral vestibular disorders; therapy.

**Contact:** Ekaterina Nikolaevna Zastenskaya; [zastik26@mail.ru](mailto:zastik26@mail.ru)

**For reference:** Zastenskaya EN, Antonenko LM. Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness. *Nevrologiya, neiro-psikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):66–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-66-73

Самой частой разновидностью хронического головокружения является персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ), которое представляет собой хроническое нарушение равновесия, проявляющееся субъективной неустойчивостью или головокружением, усиливающимся в положении стоя и при зрительной стимуляции [1–5].

Диагностические критерии ПППГ были разработаны в 2017 г. Обществом Барани. ПППГ проявляется невращательным головокружением, которое может возникать приступообразно с кратковременными эпизодами неустойчивости при стоянии или ходьбе или в виде постоянного различной степени выраженности ощущения головокружения внутри головы, которое длится 3 мес и более. Выраженность головокружения может усиливаться при активных или пас-

сивных движениях, вертикальном положении и воздействии движущихся или сложных зрительных стимулов [1–7]. ПППГ вызывается обстоятельствами, которые нарушают равновесие, вызывают неустойчивость или головокружение, включая острые, эпизодические или хронические вестибулярные синдромы, другие неврологические, соматические или психологические расстройства. При этом симптомы вызывают значительные функциональные нарушения [1, 2, 6, 8, 9].

Поскольку ПППГ является функциональным заболеванием, рутинные тесты диагностики вестибулярной дисфункции и нейровизуализация часто не выявляют нарушения вестибулярной системы. Согласно диагностическим критериям Общества Барани, диагноз ПППГ часто основывается только на анамнестических данных [4].

В патогенезе ПППГ ведущую роль играет нарушение адаптации мозга к вестибулярному дефициту с увеличением зависимости от визуальной информации о самодвижении [8–14]. Причиной рассогласования, лежащего в основе ПППГ, может быть постоянный тревожный контроль за собственной постуральной устойчивостью из-за страха перед возможным падением. Проведенные исследования выявили изменение функциональных связей в головном мозге [13, 15]: снижение взаимосвязи между (пре)клиновидной и премоторной корой [15] и увеличение активации зрительной коры при вестибулярных нагрузках [16]. Первое нарушает регуляцию позы и движения тела, второе приводит к усилению зрительной зависимости [13, 15–17]. Чрезмерная зависимость от визуальной информации часто вызывает головокружение и/или постуральную неустойчивость в ситуациях с нестабильными визуальными стимулами (движущийся поток машин, мелькание витрин и т. д.) [13, 14]. Однако остается открытым вопрос, что именно приводит к развитию симптомов ПППГ у части пациентов, поскольку после одних и тех же нарушений у других больных эта дисфункция не развивается [7, 8, 18–22].

Своевременная диагностика ПППГ, выявление и эффективное лечение коморбидных расстройств при ПППГ обсуждаются как важное направление ведения пациентов с ПППГ [19, 20, 23–25]. В нашей стране мало изучены типичная практика ведения пациентов с ПППГ, коморбидные расстройства при ПППГ и эффективность комбинированной терапии ПППГ с учетом коморбидных расстройств.

**Цель** исследования – выявление коморбидных расстройств и оценка эффективности комплексной терапии у пациентов с ПППГ.

**Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов (20 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 21 года до 72 лет (средний возраст – 42,5±13,8 года) с ПППГ. Исследование получило одобрение этического комитета Сеченовского Университета (протокол № 01-20 от 22.01.2020).

Диагноз ПППГ был установлен на основании диагностических критериев ПППГ [4]. Тревожное, депрессивное расстройство диагностировалось на основании исследовательских диагностических критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Перенесенные вестибулярные расстройства: вестибулярный нейронит и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – были установлены на основании диагностических критериев МКБ-10. Мигрень с аурой и без ауры, а также критерии вестибулярной мигрени были основаны на третьем издании Международной классификации расстройств головной боли (International Classification of Headache Disorders, ICHD), опубликованном Международным обществом головной боли (International Headache Society, IHS) [26].

Были проанализированы данные анамнеза до обращения пациентов в клинику: давность головокружения, устанавливаемые ранее диагнозы, проводимое лечение и его эффективность. Для постановки диагноза и исключения других причин головокружения было проведено стандартное соматическое, неврологическое и нейровестибулярное обследование: проба Хальмаги, проба со встряхиванием головы, проба Унтербергера, проба Валь-

сальвы и гипервентиляционная проба. Всем пациентам выполнена видеонистагмография с исследованием спонтанного, установочного и позиционного нистагма. Для оценки выраженности тревоги и депрессии использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), Шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI), Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), для оценки выраженности головокружения – отоневрологический опросник и Шкала оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory, DHI).

После постановки диагноза ПППГ и диагностики коморбидных расстройств было назначено комплексное лечение, включавшее селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), вестибулярную гимнастику и образовательную терапию с элементами когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Профилактическое лечение мигрени назначалось индивидуально и дополнительно включало бета-блокаторы, вазобрал. При выявлении рецидива отолитиаза при ДППГ проводились лечебные маневры. У 28 пациентов использовался Арлеверт (комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг).

Все пациенты подписали информированное согласие. Повторное обследование проводилось после курса лечения (в среднем через месяц, 30±10 дней).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10. Для определения средних величин и стандартных отклонений использовалась программа описательной статистики. Все показатели приведены в формате: среднее значение ± стандартное отклонение. Значимость групповых различий для двух групп количественных признаков с нормальным распределением оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки различий между двумя независимыми выборками применялся метод непараметрической статистики: оценивался U-критерий Манна–Уитни. Проводился анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев: оценивался критерий  $\chi^2$ . Кроме того, использовались методы выявления связи между признаками: методы корреляции Пирсона и Спирмена.

**Результаты.** У 32 (53,33%) пациентов (53% женщин и 47% мужчин) в качестве основного коморбидного расстройства установлено тревожно-депрессивное расстройство (ТДР), у 20 (33,33%) пациентов (95% женщин и 5% мужчин) – мигрень, у остальных 8 (13,3%) пациентов (75% женщин и 15% мужчин) обнаружены ранее не диагностированные заболевания периферической вестибулярной системы (табл.1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, средняя длительность заболевания была значимо выше в группе пациентов, у которых ранее не была диагностирована мигрень.

Ни одному из пациентов ранее не был установлен диагноз ПППГ, не выявлены эмоциональные расстройства, мигрень, перенесенные периферические вестибулярные расстройства. Жалобы на головокружение были интерпретированы как проявление цереброваскулярного заболевания, нестабильности шейного отдела позвоночника, синдрома вегетативной дистонии. Диагнозы паци-

Таблица 1. *Характеристика групп пациентов с PPPG и коморбидными расстройствами*

Table 1. *Characteristics of groups of patients with PPPD and comorbid disorders*

Показатель	Группа		
	ПППГ и ТДР	ПППГ и перенесенные вестибулярные расстройства	ПППГ и мигрень
Количество, n (%)	32 (53,33)	8 (13,3)	20 (33,33)
Средний возраст, годы, M±σ	42,41±14,84	44±9,23	41,60±11,94
Половой состав, М/Ж	17/15	4/4	19/1
Средняя длительность заболевания, мес, M±σ	14,24±10,82	7,5±4,6	19,66±15,33*

*Примечание.* \* – различия статистически значимы.

ентов с PPPG до обращения в клинику представлены в табл. 2.

Самыми частыми заболеваниями, на фоне которых развивалось PPPG, были тревожное и паническое расстройства, которые отмечались у 45 (75%) пациентов, у остальных 15 (25%) пациентов PPPG развилось на фоне перенесенного вестибулярного нарушения, мигрени (табл. 3).

У 57 (95%) пациентов не было обнаружено значимых нарушений при клиническом отоневрологическом обследовании и по результатам видеонистагмографии.

Таблица 2. *Ошибочные диагнозы у пациентов с PPPG*

Table 2. *Misdiagnosis in patients with PPPD*

Диагноз	Число больных, n (%)
Хроническая ишемия мозга	28 (46,7)
Вертебробазилярная недостаточность	16 (26,7)
Нестабильность шейного отдела позвоночника	7 (11,6)
Синдром вегетативной дистонии	9 (15)

Таблица 3. *Заболевания, на фоне которых развилось PPPG*

Table 3. *Diseases on the background of which PPPD developed*

Диагноз	Число больных, n (%)
Тревожное расстройство	37 (61,7)
Паническое расстройство	8 (13,3)
Вестибулярный нейронит	3 (5)
Приступ ДППГ	5 (8,3)
Приступ вестибулярной мигрени	7 (11,7)

У 3 (5%) больных отмечались слабоположительные пробы Хальмаги и Унтербергера, у 2 (3,3%) – положительная проба со встряхиванием головы, что указывало на легкие остаточные явления перенесенного вестибулярного нейронита. У этих пациентов отмечалась легкая неустойчивость при выполнении усложненной пробы Ромберга.

На фоне комплексной терапии во всех группах пациентов отмечено существенное снижение выраженности головокружения (табл. 4) и эмоциональных нарушений (табл. 5).

В качестве примера эффективного лечения PPPG приводим клиническое наблюдение.

*Пациентка Г., 25 лет, в анамнезе головные боли (ГБ) с подросткового возраста по типу мигрени без ауры 1 раз в месяц. За последний год стала отмечать учащение и усиление приступов ГБ. Последние 3 мес ГБ (до 8–10 баллов по визуальной аналоговой шкале) возникает до 15 раз в месяц, носит пульсирующий характер, в височной области, чаще с левой стороны, усиливается при физической активности, сопровождается тошнотой, фото- и фонофобией, продолжается до 6–12 ч. Провоцирующими факторами пациентка считает стресс, недосыпание. Усиление и учащение ГБ связывает с психотравмирующим событием год назад (смерть близкого человека). Также в течение последнего года отмечает эпизоды головокружения вращательного характера с тошнотой, рвотой, длительностью от одного до нескольких часов, эпизоды повторяются до 4–5 раз в месяц. В течение полугода пациентка отмечает появление постоянного головокружения в виде ощущения неустойчивости, которое возникает при переходе в вертикальное положение.*

Таблица 4. *Выраженность головокружения в группах пациентов с PPPG до и после лечения (средний суммарный балл отоневрологического опросника и шкалы оценки головокружения, M±σ)*

Table 4. *Severity of dizziness in groups of patients with PPPD before and after treatment (mean total score of the otoneurologic questionnaire and dizziness assessment scale, M±σ)*

Группа	Выраженность головокружения	
	до лечения	после лечения
ПППГ и ТДР	44,00±16,80	29,6±12,80**
ПППГ и перенесенные вестибулярные расстройства	49,20±14,04*	31,60±17,69**
ПППГ и мигрень	43,58±16,28	28,5±7,20**

*Примечания.* \* – различия между группами при первичном осмотре статистически значимы; \*\* – различия до и после лечения статистически значимы (здесь и в табл. 5).

Таблица 5. *Выраженность тревоги и депрессии в группах пациентов с PPPG до и после лечения, баллы,  $M \pm \sigma$* Table 5. *The severity of anxiety and depression in groups of patients with PPPD before and after treatment, scores,  $M \pm \sigma$* 

Показатель	ПППГ и ТДР		ПППГ и перенесенные вестибулярные расстройства		ПППГ и мигрень	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкала тревоги Бека	30,00±6,99	16,12±4,16**	28,40±8,35	16,60±4,62**	24,11±3,80	14,26±3,43**
Шкала депрессии Бека	9,62±5,26	6,25±3,20**	14,80±8,26	8,40±5,37**	11,32±5,10	6,53±3,44**
HADS (тревога)	13,75±3,20	9,25±2,43**	12,40±5,77	7,80±3,83**	14,26±3,16	8,74±2,18**
HADS (депрессия)	4,88±4,12	3,88±3,09**	8,40±3,58	5,60±2,88**	5,74±3,11	3,47±2,32**
STAI (ситуационная тревога)	47,62±6,57	40,12±3,68**	58,20±7,85*	48,00±7,65**	46,26±7,01	35,68±5,11**
STAI (личностная тревога)	52,25±10,73	42,12±7,06**	58,40±5,64*	48,60±6,77**	53,32±8,78	40,63±5,60**

ние, усиливается при взгляде на движущиеся предметы. Особенную сложность отмечает при посещении супермаркета, не может смотреть на стеллажи с товарами, резко усиливается ощущение неустойчивости. Также отмечает усиление головокружения при движениях головой. Врачом по месту жительства поставлен диагноз вегетососудистой дистонии. Пациентка принимает нимесил, цитрамон с умеренным положительным эффектом.

В неврологическом статусе патологии не выявлено. Орто статическая проба отрицательна. Отоневрологическое обследование: движение глаз в полном объеме, проба Хальмаги — отрицательна, тест саккад — не нарушен, плавное зрительное слежение — не нарушено, проба Фишера—Барре — отрицательна, в простой и усложненной позе Ромберга — устойчива, проба Ромберга — отрицательна, проба Унтербергерера — отрицательна, проба на адиадохокинез — отрицательна, тандемная ходьба — не нарушена, фланговая ходьба — не нарушена, стойка на одной ноге — устойчива более 30 с, пробы Дикса—Холлпайка, МакКлюра—Пагнини — отрицательны с обеих сторон.

Вестибулометрия с видеоокулографией не выявила нистагма, а также нарушения саккадических и плавных следящих движений глазных яблок. Проведена битермальная (+30 °C и +44 °C) бинауральная водная калорическая проба, которая не выявила значимой асимметрии по стороне стимуляции, асимметрия составила 1% при норме до 25%. Абсолютные значения скорости калорического нистагма были в пределах нормы во всех пробах. Реакция зрительного супрессии без особенностей. Субъективно калорическое головокружение отчетливо выражено с обеих сторон. По результатам исследования не выявлено признаков лабиринтной дисфункции.

Магнитно-резонансная томография не выявила патологических изменений в головном мозге и данных, свидетельствующих о наличии невроаскулярного конфликта.

Общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы, уровень витамина D<sub>3</sub> в крови были без патологических изменений.

По отоневрологическому опроснику и шкале оценки головокружения результат составил 38 баллов, что соответствует умеренной выраженности головокружения.

Оценка тревоги и депрессии: по Шкале тревоги Бека — 25 баллов, что соответствует среднему уровню тревоги, по Шкале депрессии Бека — 12 баллов, что соответствует легкой депрессии, по Шкале тревоги Спилбергера: ситуационная тревога — 45 баллов, личностная тревога — 47 баллов, что соответствует высокому уровню тревоги по шкалам ситуативной и личностной тревожности.

По результатам обследования пациентке установлен диагноз: хроническая мигрень без ауры, вестибулярная мигрень, PPPG, ТДР.

С пациенткой проводились образовательные беседы в отношении ее состояния, имеющихся заболеваний, при этом отмечался благоприятный прогноз заболеваний, возможность существенного улучшения состояния при соблюдении гигиены сна, режима питания, регулярной физической активности, лекарственной терапии. Учитывая высокую частоту и выраженность приступов ГБ и головокружения, наличие ТДР, больной назначено профилактическое лечение, включающее Вазобрал две таблетки в сутки, венлафаксин 75 мг/сут.

Для купирования приступа мигрени были рекомендованы триптаны (не более 10 таблеток в месяц), для лечения головокружения был назначен низкодозовый комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг (Арлеверт) по одной таблетке 3 раза в день. Пациентке проводились вестибулярная гимнастика и образовательная программа (с элементами КПТ). Рекомендовано ведение дневника ГБ и головокружений с фиксацией длительности и выраженности приступа ГБ и головокружения.

Через 1 мес лечения частота ГБ уменьшилась до трех приступов в месяц, приступов головокружения не отмечалось, выраженность ощущения неустойчивости значительно уменьшилась, больная стала самостоятельно ходить за покупками, гулять, выраженность эмоциональных нарушений значительно уменьшилась: по Шкале тревоги Бека — 11 баллов, что соответствует низкому уровню тревоги, по Шкале депрессии Бека — 6 баллов, что указывает на отсутствие депрессивных симптомов. По Шкале тревоги Спилбергера: ситуационная тревога — 26 баллов, личностная тревога — 27 баллов, что соответствует низкому уровню тревоги по шкалам ситуативной и личностной тревожности.

Представленное наблюдение отражает типичные для всей группы пациентов с ПППГ особенности: отсутствие диагностики ПППГ, мигрени и ТДР, ошибочная диагностика другого заболевания (вегетососудистая дистония), значительное снижение функциональной активности и качества жизни пациента. Выявление реальных заболеваний вместо вегетососудистой дистонии и комплексное лечение этих заболеваний привели к почти полному регрессу ПППГ, уменьшению частоты ГБ и выраженности эмоциональных нарушений.

**Обсуждение.** Диагностика ПППГ, вестибулярной мигрени, вестибулярного нейронита и ДППГ врачами общей практики и неврологами остается на низком уровне. При этом отмечается гипердиагностика сосудистых заболеваний головного мозга, что приводит к назначению неэффективного лечения и усугублению симптомов ПППГ и коморбидных расстройств [24, 25, 27].

Фоновыми заболеваниями, которые могут спровоцировать начало ПППГ, могут быть тревожное и паническое расстройства, центральные и периферические вестибулярные нарушения, липотимические состояния, черепно-мозговая травма. В нашем исследовании самыми частыми пусковыми факторами ПППГ были тревожное и паническое расстройства, реже развитие ПППГ провоцировалось перенесенными вестибулярными нарушениями: вестибулярным нейронитом, ДППГ, вестибулярной мигренью. В ходе исследования были выявлены тревожные расстройства разной степени выраженности во всех группах пациентов. Тревожные расстройства играют важную роль в возникновении и поддержании ПППГ, тогда как ПППГ поддерживает и усиливает уровень тревоги [2, 3, 5, 7]. Высокий уровень тревоги приводит к худшему прогнозу у пациентов с ПППГ. Также следует выделить еще один аспект возможной причины хронизации головокружения — это несвоевременная диагностика и лечение вестибулярных расстройств. Повышение тревоги отмечается при различных периферических и центральных вестибулярных расстройствах: вестибулярной мигрени, ДППГ, вестибулярном нейроните [9, 21, 24, 27]. Это необходимо учитывать при выборе методов лечения. Важно одновременно воздействовать на вестибулярную дисфункцию и эмоциональные расстройства [5, 7, 28]. В нашем исследовании были выявлены значимо большая выраженность головокружения и более высокий уровень ситуационной и личностной тревоги по шкале Спилбергера при первичном осмотре в группе пациентов с ПППГ, перенесших периферическое вестибулярное расстройство, которое не было диагностировано, что могло способствовать развитию ПППГ. Периферические вестибулярные расстройства характеризуются тяжело субъективно переживаемым головокружением с активацией связей вестибулярной системы с вегетативными центрами головного мозга, что приводит к усилению тревоги из-за страха падения и тошноты, а состояние повышенной тревожности способствует хронизации головокружения [1–3, 5, 7–10, 24, 28].

Проведенные ранее исследования эффективности различных методов лечения ПППГ показали наибольшую

эффективность комбинированной терапии, состоящей из образовательной программы с элементами КПТ, вестибулярной реабилитации и назначения антидепрессантов группы СИОЗС [1, 28–31].

В нашем исследовании пациенты получали комплексное лечение ПППГ, включавшее образовательную программу с элементами КПТ, вестибулярную гимнастику, антидепрессанты группы СИОЗС. Пациентам с ПППГ и вестибулярной мигренью подбор профилактического лечения проводился индивидуально. Высокую эффективность в лечении головокружения и хорошую переносимость показал низкодозовый комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт). Входящий в состав препарата циннаризин блокирует кальциевые каналы преимущественно на уровне рецепторного отдела вестибулярной системы, что уменьшает чувствительность волосковых клеток к вестибулярным раздражителям [32–34]. Дименгидринат обладает антигистаминными и холинолитическими свойствами и действует преимущественно на уровне центральных отделов вестибулярной системы [32–34]. Эффективность Арлеверта обусловлена синергичным действием входящих в его состав компонентов, усиливающих действие друг друга. Во многих исследованиях препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с вестибулярным головокружением центрального и/или периферического генеза [32–34]. Было показано значимо большее снижение выраженности головокружения на фоне применения препарата по сравнению с плацебо или лечением циннаризином и дименгидрином, которые назначались отдельно, даже в более высоких дозах. Арлеверт показал высокую эффективность у пациентов с вестибулярным нейронитом через 1 и 4 нед приема, при этом серьезных нежелательных явлений не зафиксировано ни у одного пациента [34]. Опубликованный в 2022 г. метаанализ эффективности и безопасности низкодозового комбинированного препарата циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг в лечении пациентов с вестибулярным головокружением на основании исследования объединенных исходных данных четырех отдельных рандомизированных двойных слепых клинических исследований предоставил дополнительные доказательства того, что лечение фиксированной комбинацией циннаризина и дименгидрината приводит к эффективному и клинически значимому уменьшению головокружения наряду с хорошей переносимостью препарата при различных видах вестибулярных нарушений [35].

**Заключение.** Таким образом, в клинической практике ПППГ редко диагностируется, пациенты длительно наблюдаются с ошибочным диагнозом цереброваскулярного заболевания или вегетососудистой дистонии. Наиболее частыми коморбидными расстройствами при ПППГ являются тревожные расстройства и мигрень, реже — периферические вестибулярные расстройства. Эффективен комплексный подход к ведению пациентов с ПППГ, включающий терапию коморбидных расстройств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Staab JP. Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Semin Neurol*. 2020 Feb;40(1):130-7. doi: 10.1055/s-0039-3402736. Epub 2020 Jan 14.
2. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018 Feb;18(1):5-13. doi: 10.1136/practneurol-2017-001809. Epub 2017 Dec 5.

3. Антоненко ЛМ. Лекарственные и нелекарственные методы лечения головокружения. *Медицинский совет*. 2021;(2):39-44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44 [Antonenko LM. Drug and non-drug treatments of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):39-44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44 (In Russ.)].
4. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191-208. doi: 10.3233/VES-170622
5. Антоненко ЛМ. Современные аспекты лечения различных видов головокружения. *Медицинский совет*. 2021;(19):91-8. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-91-98 [Antonenko LM. Current aspects of the treatment of different types of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):91-8. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-91-98 (In Russ.)].
6. Webster KE, Kamo T, Smith L, et al. Non-pharmacological interventions for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 13;3(3):CD015333. doi: 10.1002/14651858.CD015333.pub2
7. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Персистирующее постуральное перцептивное головокружение и коморбидные нарушения: современные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(43):38-44. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-43-38-44 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Persistent Postural Perceptual Vertigo and Comorbid Disorders: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(43):38-44. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-43-38-44 (In Russ.)].
8. Powell G, Derry-Sumner H, Rajenderkumar D, et al. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology*. 2020 May 5;94(18):e1929-e1938. doi: 10.1212/WNL.00000000000009373. Epub 2020 Apr 16.
9. Dieterich M, Staab JP. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):107-13. doi: 10.1097/WCO.0000000000000417
10. Teh CS, Prepageran N. The impact of disease duration in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) on the quality of life, dizziness handicap and mental health. *J Vestib Res*. 2022;32(4):373-80. doi: 10.3233/VES-210087
11. Zhang L, Jiang W, Tang L, et al. Older patients with persistent postural-perceptual dizziness exhibit fewer emotional disorders and lower vertigo scores. *Sci Rep*. 2022 Jul 13;12(1):11908. doi: 10.1038/s41598-022-15987-w
12. Guerraz M, Yardley L, Bertholon P, et al. Visual vertigo: symptom assessment, spatial orientation and postural control. *Brain*. 2001 Aug;124(Pt 8):1646-56. doi: 10.1093/brain/124.8.1646
13. De Vestel C, De Hertogh W, Van Rompaey V, Vereeck L. Comparison of Clinical Balance and Visual Dependence Tests in Patients With Chronic Dizziness With and Without Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Cross-Sectional Study. *Front Neurol*. 2022 May 24;13:880714. doi: 10.3389/fneur.2022.880714
14. Waterston J, Chen L, Mahony K, et al. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: Precipitating Conditions, Co-morbidities and Treatment With Cognitive Behavioral Therapy. *Front Neurol*. 2021 Dec 24;12:795516. doi: 10.3389/fneur.2021.795516
15. Li K, Si L, Cui B, et al. Altered intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102216. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102216. Epub 2020 Feb 18.
16. Lee JO, Lee ES, Kim JS, et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2018 Aug;39(8):3340-53. doi: 10.1002/hbm.24080. Epub 2018 Apr 15.
17. Söhsten E, Bittar RS, Staab JP. Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *J Vestib Res*. 2016 Jul 2;26(3):319-26. doi: 10.3233/VES-160583
18. Kabaya K, Tamai H, Okajima A, et al. Presence of exacerbating factors of persistent perceptual-postural dizziness in patients with vestibular symptoms at initial presentation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022 Jan 25;7(2):499-505. doi: 10.1002/lio2.735
19. Cousins S, Kaski D, Cutfield N, et al. Predictors of clinical recovery from vestibular neuritis: a prospective study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Mar 22;4(5):340-6. doi: 10.1002/acn3.386
20. Cousins S, Cutfield NJ, Kaski D, et al. Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. *PLoS One*. 2014 Sep 18;9(9):e105426. doi: 10.1371/journal.pone.0105426
21. Парфенов ВА. Вестибулярный нейронит. *Медицинский совет*. 2021;(2):31-6. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-36 [Parfenov VA. Vestibular neuronitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):31-6. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-36 (In Russ.)].
22. Zhao M, Chen G, Zhang L, et al. [Research progress on the questionnaire related to persistent postural-perceptual dizziness]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2023 May;37(5):398-402. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.016 (In Chinese).
23. Ak AK, Celebisoy N, Özdemiş HN, Gökçay F. Vestibular migraine and persistent postural perceptual dizziness: Handicap, emotional comorbidities, quality of life and personality traits. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Oct;221:107409. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107409. Epub 2022 Aug 5.
24. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Оптимизация ведения пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью. *Медицинский совет*. 2022;(23):94-100. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Optimizing the management of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(23):94-100. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100 (In Russ.)].
25. Беденко АС, Антоненко ЛМ. Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. *Медицинский совет*. 2022;(2):63-9. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69 [Bedenko AS, Antonenko LM. Vitamin D and homocysteine in benign paroxysmal positional vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(2):63-9. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69 (In Russ.)].
26. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines Migraine. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
27. Парфенов ВА. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 [Parfenov VA. Meniere's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 (In Russ.)].
28. Popkirov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Oct 13;20(12):50. doi: 10.1007/s11940-018-0535-0
29. Soto E, Vega R, Sesena E. Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *J Vestib Res*. 2013;23(3):119-37. doi: 10.3233/VES-130494
30. Min S, Kim JS, Park HY. Predictors of treatment response to pharmacotherapy in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *J Neurol*. 2021 Jul;268(7):2523-32. doi: 10.1007/s00415-021-10427-7. Epub 2021 Feb 5.

31. Yu YC, Xue H, Zhang YX, Zhou J. Cognitive Behavior Therapy as Augmentation for Sertraline in Treating Patients with Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 7;2018:8518631. doi: 10.1155/2018/8518631
32. Kessler L, Bogner-Steinberg I, Baumann W, Skurczynski W. Treatment of vestibular vertigo: comparison of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg with the 2.5-fold higher dosed active drugs in monotherapy. A prospective, randomized, reference-controlled, two-center, double-blind study. *Arch Sensol Neurootol Sci Pract*. 2012;7:1-13.
33. Pytel J, Nagy G, Toth A, et al. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):84-98. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.010
34. Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotny M. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate versus Betahistidine in the Treatment of Otogenic Vertigo: A Double-Blind, Randomised Clinical Study. *Clin Drug Investig*. 2005;25(6):377-89. doi: 10.2165/00044011-200525060-00003
35. Scholtz AW, Waldfahrer F, Hampel R, Weisshaar G. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg in the Treatment of Patients with Vestibular Vertigo: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised, Double-Blind, Controlled Clinical Trials. *Clin Drug Investig*. 2022 Sep;42(9):705-20. doi: 10.1007/s40261-022-01184-0. Epub 2022 Jul 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
06.05.2023/19.07.2023/20.07.2023

### 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.

Застенская Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2012-5786>  
Антоненко Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>

# Клинический опыт применения цитиколина при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза

Щепанкевич Л.А.<sup>1,2</sup>, Грибачева И.А.<sup>1</sup>, Попова Т.Ф.<sup>1</sup>, Танеева Е.В.<sup>2</sup>, Рерих К.В.<sup>2</sup>, Петрова Е.В.<sup>1</sup>, Щепанкевич М.С.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

<sup>1</sup>Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; <sup>2</sup>Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Сердечно-сосудистые факторы значимо увеличивают риск возникновения сосудистых когнитивных нарушений (СКН). В настоящее время специфических методов лечения СКН не существует. Многообещающей терапевтической стратегией является назначение цитиколина, имеющего нейропротекторный эффект.

**Цель** исследования – оценить влияние лечения цитиколином (Нооцил®) на когнитивные функции и качество жизни (КЖ) пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН), развившимися на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза.

**Материал и методы.** В открытое проспективное наблюдательное исследование включены 32 пациента с сосудистыми УКН, подтвержденными результатами нейровизуализации, получающие базисную терапию (антигипертензивная, липидснижающая, антиагрегантная) и достигшие целевых уровней артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности. Все пациенты проходили обследование с оценкой нейропсихологического статуса (MoCA-тест). Эффективность терапии оценивали по опроснику качества жизни The Short Form-36 (SF-36).

**Результаты.** Ведущие жалобы пациентов были представлены в виде нарушения концентрации внимания, быстрой утомляемости, забывчивости, лабильности настроения, нарушения сна, чаще по типу ранних пробуждений, головной болью. Спустя 3 мес приема препарата Нооцил® все пациенты отметили повышение работоспособности, улучшение концентрации внимания, запоминания и воспроизведения полученной информации, улучшились как физические, так и психические показатели КЖ. Положительная динамика в отношении когнитивного статуса (преимущественно функций внимания, кратковременной памяти, множественных аспектов исполнительных функций), КЖ пациентов, связанная с влиянием терапии препаратом Нооцил®, сопровождалась отсутствием нежелательных явлений. Отличительной чертой отечественного цитиколина (Нооцил®) является наличие оригинальной формы выпуска – флакон 240 мл для приема per os, что позволяет повысить приверженность длительной терапии.

**Заключение.** Показана эффективность, безопасность и хорошая переносимость терапии Нооцилом® у больных с додементными СКН.

**Ключевые слова:** сосудистые умеренные когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; атеросклероз; цитиколин; Нооцил®; нейропротективная терапия.

**Контакты:** Лариса Александровна Щепанкевич; [shepankevich@rambler.ru](mailto:shepankevich@rambler.ru)

**Для ссылки:** Щепанкевич ЛА, Грибачева ИА, Попова ТФ, Танеева ЕВ, Рерих КВ, Петрова ЕВ, Щепанкевич МС. Клинический опыт применения цитиколина при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):74–79. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-74-79

## Clinical experience with the use of citicoline in mild cognitive impairment of vascular origin

Shchepankevich L.A.<sup>1,2</sup>, Gribacheva I.A.<sup>1</sup>, Popova T.F.<sup>1</sup>, Taneeva E.V.<sup>2</sup>, Roerich K.V.<sup>2</sup>, Petrova E.V.<sup>1</sup>, Shchepankevich M.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; <sup>2</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

<sup>1</sup>52, Krasny Pros., Novosibirsk 630091, Russia; <sup>2</sup>130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

Cardiovascular factors significantly increase the risk of vascular cognitive impairment (VCI). Currently, there are no specific treatments for VCI. A promising therapeutic strategy is the administration of citicoline, which has a neuroprotective effect.

**Objective:** to evaluate the effect of treatment with citicoline (Noocil®) on cognitive function and quality of life (QoL) in patients with mild cognitive impairment (MCI) developed in a background of arterial hypertension and cerebral arteriosclerosis.

**Material and methods.** An open-label prospective observational study enrolled 32 patients with neuroimaging-confirmed vascular cognitive impairment who received baseline therapy (antihypertensive, lipid-lowering, and antiplatelet therapy) and achieved target blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol levels. All patients were assessed with a neuropsychological status assessment (MoCA-test). The efficacy of therapy was assessed by the Short Form-36 Quality of Life Questionnaire (SF-36).

**Results.** The most common complaints of the patients were poor concentration, fatigue, forgetfulness, mood lability, sleep disturbances, more often in the form of early waking, and headaches. After 3 months of taking the drug Noocil®, all patients noted an increase in the ability to work, an improvement in concentration, memory and reproduction of the information received, both physical and mental indicators of QoL improved. The positive dynamics in terms of cognitive status (especially the functions of attention, short-term memory, several aspects of executive functions), QoL of patients, which was associated with the effect of Noocil® therapy, was accompanied by the absence of adverse events. A distinct-

*tive feature of domestic citicoline (Noocil®) is the presence of an original dosage form — a 240 ml bottle for oral administration, which improves adherence to long-term therapy.*

**Conclusion.** *The efficacy, safety and good tolerability of Noocil® therapy in patients with predemental VCI was demonstrated.*

**Keywords:** *moderate vascular cognitive impairment; arterial hypertension; atherosclerosis; citicoline; Noocil®; neuroprotective therapy.*

**Contact:** *Larisa Alexandrovna Shchepankevich; shchepankevich@rambler.ru*

**For reference:** *Shchepankevich LA, Gribacheva IA, Popova TF, Taneeva EV, Roerich KV, Petrova EV, Shchepankevich MS. Clinical experience with the use of citicoline in mild cognitive impairment of vascular origin. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):74–79. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-74-79*

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) определяются как объективное снижение когнитивных функций (КФ), о котором сообщает сам пациент или его родственник; однако они не оказывают влияния или незначительно влияют на повседневную жизнедеятельность пациента. У части лиц УКН прогрессируют, постепенно достигая степени деменции, в то время как другие остаются стабильными или полностью восстанавливаются [1]; по современным оценкам, от 12 до 36% людей в возрасте 65 лет и старше имеют УКН [2], и по мере увеличения популяции пожилых людей распространенность УКН будет постепенно увеличиваться [3].

Систематический обзор показал, что распространенность сосудистых УКН (без деменции) колеблется от 24 до 75% у пациентов с инсультом и от 4 до 19% в когортах с низкой (или незарегистрированной) распространенностью инсульта [4].

Основную роль в развитии сосудистых когнитивных нарушений (СКН) играют сердечно-сосудистые факторы, особенно артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и сахарный диабет. Наличие АГ, высокого уровня холестерина, сахарного диабета и курение в среднем возрасте связаны с повышением риска развития деменции на 20–40%; важно, что риск развития деменции увеличивается с 1,3 при наличии одного фактора риска (ФР) до 2,4 при наличии четырех ФР [5].

СКН определяются как «синдром с признаками клинического инсульта или субклинического сосудистого повреждения головного мозга и когнитивными нарушениями, затрагивающими как минимум одну когнитивную область». Нарушение памяти не является обязательным условием для диагностики СКН, поскольку такие структуры, как гиппокамп, таламус, могут быть интактными [6].

Нарушение лобно-подкорковых связей вследствие поражения белого вещества головного мозга представляет собой наиболее важный патологический субстрат для сосудистых УКН. Дальнейшее вовлечение в патологический процесс подкорковых структур, таких как таламус и базальные ганглии, также может способствовать снижению КФ.

В настоящее время пристальное внимание уделяется выявлению пациентов с ранними признаками когнитивных нарушений (КН), развившихся на фоне сосудистых ФР, поскольку эти лица в значительной степени выиграют от правильно подобранной стратегии профилактики и терапии.

В настоящее время не существует специфических методов лечения СКН, однако показано, что мультимодальный подход, включающий фармакологическую терапию для непосредственного воздействия на когнитивные и поведен-

ческие симптомы, а также немедикаментозные методы, направленные на оптимизацию качества жизни (КЖ) пациентов, целесообразны и позволяют затормозить трансформацию додементных КН в деменцию.

Модификация образа жизни и контроль артериального давления (АД), уровня холестерина, углеводного обмена являются основной тактикой лечения КН [7].

В нескольких крупных клинических испытаниях оценивалось влияние антигипертензивных препаратов на когнитивные исходы, включая риск развития деменции и УКН у пациентов с различными ФР [8–10].

Поддержание целевого уровня холестерина в плазме остается важной стратегией профилактического метода ухудшения КФ для лиц с риском СКН, так же как лечение гипергликемии в настоящее время считается разумной профилактической стратегией для лиц с риском СКН [11].

Попытки оценить эффективность противодementia терапии у пациентов с сосудистыми УКН не увенчались успехом.

В нескольких клинических испытаниях изучалось влияние ингибиторов холинэстеразы и антагонистов рецепторов NMDA на когнитивные, глобальные и физические функции при СКН, результаты оказались крайне скромными [11]. Метаанализ 12 исследований подтвердил эффективность донепезила в улучшении КФ [12], хотя улучшения не достигли уровня клинической значимости [13]. Доказательства для ривастигмина и мемантина еще менее надежны: два исследования показали небольшое улучшение исполнительной функции и поведения при приеме ривастигмина у пациентов с подкорковой сосудистой деменцией, но не у пациентов с УКН [14], исполнительной функции у пациентов с СКН [15], а также в отношении мемантина у пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести [16, 17], хотя эти улучшения не были клинически значимыми.

Эти и некоторые другие исследования включали пациентов с уже манифестировавшей сосудистой деменцией, вопрос же терапии СКН у лиц с додементными нарушениями до сих пор остается открытым. Понимание патофизиологии КН позволяет сделать предположение, что препараты с мультимодальным влиянием на нейротрансмиттеры, биосинтез структурных фосфолипидов, подавление нейровоспаления, модуляции метаболизма головного мозга могут быть с успехом использованы в лечении пациентов с додементными СКН.

Одной из наиболее многообещающих терапевтических стратегий является назначение цитиколина, фармацевтической формы эндогенного соединения цитидин-5'-дифосфата (ЦДФ) холина, препарата выбора для симпто-

матической терапии пациентов с сосудистыми УКН, позволяя замедлить (или остановить) процесс трансформации УКН в деменцию и тем самым улучшить КЖ пациента. Цитиколин применяется перорально и/или внутривенно в дозе от 500 до 2000 мг/сут. Данные о безопасности цитиколина указывают на минимальную токсичность и быстрый метаболизм [18]. Нейропротекторный эффект цитиколина связывают с биосинтезом структурных фосфолипидов в мембранах нервных клеток (в частности, фосфатидилхолина), усилением метаболизма головного мозга, повышением уровня норадреналина, дофамина, серотонина при одновременном снижении уровня глутамата в центральной нервной системе (ЦНС); благодаря этим процессам ЦДФ-холин оказывает важные модулирующие эффекты на некоторые внутриклеточные сигнальные процессы. Восстановление активности митохондриальной АТФазы и мембранной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, опосредованное цитиколином, приводит к уменьшению активации фосфолипазы А<sub>2</sub>, что является важным механизмом блока нейровоспаления, вызванного как острой, так и хронической ишемией головного мозга [19].

На российском фармацевтическом рынке представлен широкий спектр различных лекарственных средств, содержащих цитиколин. Выбор конкретного препарата зависит, несомненно, от его эффективности, безопасности, но также от доступности в отношении как стоимости, так и логистики доставки в страну. Современные тенденции российской клинической практики показывают успешное применение отечественных препаратов, содержащих цитиколин. Одним из ярких представителей, имеющих свою индивидуальность, является препарат Нооцил® (ФК «Озон Фармацевтика», Россия), обладающий терапевтической эквивалентностью оригинальному цитиколину. Действующее вещество в препарате Нооцил® отличается высокой биодоступностью при пероральном приеме.

Необходимо помнить, что лечение сосудистых УКН должно быть комплексным, основанным на выявлении определяющих причинных факторов заболевания и патобиохимических процессов, протекающих в цереброваскулярной системе, и направленным на предупреждение прогрессирования болезни. Воздействие на ФР УКН включают коррекцию АД, дислипидемии, гипергликемии, при необходимости – назначение антиагрегантов, что определяется как базисная терапия. Нейропротективная терапия максимально раскроет свой потенциал только тогда, когда компенсированы все причины, вовлекающие в патологический процесс цереброваскулярную систему.

**Цель работы** – оценить влияние лечения Нооцилом® на КФ и КЖ пациентов с УКН, развившимися на фоне АГ и церебрального атеросклероза.

**Материал и методы.** Нами проведено открытое проспективное наблюдательное исследование пациентов с сосудистыми УКН, подтвержденными результатами нейровизуализации (магнитно-резонансная томография головного мозга), основным этиопатогенетическим фактором развития которых явились АГ, дислипидемия (гиперхолестеринемия).

В наблюдении приняли участие 32 пациента (19 женщин, средний возраст –  $67,2 \pm 3,7$  года; 13 мужчин, средний возраст –  $68,1 \pm 4,1$  года). Все пациенты получали базисную терапию (антигипертензивная, липидснижающая и антиа-

регантная терапия), к моменту включения в исследование достигнуты целевые уровни АД и холестерина липопротеидов низкой плотности.

**Критериями исключения** явились: перенесенный ишемический или геморрагический инсульт, болезнь Альцгеймера, когнитивные расстройства амнестического спектра, нейродегенеративные заболевания головного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, другие демиелинизирующие заболевания нервной системы, наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС, аномалии развития нервной системы, неконтролируемая эпилепсия, другие неврологические расстройства, серьезно влияющие на двигательную или когнитивную функцию; психические расстройства (шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства, уровень депрессии  $\leq 14$  баллов по шкале Гамильтона), а также тяжелые соматические заболевания и состояния, не позволяющие пациенту регулярно наблюдаться в рамках протокола.

Все пациенты были проинформированы о протоколе исследования с последующим подписанием информированного согласия.

Оценка неврологического статуса проводилась по стандартной методике, нейропсихологический статус определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) [20]. КЖ пациента оценивали с помощью опросника The Short Form-36 (SF-36), который включает мониторинг физического, психологического, социального статуса обследуемых и позволяет в динамике оценить эффективность проводимого лечения, прогнозировать течение заболеваний. SF-36 содержит 36 вопросов, сгруппированных в шкалы и компоненты здоровья: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья («Физический компонент здоровья»); психологическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность («Психический компонент здоровья») [21].

Пациентам дополнительно к базисной терапии назначали Нооцил® 1000 мг/сут внутрь, длительность курса терапии – 90 дней (3 мес).

Протокол настоящего исследования включал три визита: до начала лечения (визит 1), визит 2 –  $30 \pm 2$  дня лечения, визит 3 – по завершении курса приема Нооцила®,  $90 \pm 2$  дня от начала терапии.

**Статистическая обработка данных** проводилась с применением компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка репрезентативности (среднее квадратичное отклонение). Статистически значимые различия определялись при уровне вероятности безобидного суждения 0,95, или  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Ведущие жалобы пациентов были представлены в виде нарушения концентрации внимания, быстрой утомляемости, забывчивости, лабильности настроения, нарушения сна, чаще по типу ранних пробуждений, головной боли. На основании результатов когнитивных тестов было выявлено изменение показателей нейродинамических, зрительно-пространственных и мнестических функций. Так, показатели MoCA-теста составили на момент на-

чала исследования  $24,0 \pm 1,3$  балла. В динамике отмечено улучшение КФ (преимущественно функций внимания, кратковременной памяти, множественных аспектов исполнительных функций). Однако значимые изменения показателя МоСА-теста появились только к визиту 3 ( $27,2 \pm 2,3$  балла; табл. 1).

Анализ КЖ согласно опроснику SF-36 показал на этапе начала терапии низкие результаты, что свидетельствует о негативном влиянии основного состояния на повседневную жизнь пациента (см. табл. 1).

На промежуточном визите 2 по данным опросника SF-36 можно заключить, что показатели физического и психического компонентов здоровья стали несколько лучше. Пациенты стали лучше переносить физические нагрузки, повысился уровень настроения и эмоционального статуса. Анализ КЖ в соответствии с показателями SF-36 во время заключительного визита показал значимое улучшение что говорит о позитивном влиянии терапии препаратом Нооцил® (табл. 2).

Таким образом, в процессе лечения пациентов с додементными СКН мы достигли основной цели – прекращения/замедления прогрессирования КН, улучшения КЖ.

Положительная динамика в отношении когнитивного статуса, КЖ пациентов, связанная с влиянием терапии препаратом Нооцил®, сопровождалась отсутствием нежелательных явлений.

Данные, полученные в результате нашего наблюдения, не противоречат результатам отечественных и зарубежных исследований, подтверждающим эффективность в лечении УКН цитиколина, который обычно назначают перорально в виде монотерапии [22]. В открытом многоцентровом итальянском исследовании IDEALE сравнива-

ли эффективность и безопасность перорального приема цитиколина (1 г/сут) у 265 пациентов с сосудистыми УКН и у 84 пациентов, не получавших лечения (контрольная группа). Показатели по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) улучшились после лечения цитиколином, разница между основной группой и группой сравнения была выявлена уже через 3 мес. Нежелательных явлений зафиксировано не было. В этом исследовании цитиколин продемонстрировал свою эффективность и хорошо переносился пациентами с сосудистыми УКН [23]. Авторы Кокрейновского систематического обзора с данными 13 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, проведенных с использованием цитиколина при СКН, пришли к выводу, что цитиколин оказывает общее положительное влияние на память и поведение [24].

Как показало наше исследование, спустя 3 мес приема препарата Нооцил® все пациенты отметили повышение работоспособности, улучшение концентрации внимания, запоминания и воспроизведения полученной информации, улучшились как физические, так и психические показатели КЖ. Отличительной чертой отечественного цитиколина (Нооцил®) является наличие оригинальной формы выпуска – флакон 240 мл для приема *per os*, что позволяет повысить приверженность длительной терапии, поскольку одного флакона хватает на 3 нед, на курс лечения длительностью 3 мес достаточно четырех флаконов. В условиях риска ухода с отечественного рынка цитиколина, выпускаемого европейскими компаниями, производство качественного препарата цитиколина в России позволит обеспечить пациентов эффективной и безопасной терапией.

**Обсуждение.** СКН включают весь спектр КН, начиная от легких, которые проявляются только при когнитивном тестировании, до УКН и клинической деменции.

В связи с неуклонным старением населения планеты в настоящее время пристальное внимание уделяется выявлению лиц с ранними КН, развившимися за счет сосудистых ФР и сосудистой патологии, поскольку при них наиболее высока вероятность развития СКН и деменции. Цереброваскулярные ФР распространены среди пожилых людей и вносят основной вклад в развитие СКН. Несомненно, профилактические меры в отношении контроля сосудистых ФР играют важнейшую роль, однако многофакторные патологические изменения, приводящие к нарушению функционирования ЦНС с развитием КН, определяют назначение симптоматической медикаментозной терапии.

Согласно доступной литературе, цитиколин является безопасным и хорошо переносимым средством с доказанными нейропротекторными свойствами. В нашем исследовании также показано положительное влияние отечественного препарата Нооцил® (МНН: цитиколин) на когнитивный статус пациентов с СКН и их КЖ. Однако значимый ответ на лечение был отмечен только спустя 3 мес от начала терапии; это не противоречит уже имеющимся данным об эффективности препарата, однако некоторые исследования указывают на первые позитивные изменения со стороны КФ уже на второй неделе лечения [25]. Вероятно, этот результат был связан с включением в протокол пациентов с более легкой степенью нарушения КФ, в отличие от участников нашего исследования.

Таблица 1. Динамика показателей оценочных шкал на фоне терапии препаратом Нооцил® пациентов с УКН

Table 1. Dynamics of indicators of rating scales during therapy with Noocil® in patients with MCI

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
МоСА-тест, баллы	$24,0 \pm 1,3$	$24,6 \pm 2,5$	$27,2 \pm 2,3^*$
Опросник качества жизни SF-36 (суммарно)	$87,6 \pm 3,8$	$86,8 \pm 3,7$	$98,2 \pm 4,1^*$

**Примечание.** \* – уровень статистической значимости по отношению к визиту 1  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Динамика показателей КЖ по данным опросника SF-36

Table 2. Dynamics of QoL indicators according to the SF-36 questionnaire

Компонент здоровья по SF-36	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Физический	$42,3 \pm 4,3$	$48,2 \pm 10,9$	$57,1 \pm 3,9^*$
Психический	$43,7 \pm 5,6$	$52,6 \pm 6,3$	$57,3 \pm 4,1^*$

**Примечание.** \* – различия с исходными показателями статистически значимы.

Показано, что длительное лечение цитиколином хорошо переносится и не связано с серьезными побочными эффектами, что было отражено в нескольких клинических исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность цитиколина с продолжительностью приема более 3 мес, и результаты указывали на продолжение (усиление) клинического эффекта препарата [18, 19, 22, 24]. Наше исследование ограничивалось 3-месячным курсом цитиколина (согласно инструкции по применению Нооцила®), однако было бы целесообразно оценить эффект более длительного его назначения. Но как долго следует продолжать терапию цитиколином? Ответ на этот вопрос остается открытым.

Ограничение нашего исследования, как и многих других, — в отсутствии группы контроля с назначением плаце-

бо. Таким образом, необходимы дополнительные исследования: как на животных, так и более контролируемые клинические исследования для уточнения оптимальной продолжительности курса лечения и дозы цитиколина, определения целевой группы пациентов с СКН, наиболее чувствительно отвечающих на терапию цитиколином.

**Заключение.** Таким образом, наше исследование показало эффективность цитиколина у больных с додементными СКН, а также его безопасность и хорошую переносимость. Отечественный препарат Нооцил® — многообещающее средство с подтвержденными нейропротекторными свойствами — показал стойкое улучшение КФ у пациентов с УКН, особенно сосудистого генеза. Длительное лечение Нооцилом® хорошо переносится и не связано с развитием серьезных побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque-Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 27;7(7):CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3
- Lee J. Effects of Aerobic and Resistance Exercise Interventions on Cognitive and Physiologic Adaptations for Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 9;17(24):9216. doi: 10.3390/ijerph17249216
- Overton M, Pihlsgard M, Elmstahl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219-32. doi: 10.1159/000499763. Epub 2019 Jul 16.
- Harrison SL, Tang EY, Keage HA, et al. A Systematic Review of the Definitions of Vascular Cognitive Impairment, No Dementia in Cohort Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;42(1-2):69-79. doi: 10.1159/000448213. Epub 2016 Aug 31.
- Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):277-81. doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2
- Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1539-47. doi: 10.1212/01.WNL.0000159860.19413.C4
- Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):759-76. doi: 10.1007/s40263-017-0459-3
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24;352(9137):1347-51. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03086-4
- SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):875-84. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4. Epub 2008 Aug 29. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2008 Nov;7(11):985.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
- Chen YD, Zhang J, Wang Y, et al. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia: An Updated Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2016;75(3-4):132-41. doi: 10.1159/000444253. Epub 2016 Feb 27.
- Mufti M, Stabile MJ, Amico J. What is the efficacy of donepezil in patients with vascular dementia. *Evidence-Based Practice*. 2019;22(12):31. doi: 10.1097/EBP.0000000000000449
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003 Sep-Oct;18(5):265-72. doi: 10.1177/153331750301800508
- Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand*. 2010 Apr;121(4):217-24. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x. Epub 2009 Sep 26.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
- Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
- Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of Citicoline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Neurosci Insights*. 2023 Feb 16;18:26331055231152496. doi: 10.1177/26331055231152496
- Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016 Dec 23;63(S03):S1-S73.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991.
- Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev*. 2004 Summer;25(4):5-25.

22. Jasielski P, Piedad F, Piwek M, et al. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Oct 12;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113
23. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.
24. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
25. Немкова СА, Семенов ДВ, Заваденко НН, Возвышаева МЮ. Влияние препарата Рекогнан (цитиколин) на нейродинамические характеристики психической деятельности у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 [Nemkova SA, Semenov DV, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MYu. The influence of the drug recognan (citicoline) on neurodynamic characteristics of mental activity in patients with mild cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(1):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.05.2023/21.07.2023/24.07.2023

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

Статья спонсируется компанией «Озон». 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 Ozon. 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.

Щепанкевич Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Грибачева И.А. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Попова Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>

Танеева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

Рерих К.В. <https://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

Петрова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Щепанкевич М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>

# Изучение фармакокинетических параметров, безопасности и межлекарственного взаимодействия мirtазапина и тизанидина в составе нового оригинального лекарственного препарата Дорсумио®

Гончаров А.С.<sup>1</sup>, Григорьев А.В.<sup>2</sup>, Глобенко А.А.<sup>3</sup>, Гончаров И.С.<sup>1</sup>, Муратов К.А.<sup>1</sup>,  
Ярошенко Д.В.<sup>2</sup>, Сидорова А.А.<sup>2</sup>, Капашин А.В.<sup>3</sup>, Ковчан О.В.<sup>3</sup>, Башкатова А.И.<sup>3</sup>, Пасько М.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО «Серта клиник», Москва; <sup>2</sup>ООО «ЦКП «Аналитическая Спектрометрия»,  
Санкт-Петербург; <sup>3</sup>АО «Валента Фарм», Москва

<sup>1</sup>Россия, 109235, Москва, ул. 1-я Курьяновская, 34, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 194156, Санкт-Петербург,  
просп. Энгельса, 34, литера В; <sup>3</sup>Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

**Цель исследования** – изучение фармакокинетических параметров и безопасности лекарственного препарата Дорсумио® (миртазапин + тизанидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг, АО «Валента Фарм», Россия) при его однократном приеме здоровыми добровольцами в сравнении с монокомпонентными препаратами Каликста® (МНН: мirtазапин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, «БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) и Сирдалуд® МР (МНН: тизанидин, капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) с оценкой их межлекарственного взаимодействия при одновременном или раздельном приеме.

**Материал и методы.** Проведено двухэтапное рандомизированное сравнительное перекрестное исследование фармакокинетики и безопасности комбинированного препарата Дорсумио®. На первом этапе в ходе двух периодов приема добровольцы поочередно принимали одну или две таблетки исследуемого препарата; на втором этапе в ходе трех периодов приема добровольцы поочередно принимали референтные монопрепараты Каликста® и Сирдалуд® МР изолированно и в совместной комбинации. Всего в исследовании было рандомизировано 38 добровольцев, из которых 14 человек приняли участие в первом этапе исследования и 24 – во втором. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией определяли количественное содержание мirtазапина и тизанидина. На основании полученных данных рассчитывали основные фармакокинетические показатели, отражающие биодоступность каждого из действующих веществ, а также изучали взаимное влияние их комбинации на фармакокинетику. В ходе исследования проводили мониторинг основных параметров жизнедеятельности и лабораторных показателей у добровольцев, фиксируя появление нежелательных явлений (НЯ), а также серьезных НЯ.

**Результаты.** Двукратное увеличение дозы комбинированного препарата Дорсумио® приводило к сопоставимому увеличению показателей фармакокинетики каждого из действующих веществ. Существенного взаимного влияния мirtазапина и тизанидина на их фармакокинетические показатели не выявлено. У одного из добровольцев, принявшего участие во втором этапе исследования, после совместного приема препаратов Каликста® и Сирдалуд® МР зарегистрировали два НЯ легкой степени тяжести, которые не потребовали врачебных вмешательств и разрешились самостоятельно без каких-либо последствий для здоровья.

**Заключение.** При совместном применении мirtазапина и тизанидина в виде свободной или фиксированной комбинации не отмечалось различий в профиле их безопасности. Было показано отсутствие взаимного влияния исследуемой комбинации действующих веществ на фармакокинетику каждого из компонентов.

**Ключевые слова:** фармакокинетические взаимодействия; мirtазапин; тизанидин; Дорсумио®; безопасность.

**Контакты:** Максим Андреевич Пасько; [Maksim.Pasko@valentapharm.com](mailto:Maksim.Pasko@valentapharm.com)

**Для ссылки:** Гончаров АС, Григорьев АВ, Глобенко АА, Гончаров ИС, Муратов КА, Ярошенко ДВ, Сидорова АА, Капашин АВ, Ковчан ОВ, Башкатова АИ, Пасько МА. Изучение фармакокинетических параметров, безопасности и межлекарственного взаимодействия мirtазапина и тизанидина в составе нового оригинального лекарственного препарата Дорсумио®. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-80-88

## Pharmacokinetic parameters, safety and drug-drug interactions of mirtazapine and tizanidine, combined in the new original drug Dorsumio®

Goncharov A.S.<sup>1</sup>, Grigoriev A.V.<sup>2</sup>, Globenko A.A.<sup>3</sup>, Goncharov I.S.<sup>1</sup>, Muratov K.A.<sup>1</sup>,

Yaroshenko D.V.<sup>2</sup>, Sidorova A.A.<sup>2</sup>, Kapashin A.V.<sup>3</sup>, Kovchan O.V.<sup>3</sup>, Bashkatova A.I.<sup>3</sup>, Pasko M.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Serta Clinic LLC, Moscow; <sup>2</sup>Analytical Spectrometry LLC, St. Petersburg; <sup>3</sup>JSC Valenta Pharm, Moscow

<sup>1</sup>34, 1<sup>st</sup> Kuryanovskaya St., Build. 2, Moscow 109235, Russia; <sup>2</sup>34B, Engelsa Prosp.,  
St. Petersburg 194156, Russia; <sup>3</sup>26, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

**Objective:** to study the pharmacokinetic parameters and safety of Dorsumio® (mirtazapine + tizanidine, extended-release tablets, 15 mg + 6 mg, JSC Valenta Pharm, Russia) taken once by healthy volunteers in comparison with Calixta®, a monocomponent drug (INN: Mirtazapine, film-

coated tablets, 30 mg, Belupo, Drugs and Cosmetics d.d., Republic of Croatia) and Sirdalud® MR (INN: Tizanidine, modified-release capsules, 6 mg, Novartis Pharma AG, Switzerland) with an evaluation of their drug interactions when taken concomitantly or separately.

**Material and methods.** A two-stage, randomized, comparative cross-over study of the pharmacokinetics and safety of the complex drug Dorsumio® was conducted. In the first stage, volunteers alternated between taking one or two tablets of the study drug in two administration periods; in the second stage, subjects alternated between taking the reference monodrugs Calixta® and Sirdalud® MR alone and in a joint combination in three administration periods. A total of 38 volunteers were randomized into the study, of which 14 subjects participated in the first and 24 in the second stage of the study. Quantitative levels of mirtazapine and tizanidine were determined by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Based on the data obtained, the main pharmacokinetic parameters reflecting the bioavailability of each drug were calculated, and the mutual influence of their combination on pharmacokinetics was also studied. During the study, vital signs and laboratory parameters of the subjects were monitored, and the occurrence of adverse events (AEs) and serious AEs was recorded.

**Results.** A two-fold increase in the dose of the combination drug Dorsumio® resulted in a comparable increase in the pharmacokinetics of the individual drugs. There was no significant reciprocal effect of mirtazapine and tizanidine on their pharmacokinetic parameters. In one of the subjects participating in the second stage of the study, two mild side effects were registered after the joint use of Calixta® and Sirdalud® MR that did not require medical intervention and resolved on their own without health consequences.

**Conclusion.** There were no differences in the safety profile of the combined use of mirtazapine and tizanidine in the form of a free or fixed combination. It was shown that the investigated drug combination had no mutual influence on the pharmacokinetics of the individual components.

**Keywords:** pharmacokinetic interactions; mirtazapine; tizanidine; Dorsumio®; safety.

**Contact:** Maxim Andreevich Pasko; Maksim.Pasko@valentapharm.com

**For reference:** Goncharov AS, Grigoriev AV, Globenko AA, Goncharov IS, Muratov KA, Yaroshenko DV, Sidorova AA, Kapashin AV, Kovchan OV, Bashkatova AI, Pasko MA. Pharmacokinetic parameters, safety and drug-drug interactions of mirtazapine and tizanidine, combined in the new original drug Dorsumio®. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-80-88

Скелетно-мышечная боль в спине является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью [1]. По данным О. Airaksinen и соавт. [2], у большей части населения (до 84% от всей популяции) на протяжении жизни отмечается не менее одного эпизода боли в нижней части спины. Чаще всего боль в спине появляется в результате мышечного перенапряжения или спазма, вызванного неподготовленными движениями, интенсивными физическими действиями или вследствие длительных статических нагрузок. Другой причиной появления боли в области спины является рефлекторное напряжение мышц при остеохондрозе и спондилоартрите пояснично-крестцового отдела позвоночника [3]. В многочисленных исследованиях было установлено, что существует патогенетическая связь между болью в спине и психоэмоциональными расстройствами, такими как депрессия, генерализованное тревожное расстройство и нарушение сна [4]. Представляет интерес исследование Е.А. Третьяковой и Ю.В. Каракуловой [5], которое показало, что у пациентов с поясничной дорсопатией и компрессионными радикулярными синдромами отмечается снижение содержания сывороточного серотонина, а также наблюдается корреляция этих изменений со степенью выраженности невропатической боли и депрессии. При этом между депрессией и хронической болью в спине существует двунаправленная связь — каждая из нозологий является самостоятельным фактором риска развития другой патологии. Это объясняется анатомической близостью участков мозга, обрабатывающих эмоциональные и болевые сигналы (зона передней поясной коры, островковая область и префронтальная кора) [6].

Для купирования боли в области спины назначают препараты из различных фармакотерапевтических групп. Наиболее часто в клинической практике применяют нестероидные противовоспалительные средства, а также препараты, обладающие миорелаксирующим действием.

Тизанидин представляет собой миорелаксант центрального действия, который за счет стимуляции пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов опосредованно подавляет активацию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Основным местом приложения его действия является спинной мозг. При этом на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит торможение полисинаптической передачи потенциала действия. Фармакологический эффект проявляется в виде снижения мышечного тонуса [7].

В доклинических исследованиях при моделировании повреждения спинного мозга тизанидин продемонстрировал также анальгетический эффект [8–11]. Миорелаксирующий эффект препарата проявлялся во время проведения клинических исследований с участием пациентов со спастичностью различного генеза (на фоне повреждения спинного мозга или рассеянного склероза), при этом было установлено превосходство тизанидина над плацебо [12–14]. Исследование на пациентах с хронической спастичностью, ассоциированной с гемиплегией, показало превосходство тизанидина над диазепамом [15].

Миртазапин принадлежит к фармакотерапевтической группе «антидепрессантов» и является антагонистом пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов в центральной нервной системе, который также усиливает норадренергическую и серотонинергическую передачу нервных импульсов. В ряде клинических исследований была установлена эффективность миртазапина у пациентов с большим депрессивным расстройством [16–19]. Помимо основного антидепрессивного эффекта также была выявлена способность миртазапина стимулировать мю- и каппа-3-опиоидные рецепторы, что в сочетании с влиянием на норадренергические и серотонинергические рецепторы приводило к антиноцицептивному эффекту [20].

АО «Валента Фарм» провело собственные доклинические и клинические исследования, которые показали эффек-

ктивность нового комбинированного препарата Дорсумио® (миртазапин + тизанидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг), назначаемого по показанию: хронический невропатический или смешанный болевой синдром (люмбаго, ишиас или боль в нижней части спины), сопровождающийся психоэмоциональными нарушениями (легкая или умеренная депрессия).

**Целью** настоящего исследования было изучение фармакокинетических параметров и безопасности лекарственного препарата Дорсумио® (миртазапин + тизанидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг, АО «Валента Фарм», Россия) при его однократном приеме здоровыми добровольцами в сравнении с монокомпонентными препаратами Каликста® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, «БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) и Сирдалуд® МР (капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) с оценкой их межлекарственного взаимодействия при одновременном или раздельном приеме.

**Материал и методы.** Данное исследование было проведено после получения одобрения Совета по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике Минздрава России № 298 от 18.01.2022) и Минздрава России (Разрешение на проведение клинических исследований № 51 от 01.02.2022), а также после получения одобрения от локального этического комитета (выписка из протокола заседания № 42 от 17.02.2022). Исследование было проведено в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в актуальной редакции), стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH E6 GCP) и регламентировалось действующим законодательством Российской Федерации и Евразийского экономического союза.

В исследование включали здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет, подписавших информированное согласие, прошедших физикальное и лабораторно-инструментальное обследование и соответствующих следующим *критериям включения*: систолическое артериальное давление в диапазоне 100–130 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление 60–90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений – 60–80 уд/мин; индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30 кг/м<sup>2</sup> (при массе тела мужчин  $\geq 55$  кг, а женщин  $\geq 45$  кг); отрицательный анализ мочи на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных средств; отрицательный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе. Добровольцы должны были соблюдать режим дня и питания, иметь возможность посетить все запланированные визиты и находиться в исследовательском центре в течение всех периодов исследования. Женщины репродуктивного возраста должны были воздерживаться от половых контактов или использовать двойной барьерный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании, начиная с периода скрининга, и в течение 3 нед после окончания исследования. Мужчины предоставили согласие использовать двойной барьерный метод контрацепции в течение всего периода участия в исследовании и в течение 3 нед после окончания исследования.

К основным *критериям не включения* относились: отягощенный аллергологический анамнез; лекарственная непереносимость миртазапина и тизанидина, а также вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; непереносимость

лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; наличие хронических заболеваний; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии); перенесенные острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до визита скрининга; прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на гемодинамику и функцию печени, менее чем за 2 мес до проведения скрининга; прием любых лекарственных препаратов менее чем за 2 нед до проведения скрининга или разовый прием лекарственных препаратов за 7 дней до визита скрининга; применение гормональных контрацептивов менее чем за 2 мес до проведения скрининга. Курьезы (более 10 сигарет в день), доноры крови (последняя сдача крови менее чем за 2 мес до визита скрининга), лица, принимающие алкоголь более чем 10 ед. в неделю в течение месяца до включения в исследование, а также добровольцы с положительными результатами анализов на ВИЧ, сифилис, гепатиты В или С не включались в исследование. Неспособность добровольца соблюдать требования протокола клинического исследования, а также любые другие причины, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать участию в исследовании, являлись критериями не включения.

Проведенное исследование по своему дизайну являлось открытым двухэтапным одноцентровым рандомизированным перекрестным сравнительным исследованием I фазы. Оно состояло из периода скрининга длительностью до 3 нед и двух этапов, каждый из которых, в свою очередь, состоял из периодов дозирования и отбора образцов для фармакокинетического анализа (два периода на этапе I и три периода на этапе II), а также периода последующего наблюдения. Было скринировано 50 добровольцев, 38 из которых были рандомизированы для участия в исследовании. На этапе I в исследовании приняли участие 14 добровольцев, которые были разделены на две группы по 7 человек в зависимости от последовательности приема исследуемого препарата (1A1B и 1B1A, где 1A – однократный прием одной таблетки препарата Дорсумио®, 1B – однократный прием двух таблеток препарата Дорсумио®). На этапе II было рандомизировано 24 добровольца, разделенных на три группы по 8 человек в зависимости от последовательности приема референтных монокомпонентных препаратов, а также их комбинации (2A2B2C, 2B2C2A и 2C2A2B, где 2A – однократный прием двух капсул препарата Сирдалуд® МР и одной таблетки препарата Каликста®, 2B – однократный прием двух капсул препарата Сирдалуд® МР; 2C – однократный прием одной таблетки препарата Каликста®). В представленном исследовании все препараты принимались в дозах и комбинациях, определенных как «вмешательства». Подробно схема вмешательства представлена в табл. 1. Отмывочный период между периодами составлял  $14 \pm 1$  день. Продолжительность наблюдения за участниками после окончания приема составила  $14 \pm 2$  дня. Общая продолжительность участия в исследовании отдельного добровольца составляла не более 52 дней для этапа I и не более 67 дней для этапа II. Итоговую оценку безопасности выполняли на визите наблюдения при посещении добровольцем исследовательского центра или посредством телефонного звонка.

На этапе I в каждом из периодов исследования у добровольцев отбирали 31 (16 + 15) образец крови по 4 мл (всего 124 мл) для фармакокинетического анализа. График от-

бора образцов крови для определения концентрации тизанидина был представлен следующими временными точками: до приема препарата (0 мин), через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч и 48 ч после приема препарата. Для миртазапина с учетом его фармакокинетики были выбраны следующие временные точки отбора крови: до приема препарата (0 мин), через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приема препарата.

На этапе II отбор образцов крови для фармакокинетического анализа проводился следующим образом: у добровольцев, получивших вмешательство 2А, в соответствующем периоде было отобрано 29 (14 + 15) образцов крови по 4 мл (всего 116 мл); у добровольцев, получивших вмешательство 2В, в соответствующем периоде было отобрано 14 образцов крови по 4 мл (всего 56 мл); у добровольцев, получивших вмешательство 2С, в соответствующем периоде было отобрано 15 образцов крови по 4 мл (всего 60 мл). График отбора крови для определения концентрации тизанидина был представлен следующими точками: до приема препарата (0 мин) и через 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч и 48 ч после приема препарата. График отбора крови для определения концентрации миртазапина соответствовал последовательности: до приема препарата (0 мин), через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приема препарата.

Количественное определение тизанидина и миртазапина в плазме крови осуществлялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Валидированы следующие параметры метода: селективность, нижний предел количественного определения, линейный диа-

пазон, эффект переноса, прецизионность, правильность, степень извлечения, матричный фактор и стабильность. В качестве внутренних стандартов применяли дейтерированные производные аналитов – тизанидин-d4 и миртазапин-d3. Нижний предел количественного определения для тизанидина составил 0,2 нг/мл (линейный диапазон от 0,2 до 20 нг/мл), а для миртазапина – 1 нг/мл (линейный диапазон от 1 до 100 нг/мл).

*Статистический анализ* фармакокинетических параметров проводили при помощи программного обеспечения SAS® версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, США); результаты статистического анализа сверяли с результатами программы WinNonlin 8.3 (Pharsight® Corporation, Certara Inc., Princeton, NJ, США). Оценка первичных данных, а также клинических показателей выполнялась при помощи методов описательной статистики в программе SAS® версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, США).

Взаимное влияние тизанидина и миртазапина на фармакокинетические параметры оценивалось при одновременном и раздельном приеме препаратов Сирдалуд® МР и Каликста® в дозах 12 и 30 мг соответственно, на основании изучения относительной биодоступности в различных сценариях приема (одновременно или раздельно). С этой целью проводился расчет 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений максимальной плазменной концентрации ( $C_{max}$ ), площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$  ( $AUC_{(0-t)}$ ), а также площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ( $AUC_{(0-\infty)}$ ). Анализ проводился на логарифмически преобразованных данных с включением в модель факторов «препарат», «период» и «последовательность» в качестве фиксированных эффектов и фактора «испытуемые» в качестве случайных эффектов.

Вывод об отсутствии взаимного влияния считался подтвержденным при условии, что границы рассчитанных 90% ДИ фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$ ) находились в пределах интервала 80,00–125,00%.

Оценку безопасности проводили на основании жалоб, данных по наблюдению за основными параметрами жизнедеятельности, лабораторным показателям (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), изменениям электрокардиограммы и по частоте и тяжести выявленных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ).

**Результаты.** *Исследуемая популяция.* Анализ фармакокинетических данных и оценка безопасности проведены у 38 добровольцев. Средний возраст добровольцев на этапе I составил  $31,9 \pm 7,47$  года. Средние показатели ИМТ добровольцев составили

Таблица 1. *Описание вмешательств, предусмотренных в исследовании*

Table 1. *Description of the interventions envisaged in the study*

Этап	Вмешательство	Описание
I (n=14)	1А	Однократный пероральный прием препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в разовой дозе 15 мг + 6 мг (одна таблетка)
	1В	Однократный пероральный прием препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг + 6 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в разовой дозе 30 мг + 12 мг (две таблетки)
II (n=24)	2А	Совместный однократный пероральный прием препарата Сирдалуд® МР, капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в дозе 12 мг (две капсулы) и Каликста®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг («БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) в дозе 30 мг (одна таблетка)
	2В	Однократный пероральный прием препарата Сирдалуд® МР, капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в дозе 12 мг (две капсулы)
	2С	Однократный пероральный прием препарата Каликста®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг («БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) в дозе 30 мг (одна таблетка)

Таблица 2. Фармакокинетические показатели исследуемых лекарственных средств  
Table 2. Pharmacokinetic parameters of the studied drugs

Показатель	Миртазапин				Тизанидин			
	1А	1В	2А	2С	1А	1В	2А	2В
$C_{max}$ , нг/мл	32,857±11,043	59,007±19,441	74,213±33,202	69,404±23,003	4,467±1,866	10,576±4,087	8,95±4,329	8,681±4,158
$T_{max}$ , ч	1 (0,67–1,5)	1 (0,67–6)	1 (0,67–8)	1,5 (0,67–4)	3,5 (1–5)	5 (1–6)	5 (3–12)	5 (1–12)
$AUC_{(0-t)}$ , ч • нг/мл	229,361±81,134	510,687±165,089	673,24±249,924	650,389±222,769	28,698±16,858	72,15±29,746	83,073±44,527	81,279±49,42
$AUC_{(0-\infty)}$ , ч • нг/мл	261,096±91,756	566,734±189,352	762,841±286,483	734,174±276,21	31,638±18,477	75,778±31,257	87,458±45,918	88,519±48,758
$AUC_{\%Ext}$ , %	12,055±3,36	9,514±3,353	11,358±6,688	10,522±4,102	9,527±3,394	4,922±2,896	8,307±5,196	9,432±9,749
$K_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,053±0,028	0,04±0,018	0,03±0,009	0,034±0,012	0,22±0,092	0,155±0,072	0,176±0,124	0,182±0,105
$t_{1/2}$ , ч	16,581±8,165	20,377±8,271	25,182±8,741	22,861±6,961	3,803±1,853	5,233±1,926	5,267±2,322	5,129±2,756
MRT, ч	11,548±4,315	14,069±3,605	16,815±3,084	16,694±3,532	4,751±1,002	5,931±0,848	8,174±1,295	7,784±1,492
$V_d$ , л	1328,813±326,894	1564,205±433,088	1575,013±650,813	1423,126±414,695	1194,375±468,31	1271,965±405,917	1331,942±1020,878	1243,188±888,328
CL, л/ч	64,975±24,435	58,123±17,477	44,839±16,607	46,344±16,46	252,657±126,662	185,515±75,592	188,464±117,326	166,643±70,744

**Примечание.**  $C_{max}$  – максимальная концентрация (M±SD);  $T_{max}$  – время достижения максимальной концентрации [Me (Min – Max)];  $AUC_{(0-t)}$  – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до момента последнего введения (M±SD);  $AUC_{(0-\infty)}$  – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», экстраполированная до бесконечности (M±SD);  $AUC_{\%Ext}$  – отношение  $AUC_{(0-t)}$  к  $AUC_{(0-\infty)}$ ;  $K_{el}$  – константа элиминации (M±SD);  $t_{1/2}$  – период полувыведения (M±SD); MRT – среднее время удерживания (M±SD);  $V_d$  – кажущийся объем распределения (M±SD); CL – клиренс (M±SD).

25,1±2,40 и 21,6±2,50 кг/м<sup>2</sup> в группах 1A1B и 1B1A соответственно. На этапе II средний возраст добровольцев составил 32,4±7,08 года. Среднее значение показателя ИМТ в группе 2A2B2C составило 26,9±2,11 кг/м<sup>2</sup>, в группе 2B2C2A – 25,1±2,07 кг/м<sup>2</sup>, в группе 2C2A2B – 22,3±1,61 кг/м<sup>2</sup>.

**Результаты фармакокинетического анализа.** В табл. 2 обобщены результаты измерения основных показателей фармакокинетики у добровольцев на обоих этапах исследования.

На рис. 1 и 2 представлены фармакокинетические профили миртазапина и тизанидина после приема комбинированного препарата Дорсумио® в дозах 15 мг + 6 мг или 30 мг + 12 мг.

По результатам дисперсионного анализа (ANOVA) отношение геометрических средних логарифмически преобразованных (GeoLSM) основных фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность миртазапина GeoLSM [1B] / GeoLSM [1A] с соответствующим 90% ДИ составило: для  $AUC_{(0-t)}$  – 225,97% (210,85–242,18%), для  $AUC_{(0-\infty)}$  – 219,62% (206,15–233,96%), для  $C_{max}$  – 178,69% (146,24–218,35%).

При анализе логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров миртазапина было установлено, что повышение дозы исследуемого препарата в два раза приводило к соответствующему повышению показателей фармакокинетики миртазапина приблизительно в два раза; это свидетельствует о том, что совместное введение миртазапина и тизанидина (применение комбинированного препарата) не оказывает влияния на линейный характер дозозависимости миртазапина.

В результате проведенного дисперсионного анализа было рассчитано отношение фармакокинетических показателей, характеризующих биодоступность тизанидина, GeoLSM [1B] / GeoLSM [1A]. Рассчитанное значение с 90% ДИ для  $AUC_{(0-t)}$  составило 270,47% (240,35–304,37%), для  $AUC_{(0-\infty)}$  – 257,32% (230,19–287,65%), для  $C_{max}$  – 240,13% (220,5–261,52%).

Так же как и в случае с миртазапином, повышение дозы исследуемого препарата в два раза приводило к соответствующему повышению фармакокинетических показателей тизанидина приблизительно в два раза, что свидетельствует о линейном характере дозозависимости тизанидина.

На рис. 3 представлены фармакокинетические профили миртазапина после его приема в составе препарата Калликста® совместно с препаратом Сирдалуд® (вмешательство 2A) или в качестве единственного препарата (вмешательство 2C).

По результатам проведенного дисперсионного анализа отношение фармакокинетических показателей, отражающих биодоступность миртазапина, GeoLSM [2A] / GeoLSM [2C], с соответствующим 90% ДИ составило: для  $AUC_{(0-t)}$  – 102,56% (93,28–112,76%), для  $AUC_{(0-\infty)}$  – 103,72% (94,89–113,36%), для  $C_{max}$  – 102,53% (87,12–120,68%).

При анализе логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров было установлено, что 90% ДИ для отношения геометрических средних каждого из логарифмически преобразованных исследованных фармакокинетических параметров миртазапина не выходили за пределы допустимого диапазона эквивалентности (80,00–125,00%),

что указывает на отсутствие влияния совместного приема мirtазапина и тизанидина на показатели биодоступности мirtазапина.

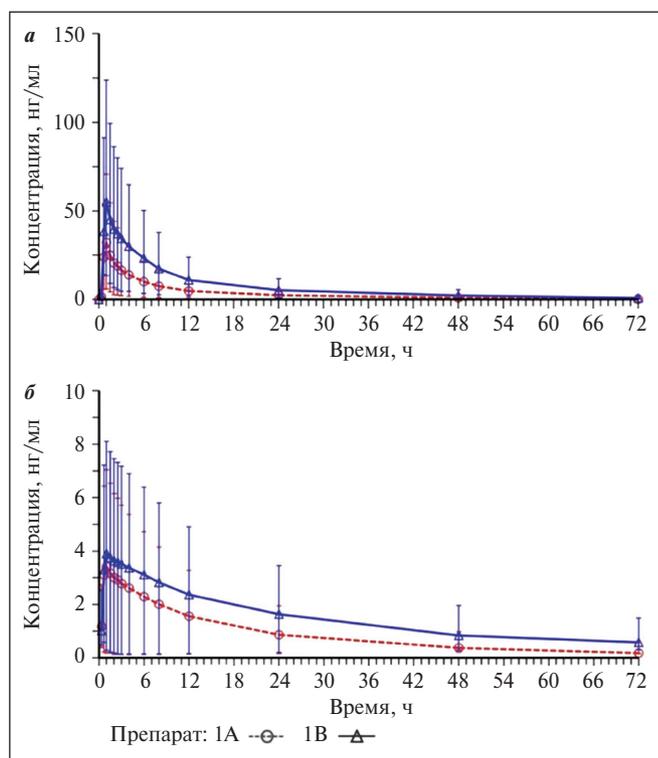
На рис. 4 представлены фармакокинетические профили тизанидина после его приема в составе препарата Сирдалуд® совместно с препаратом Каликста® (вмешательство 2А) или в качестве единственного препарата (вмешательство 2В).

Рассчитанные отношения основных фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность тизанидина, GeoLSM [2А] / GeoLSM [2В], с соответствующим 90% ДИ составили: для  $AUC_{(0-t)}$  – 101,42% (88,56–116,16%), для  $AUC_{(0-\infty)}$  – 97,92% (86,54–110,79%), для  $C_{max}$  – 100,5% (90,85–111,17%).

Расчет 90% ДИ показал, что отношения геометрических средних каждого из логарифмически преобразованных основных фармакокинетических параметров тизанидина не

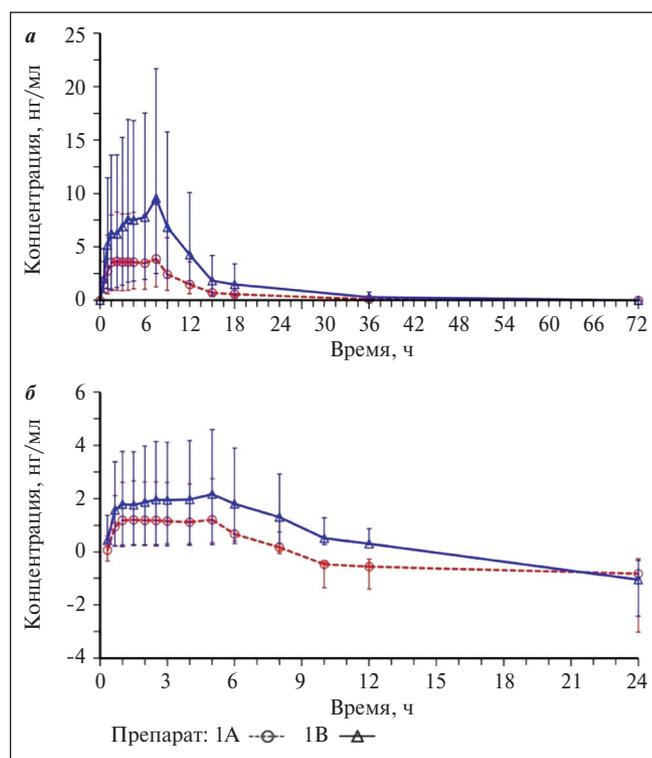
выходили за пределы допустимого диапазона эквивалентности (80,00–125,00%), что указывает на отсутствие влияния совместного приема мirtазапина и тизанидина на показатели биодоступности тизанидина.

**Безопасность.** За время исследования было зарегистрировано два случая НЯ у одного добровольца: развитие гипотензии, а также эпизод брадикардии. Оба НЯ развились одновременно у добровольца, принявшего участие во втором этапе исследования, при совместном приеме препаратов Сирдалуд® МР и Каликста®. Исследователь расценил данные НЯ как возможно связанные с препаратами исследования. Оба НЯ были легкой степени тяжести и не потребовали проведения лечебных мероприятий, разрешившись без последствий в течение 35 мин. СНЯ или иных значимых НЯ, в том числе повлекших за собой выбывание добровольца из исследования или исключение данных из фармакокинетического анализа, а также случаев беременности у участниц исследования не было зарегистрировано ни на одном из этапов исследования.



**Рис. 1.** Усредненные фармакокинетические профили концентрации мirtазапина в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением (АО «Валента Фарм», Россия) в дозах 15 мг + 6 мг (1А) и 30 мг + 12 мг (1В) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; ошибки соответствует 90% ДИ

**Fig. 1.** Average pharmacokinetic profiles of mirtazapine concentration in blood plasma of volunteers after a single dose of Dorsumio®, extended-release tablets (JSC Valenta Pharm, Russia) at doses 15 mg + 6 mg (1A) and 30 mg + 12 mg (1B) in linear (a) and semi-logarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI



**Рис. 2.** Усредненные фармакокинетические профили концентрации тизанидина в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата Дорсумио®, таблетки с пролонгированным высвобождением (АО «Валента Фарм», Россия) в дозах 15 мг + 6 мг (1А) и 30 мг + 12 мг (1В) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; величина ошибки соответствует 90% ДИ

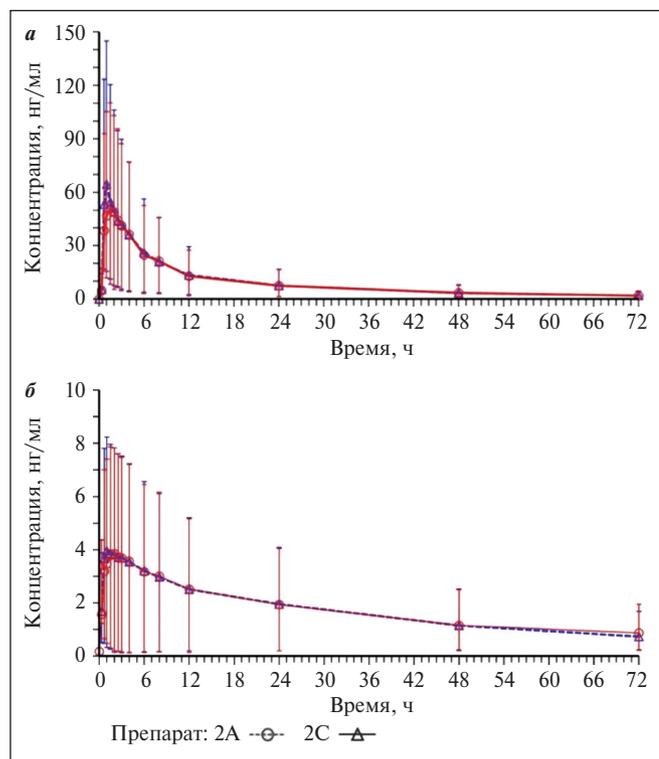
**Fig. 2.** Averaged pharmacokinetic profiles of tizanidine concentration in blood plasma of volunteers after a single dose of Dorsumio®, extended-release tablets (JSC Valenta Pharm, Russia) at doses 15 mg + 6 mg (1A) and 30 mg + 12 mg (1B) in linear (a) and semi-logarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI

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

**Обсуждение.** Изучение межлекарственных взаимодействий новых комбинаций лекарственных веществ на ранних стадиях разработки позволяет избежать потенциально опасных ситуаций, связанных с их применением. Различают два основных вида взаимодействий — фармакокинетическое и фармакодинамическое. Первое из них является результатом влияния, при котором одно из исследуемых веществ изменяет фармакокинетические параметры другого. Во втором случае речь идет о влиянии на механизм действия, а также об изменении биологических эффектов, например за счет изменения взаимодействия действующего вещества с рецепторами. В представленном исследовании изучались фармакокинетические аспекты лекарственного взаимодействия мirtазапина и тизанидина [21].

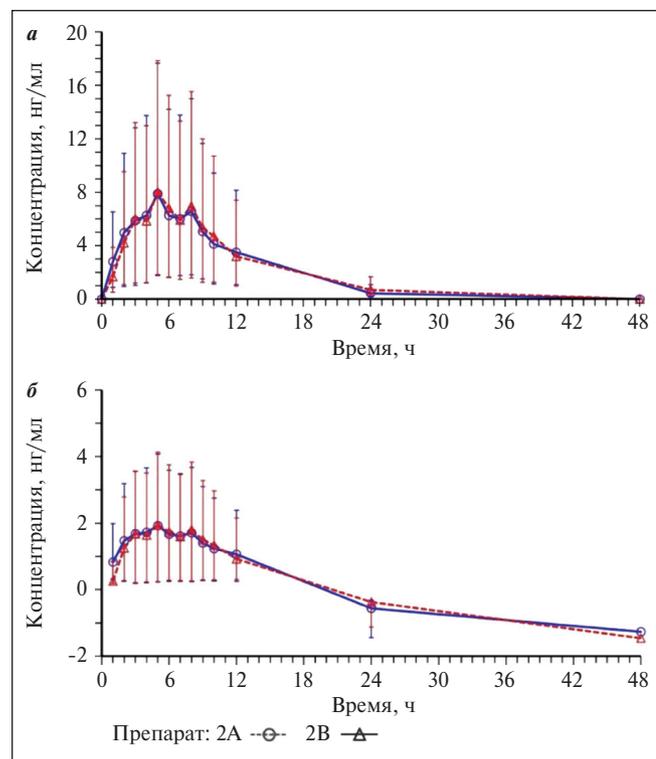
Обзор данных литературы не выявил предпосылок для фармакокинетических взаимодействий изучаемых веществ. В исследованиях С. J. Timmer и соавт. [22] и F. L. Tse и соавт. [23] приводятся сведения о линейном характере влияния

дозы на фармакокинетические параметры мirtазапина и тизанидина. Исследования метаболизма мirtазапина показывают, что при попадании в печень он преимущественно подвергается конъюгации, при этом не исключается образование небольшого количества активных метаболитов при участии изоферментов цитохрома P450 — CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A. Установлено, что у здоровых добровольцев, являющихся быстрыми метаболиторами по CYP2D6, amitриптилин не вызывал существенных изменений фармакокинетики мirtазапина; в свою очередь мirtазапин также не вызывал существенных изменений фармакокинетики amitриптилина. Мirtазапин также не оказывал влияние на фармакокинетику циметидина, являющегося слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4 [24]. Процесс биотрансформации тизанидина происходит при участии изофермента CYP1A2, что сопровождается образованием неактивных метаболитов. В исследованиях с использованием изоферментов цитохрома *in vitro* на микросо-



**Рис. 3.** Усредненные фармакокинетические профили концентрации мirtазапина в плазме крови добровольцев после однократного совместного приема препаратов Сирдалуд® МР («Новartis Фарма АГ», Швейцария) и Каликста® (2А) и отдельного приема препарата Каликста® («БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.», Республика Хорватия) (2С) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; величина ошибки соответствует 90% ДИ

**Fig. 3.** Averaged pharmacokinetic profiles of mirtazapine concentration in blood plasma of volunteers after single concomitant administration of Sirdalud® MR (Novartis Pharma AG, Switzerland) and Calixta® (2A) and separate administration of Calixta® (BELUPO drugs and cosmetics d.d., Republic of Croatia) (2C) in linear (a) and semilogarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI



**Рис. 4.** Усредненные фармакокинетические профили концентрации тизанидина в плазме крови добровольцев после однократного совместного приема препаратов Сирдалуд® МР («Новartis Фарма АГ», Швейцария) и Каликста® (2А) и отдельного приема препарата Сирдалуд® МР («Новartis Фарма АГ», Швейцария) (2В) в линейных (а) и полулогарифмических (б) координатах; величина ошибки соответствует 90% ДИ

**Fig. 4.** Average pharmacokinetic profiles of tizanidine concentration in blood plasma of volunteers after single concomitant administration of Sirdalud® MR (Novartis Pharma AG, Switzerland) and Calixta® (2A) and a separate dose of Sirdalud® MR (Novartis Pharma AG, Switzerland) (2C) in linear (a) and semi-logarithmic (b) coordinates; error value corresponds to 90% CI

мальных фракциях печени человека было установлено, что ни тизанидин, ни его основные метаболиты не влияют на биотрансформацию других лекарственных средств, метаболизирующихся с участием изоферментов цитохрома [7]. Таким образом, несмотря на то что изофермент CYP1A2 принимает участие в биотрансформации обоих изучаемых веществ, ни одно из них не модулирует его активность.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии фармакокинетического взаимодействия между тизанидином и мirtазапином, а также подтверждают хороший профиль безопасности исследуемой комбинации. В рамках исследования были подтверждены данные о линейной дозозависимой фармакокинетике мirtазапина и тизанидина.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;16(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 (In Russ.)].
2. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15(Suppl 2):S192-300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1
3. Головачева ВА. Как помочь пациенту с хронической неспецифической болью в нижней части спины. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):38-42. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-38-42 [Golovacheva VA. How to Help a Patient with Chronic Non-Specific Low Back Pain. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(19):38-42. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-38-42 (In Russ.)].
4. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanpää MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021 Apr 1;6(1):e919. doi: 10.1097/PR9.0000000000000919
5. Третьякова ЕА, Каракулова ЮВ. Клинико-биохимическое исследование механизмов формирования хронической боли в пояснично-крестцовой области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(9):58-60. [Tret'yakova EA, Karakulova YuV. Clinical and biochemical mechanisms of the formation of chronic low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(9):58-60 (In Russ.)].
6. Климов ЛВ, Акарачкова ЕС. Боль в спине. Возрастные метаморфозы боли. Клиническое руководство. Москва: Издательство «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств»; 2023. [Klimov LV, Akarachkova ES. *Bol' v spine. Vozrastnye metamorfozy boli. Klinicheskoe rukovodstvo* [Backache. Age metamorphoses of pain. Clinical guide]. Moscow: International Society for the Study and Effective Control of Stress and Related Disorders Publishing House; 2023 (In Russ.)].
7. FDA. Highlights of prescribing information for Zanaflex® (tizanidine hydrochloride). 2013. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021447s011\\_020397s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021447s011_020397s026lbl.pdf) (accessed 10.06.2022).
8. Beltran-Villalobos KL, Ramirez-Marin PM, Cruz CA, Deciga-Campos M. Coadministration of tramadol and tizanidine in an experimental acute pain model in rat. *Drug Dev Res*. 2014 Dec;75(8):473-8. doi: 10.1002/ddr.21229. Epub 2014 Oct 18.
9. Hord AH, Chalfoun AG, Denson DD, Azevedo MI. Systemic tizanidine hydrochloride (Zanaflex) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Anesth Analg*. 2001 Nov;93(5):1310-5. doi: 10.1097/00000539-200111000-00057
10. Kroin JS, McCarthy RJ, Penn RD, et al. Continuous intrathecal clonidine and tizanidine in conscious dogs: analgesic and hemodynamic effects. *Anesth Analg*. 2003 Mar;96(3):776-82. doi: 10.1213/01.ANE.0000048087.57487.0C
11. Ouyang H, Wang P, Huang W, et al. Spinal antinociceptive action of amiloride and its interaction with tizanidine in the rat formalin test. *Pain Res Manag*. 2015 Nov-Dec;20(6):321-6. doi: 10.1155/2015/902914. Epub 2015 Sep 10. Erratum in: *Pain Res Manag*. 2016;2016:6435156.
12. United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(11 Suppl 9):S70-78.
13. Smith C, Birnbaum G, Carter JL, et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology*. 1994 Nov;44(11 Suppl 9):S34-42; discussion S42-3.
14. Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, et al. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. North American Tizanidine Study Group. *Neurology*. 1994 Nov;44(11 Suppl 9):S44-51; discussion S51-2.
15. Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, et al. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin*. 1988;10(10):709-18. doi: 10.1185/03007998809111122
16. Marttila M, Jääskeläinen J, Järvi R, et al. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995 Dec;5(4):441-6. doi: 10.1016/0924-977x(95)00016-i
17. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1998 Jun;59(6):306-12.
18. Amini H, Aghayan S, Jalili SA, et al. Comparison of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized trial. *J Clin Pharm Ther*. 2005 Apr;30(2):133-8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2004.00585.x
19. Mullin J, Lodge A, Bennie E, et al. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J Psychopharmacol*. 1996 Jan;10(3):235-40. doi: 10.1177/026988119601000310
20. Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res Bull*. 2002 Sep 30;58(6):601-5. doi: 10.1016/s0361-9230(02)00825-0
21. Polaka S, Koppiseti HP, Tekade M, et al. Chapter 12. Drug-drug interactions and their implications on the pharmacokinetics of the drugs. In: Tekade RK, editor. *Pharmacokinetics and toxicokinetic considerations*. Academic Press; 2022. Vol. 2. P. 291-322. doi: 10.1016/B978-0-323-98367-9.00007-X
22. Timmer CJ, Lohmann AAM, Mink CPA. Pharmacokinetic dose-proportionality study at steady state of mirtazapine from Remeron® tablets. *Hum Psychopharmacol Clin Exper*. 1995;10(S2):S97-S106. doi: 10.1002/hup.470100804
23. Tse FL, Jaffe JM, Bhuta S. Pharmacokinetics of orally administered tizanidine in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 1987;1(6):479-88. doi: 10.1111/j.1472-8206.1987.tb00581.x
24. FDA. Highlights of prescribing information for Remeron® (mirtazapine). 2020. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020415s029,%20021208s019lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020415s029,%20021208s019lbl.pdf) (accessed 10.06.2022).

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
14.05.2023/28.07.2023/31.07.2023

## **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.

Гончаров А.С. <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>  
Григорьев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0327-8644>  
Глобенко А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>  
Гончаров И.С. <https://orcid.org/0009-0004-4287-6358>  
Муратов К.А. <https://orcid.org/0000-0002-4195-8907>  
Ярошенко Д.В. – <https://orcid.org/0009-0008-9667-9922>  
Сидорова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5022-0480>  
Капашин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>  
Ковчан О.В. <https://orcid.org/0000-0003-0439-9402>  
Башкатова А.И. <https://orcid.org/0000-0002-0490-474X>  
Пасько М.А. <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>

# Гормонально-неактивные опухоли гипофиза: морфология и современные подходы к диагностике и лечению

Николенко В.Н.<sup>1,2</sup>, Волель Б.А.<sup>1</sup>, Шкарубо А.Н.<sup>3</sup>, Нагайцева А.А.<sup>1</sup>, Жарикова Т.С.<sup>1,2</sup>, Жариков Ю.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; <sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; <sup>3</sup>Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза – доброкачественные новообразования, вторые по частоте среди аденом гипофиза. Вследствие отсутствия патологической секреции гормонов клиническая картина определяется локализацией опухоли. Распространенными симптомами при этом заболевании являются головная боль, дефекты зрительного поля. В обзоре рассмотрены морфологические аспекты диагностики, консервативного лечения, а также методы лучевой терапии. Медикаментозная терапия гормонально-неактивных аденом основана на наличии рецепторов к соматостатину и дофамину в клетках аденомы гипофиза. Представлены данные о технологиях стереотаксической радиохирургии, таких как гамма-нож и кибер-нож, а также о прогнозе заболевания.

**Ключевые слова:** гормонально-неактивные аденомы гипофиза; морфология; гипофиз; анатомия; стереотаксическая радиохирургия; зрительный дефицит.

**Контакты:** Татьяна Сергеевна Жарикова; [dr\\_zharikova@mail.ru](mailto:dr_zharikova@mail.ru)

**Для ссылки:** Николенко ВН, Волель БА, Шкарубо АН, Нагайцева АА, Жарикова ТС, Жариков ЮО. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза: морфология и современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(4):89–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-89-93

*Endocrine-inactive pituitary tumors: pathology and current approaches to diagnosis and treatment*

Nikolenko V.N.<sup>1,2</sup>, Volel B.A.<sup>1</sup>, Shkarubo A.N.<sup>3</sup>, Nagajtseva A.A.<sup>1</sup>, Zharikova T.S.<sup>1,2</sup>, Zharikov Yu.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>2</sup>1, Leninskiye gory, Moscow 119991, Russia; <sup>3</sup>16, 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Endocrine-inactive pituitary adenomas are benign neoplasms, the second most common among pituitary adenomas. Due to the absence of pathological hormone secretion, the clinical presentation is determined by the localization of the tumor. Common symptoms include headache and visual field defects. This review addresses the pathology aspects of diagnosis, conservative treatment, and methods of radiation therapy. Drug therapy of endocrine-inactive adenomas is based on the presence of receptors for somatostatin and dopamine in pituitary adenoma cells. Data on stereotactic radiosurgery techniques such as gamma and cyberknife and disease prognosis are presented.

**Keywords:** endocrine-inactive pituitary adenomas; pathology; pituitary gland; anatomy; stereotactic radiosurgery; visual disturbances.

**Contact:** Tatyana Sergeevna Zharikova; [dr\\_zharikova@mail.ru](mailto:dr_zharikova@mail.ru)

**For reference:** Nikolenko VN, Volel BA, Shkarubo AN, Nagajtseva AA, Zharikova TS, Zharikov YuO. Endocrine-inactive pituitary tumors: pathology and current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):89–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-89-93

Гормонально-неактивные аденомы – это доброкачественные новообразования гипофиза, возникающие из аденогипофизарных клеток и не имеющие клинических или биохимических признаков избытка гормонов. Эта группа опухолей составляет, по разным данным, 14–54% от общего числа аденом гипофиза (вторые по частоте после пролактином), распространенность составляет 7–41,3 случая на 100 тыс. населения, причем большинство из них являются макроаденомами [1].

По вопросу морфогенеза гормонально-неактивных аденом гипофиза предложено несколько гипотез. Генетические перестройки, затрагивающие гены *MEN1* (15-50%) – *CDKN1B* (около 40%), приводят к опухолям гипофиза; эпигенетические модификации генов белка-супрессора p16 (*CDKN2A*), генов *MEG3* *GADD45g* нарушают клеточный цикл, способствуют пролиферации клеток опухоли и также могут служить причиной развития новообразования. Роль в патогенезе играют микроРНК, действующие через комп-

лементарное спаривание с мРНК. Они влияют на посттранскрипционную активность, гормональное воздействие, гиперпродукцию фактора роста. Также они вызывают нарушения, связанные со стволовыми клетками, имеющими долгосрочную способность к делению и потому обладающими онкогенным потенциалом [2].

### Диагностика

Клиническая картина заболевания определяется локализацией опухоли. Пациенты в большинстве случаев (19–95%) испытывают головную боль из-за растяжения твердой мозговой оболочки, содержащей болевые рецепторы; в случае если опухоль распространяется на пещеристый синус, вследствие действия на центральную часть хиазмы может возникать битемпоральная гемианопсия (41%); имеют место и другие дефекты полей зрения. Также выявляются поражения глазодвигательного, блокового и отводящего нервов в зависимости от направления роста опухоли, височная эпилепсия, гидроцефалия, ликворея, окклюзия внутренней сонной артерии (более редкие) [3]. Если в опухоли возникает кровоизлияние или ишемия, то может возникнуть состояние, называемое апоплексией (встречается в 2–12% случаев аденом гипофиза). Она проявляется синдромом апоплексии гипофиза, включающим в себя внезапную резкую головную боль, снижение остроты зрения или изменения его полей, гипопитуитаризм, офтальмопарез, тошноту, расстройство психического состояния [4].

Вследствие масс-эффекта опухоли на ткань гипофиза может возникнуть недостаточность выработки гипофизарных гормонов, в большинстве случаев это проявляется в виде гипогонадизма, низкого уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов; из-за сдавления ножки развивается гиперпролактинемия [5]. В некоторых случаях симптомы могут отсутствовать, а образования, случайно выявленные при проведении магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) по поводу других заболеваний, называют инциденталомами [6].

Диагностика проводится с помощью МРТ. При отсутствии на снимках признаков роста опухоли или отсутствии нарушений зрения при продолжающемся росте применяют выжидательную тактику, для пациентов с неоперабельными аденомами или серьезными осложнениями используется радиотерапия, а в остальных случаях показано хирургическое лечение. При этом рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с пролактиномой, для которой методом выбора будет консервативная терапия [7].

Выжидательная тактика в основном применяется для микроаденом и бессимптомных / относительно небольших макроаденом размером 1–2 см. Таким образом, увеличение опухоли без применения лечения происходит примерно в 10% случаев микроаденом и 23% — макроаденом. Должно проводиться исследование зрительных полей с интервалом в 6–12 мес. Если опухоль имеет размер 1–2 см и не находится вблизи хиазмы, МРТ следует проводить сначала в течение 6 мес, затем ежегодно в течение 3 лет и реже в последующем, также должны измеряться уровни гормонов гипофиза [8].

На предоперационном этапе пациентам проводится обследование, в которое должна быть включена оценка уровней всех гипофизарных гормонов. Выявленную недостаточность гормонов щитовидной железы и надпочечни-

ков следует учитывать при назначении периоперационной заместительной терапии — левотироксина или стресс-доз гидрокортизона (после операции снижаются до физиологических) соответственно. Пациенты со зрительным дефицитом, которым не показана срочная операция, проходят обследование, включающее оценку остроты зрения, цветового зрения, полей зрения, реакции зрачков и офтальмопареза, оптическую когерентную томографию для оценки структурных изменений в нервных волокнах сетчатки. Для пациентов с особенностями сосудов (их извилистым ходом или близким расположением сонных артерий по отношению друг к другу) рекомендуется тонкосрезовая КТ для определения соотношения анатомических структур между собой и со стенками клиновидного синуса [9].

### Лучевая хирургия и терапия

Основной целью хирургического лечения в случае гормонально-неактивной аденомы гипофиза является устранение масс-эффекта опухоли с максимальным сохранением неповрежденной ткани гипофиза, содержащей, помимо эндокринных клеток, сосуды и нервы [10–14].

В возможности лучевой терапии в настоящее время входят современные комплексы визуализации и системы доставки дозы, позволяющие целенаправленно воздействовать на патологический очаг, оказывая минимальное воздействие на окружающие структуры [15]. Лучевая терапия может быть представлена фракционированной конформной радиотерапией и стереотаксической радиохирургией, которая подразделяется на одномоментную (для воздействия высокой дозой облучения; показана большая эффективность в отношении гормонпродуцирующих аденом) и фракционированную (для воздействия на крупные новообразования) [16]. Стереотаксическая радиохирurgia может использоваться при неполном удалении опухоли после субтотальной резекции, возобновлении ее роста, невозможности провести хирургическое лечение [17].

Одним из направлений стереотаксической радиохирургии является использование гамма-ножа. Его применение заключается в следующем: стереотаксическая рама помещается на голову пациента и закрепляется после проведения местной анестезии, проводится МРТ для получения аксиальных контрастно усиленных трехмерных изображений головного мозга с использованием последовательно градиентного эха; после этого с помощью стереотаксической рамы создается точно направленный поток частиц в соответствии с координатами опухоли. Доза облучения менее 12 Гр считается малоэффективной, но может использоваться в случае повторной операции и для обеспечения интактности зрительных нервов и хиазмы [18]. Для структур оптического аппарата применима максимальная доза не более 9 Гр, а для стенки пещеристого синуса — не более 15 Гр [19].

Другой разработкой в области лучевой хирургии и терапии является кибер-нож, который представляет собой систему с визуальным контролем, обеспечивающую изоцентрическое и неизоцентрическое направленное действие множества фотонных лучей, проходящих через линейный ускоритель в узловые позиции, установленные вокруг пациента. Кибер-нож является безрамной системой, высокая точность воздействия формируется за счет киловольтной системы визуализации [20].

Использование кибер-ножа и устройств на основе модифицированного линейного ускорителя заряженных частиц (LINAC) мало описано в литературе; в имеющихся работах отмечается, что их показатели токсичности и местного контроля сходны с таковыми гамма-ножа [21].

Однофракционная стереотаксическая радиотерапия используется для относительно небольших образований, размером меньше 3 см и отдаленных от хиазмы, при этом доза радиации составляет 13–15 Гр. Для крупных аденом, расположенных близко к зрительному перекресту, используется фракционированный вариант стереотаксической лучевой терапии с суммарной дозой радиации 45–50 Гр в 25–28 фракциях в сутки (1,8–2 Гр за фракцию), что соответствует обычной радиотерапии, но отличается от нее более высокой степенью точности, которая достигается путем применения бескаркасной стереотаксической системы. Отмечается меньшая степень токсичности данного метода по сравнению со стереотаксической радиохирургией из-за разницы в дозах радиации, которые ниже в случае их фракционного разделения; уменьшение размеров опухоли отмечается в 30–50% случаев, а устранение зрительного дефицита происходит примерно у 30% пациентов [21, 22].

Стереотаксическая радиохирургия позволяет направленно воздействовать на саму опухоль, не влияя на близлежащие ткани, но возможны осложнения, основная часть из которых происходит из-за установки стереотаксической рамы. К ним относятся отеки в месте закрепления, инфекция, потеря чувствительности. Гипопитуитаризм является основным и отсроченным (20–30% в течение 5 лет) осложнением, зависящим от нескольких факторов: возраста, предшествующей операции, размера и направления роста опухоли, длительности наблюдения. Из-за непосредственной близости опухоли к хиазме может произойти повреждение зрительного нерва (менее 3% случаев); для предупреждения этого следует проводить тестирование остроты и полей зрения в периоперационном периоде.

К другим редким осложнениям можно отнести невропатии, повреждение внутренней сонной артерии и последующие цереброваскулярные нарушения, некроз [23, 24].

В случае проведения лучевой терапии также стоит учитывать возможность развития вторичной опухоли, индуцированной радиацией, в ткани мозга и его оболочках, в оболочке зрительного нерва, адвентиции сосудов, хориоидном сплетении. Наиболее часто регистрируются менингиомы (латентный период до проявления более длительный по сравнению с другими опухолями, а диагностируются они у более молодых пациентов, часто поражают кости свода черепа, гистологически атипичны или множественны, имеют агрессивный характер роста), саркомы и глиомы (локализуются в лобных и височных долях и выявляются в основном у взрослых, трудно поддаются лечению) [25].

Риск рецидива гормонально-неактивной аденомы составляет 15–66% у пациентов, перенесших только операцию, и 2–28% у тех, кому помимо операции была проведена радиотерапия, при этом наиболее высокая вероятность развития отмечается между 1-м и 5-м годом после лечения. Прогностические факторы для рецидива опухоли точно не определены, однако в качестве возможных, но ограниченных в использовании называются возраст, пол, размер и степень инвазии аденомы. Также в качестве основы для прогноза можно использовать изображения, полученные

с помощью МРТ и показывающие инвазию, исследование маркера Ki-67, митотического индекса, p53-позитивности, уровни иммуноэкспрессии адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ) [7, 26].

Хирургическая ревизия требуется в 30–50% случаев гормонально-неактивных аденом. Показаниями к ней являются обнаружение продолжающего роста и доступного для резекции остатка опухоли без инвазии в пещеристый синус, компрессия зрительных путей (создается запас в 3–5 мм для эффективности лучевой терапии в последующем), в случае прогрессирования после проведения радиотерапии [27]. Так как гормонально-неактивные аденомы зачастую нельзя удалить полностью, для предупреждения роста оставшихся фрагментов опухоли можно использовать агонист дофаминовых рецепторов 2-го типа каберголин, а также темозоломид (применение данного препарата также рекомендуется Европейским обществом эндокринологов в качестве химиотерапии при агрессивных аденомах гипофиза) [27, 28].

### Консервативная терапия

Консервативная терапия гормонально-неактивных аденом основана на наличии рецепторов к соматостатину и дофамину (в основном рецепторы к дофамину 2-го типа). В клинической практике применяются аналог соматостатина октреотид (низкая эффективность, 12% случаев улучшения состояния), агонист дофамина каберголин (10% случаев) и химерное соединение BIM23A760, объединяющее функции этих двух гормонов; контроль за эффективностью препаратов затруднен из-за невозможности следить за уровнем гормонов, единственным показателем является уменьшение размеров опухоли [29]. Каберголин не является совершенно безопасным средством, могут возникать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, запор, сухость во рту и диспепсия), сердечно-сосудистой системы (постуральная гипотензия, следствием которой являются головокружения и обмороки), нервной системы (головная боль, сонливость), а также со стороны психического здоровья. Более редкими или проходящими испытания терапевтическими средствами являются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, радионуклидные средства, направленные на белковые рецепторы (доставка лигандов рецепторов соматостатина с радиоактивной меткой к клеткам, экспрессирующим рецепторы соматостатина), средства, действующие через фолатные рецепторы и посредством PI3K/АКТ/mTOR путей [30].

### Исходы заболевания

Исследований, посвященных статистическим показателям смертности от гормонально-неактивных аденом гипофиза, существует ограниченное количество. К вероятным прогностическим факторам, связанным с повышенной смертностью пациентов с данным диагнозом, можно отнести пожилой возраст на момент постановки диагноза и женский пол, при этом отмечается повышение выживаемости при проведении успешного лечения. Однако проведение лучевой терапии, недостаточность гипофизарных гормонов, степень резекции опухоли, рецидив роста, повторная операция по этому поводу, острая апоплексия, инвазия в пещеристый синус, объем образования более 25 мм не указываются в числе возможных причин повышения уровня смертности в недавних исследованиях [31].

Несмотря на то что аденомы гипофиза, в частности неактивные, являются доброкачественными новообразованиями, от 45 до 55% из них проявляют свойства злокачественных, являясь локально инвазивными. Для оценки агрессивности используют маркер пролиферативной активности Ki-67, оценку митотической активности, иммунореактивность с маркером белка p53. Перерождение аденом в карциномы гипофиза является малоизученным процессом, карциномы также затруднительно дифференцировать от доброкачественных образований, но отмечается, что они развиваются чаще всего из агрессивных макроаденом со средним периодом 6,6 года с момента установления первичного диагноза до начала метастазирования [10].

В литературе также описан случай трансформации гормонально-неактивной аденомы в гормонально-активную гонадотропиному, когда у пациентки, у которой первично была диагностирована гормонально-неактивная

опухоль, повысились уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола. Известно, что в клетках опухоли гипофиза происходит изменение экспрессии генов и, соответственно, синтеза гормонов, однако точные механизмы до сих пор не ясны [32].

### Заключение

Вследствие отсутствия патологической секреции гормонов клиническая картина гормонально-неактивных аденом гипофиза определяется лишь локализацией опухоли, а самыми распространенными симптомами будут являться головная боль и нарушения зрения, зачастую возникающие при уже существенных размерах опухоли. В связи с этим важны ранняя диагностика гормонально-неактивных аденом гипофиза, разработка современных подходов к лечению и профилактика осложнений с учетом характера распространения опухоли и ее соотношения с различными анатомическими образованиями.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111-8. doi: 10.1007/S11102-018-0869-3
- Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):130-7. doi: 10.1007/S11102-018-0874-6
- Rizzoli P, Iuliano Sh, Weizenbaum E, Laws E. Headache in Patients With Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study. *Neurosurgery*. 2016;78(3):316-23. doi: 10.1227/NEU.0000000000001067
- Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary Apoplexy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019 Oct;30(4):457-63. doi: 10.1016/j.nec.2019.06.001. Epub 2019 Aug 7.
- Monteiro DM, Freitas P, Vieira R, Carvalho D. Hypogonadotropic hypogonadism in non-functioning pituitary adenomas: impact of intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(6):368-76. doi: 10.1055/s-0042-124355
- Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2017 Feb 7;317(5):516-24. doi: 10.1001/jama.2016.19699
- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):422-34. doi: 10.1007/s11102-019-00960-0
- Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162-7. doi: 10.1007/s11102-017-0856-0
- Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary*. 2018;21:145-53. doi: 10.1007/s11102-017-0854-2
- AlMalki MH, Ahmad MM, Brema I, et al. Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020 Jun 24;13:1179551420932921. doi: 10.1177/1179551420932921
- Калинин ПЛ, Кадашев БА, Фомичев ДВ и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза. *Вопросы нейрохирургии*. 2017;81(1):95-107. doi: 10.17116/neiro201780795-107 [Kalinin PL, Kadashev BA, Fomichev DV, et al. Surgical treatment for pituitary adenomas. *Voprosy neirokhirurgii = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017;81(1):95-107. doi: 10.17116/neiro201780795-107 (In Russ.)].
- Григорьев АЮ, Иващенко ОВ, Надеждина ЕЮ. Основные принципы гемостаза в эндоскопической трансназальной хирургии образований хиазмальной области. *Нейрохирургия*. 2017;(4):3-10. [Grigor'ev AYU, Ivashchenko OV, Nadezhkina EYu. The main principles of hemostasis in endoscopic transnasal surgery of chiasmatic mass lesions. *Neirokhirurgii = Russian Journal of Neurosurgery*. 2017;(4):3-10 (In Russ.)].
- Шкарубо АН. Атлас эндоскопической эндоназальной хирургии основания черепа и краниовертебрального сочленения. Москва: АБВ-пресс; 2020. 272 с. [Shkarubo AN. *Atlas endoskopicheskoy endonazal'noy khirurgii osnovaniya cherepa i kraniovertebral'nogo sochleneniya* [Atlas of endoscopic endonasal surgery of the skull base and craniocervical joint]. Moscow: ABV-press; 2020. 272 p. (In Russ.)].
- Eseonu CI, ReFaey K, Rincon-Torroella J, et al. Endoscopic Versus Microscopic Transphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: Comparison of Outcomes During the Transition of Methods of a Single Surgeon. *World Neurosurg*. 2017 Jan;97:317-25. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.120. Epub 2016 Oct 11.
- Попова ТН, Николенко ВН, Жандарова ЛФ и др. Онкология: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Под ред. П.В. Глыбочко. Москва: Издательский центр «Академия»; 2008. 400 с. [Popova TN, Nikolenko VN, Zhandarova LF, et al. *Onkologiya: Uchebnoye posobiye dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy* [Oncology: Textbook for students of higher educational institutions]. Ed. P.V. Glybochko. Moscow: Publishing Center "Academy"; 2008. 400 p. (In Russ.)].
- Forster N, Warnick R, Takiar V, et al. Debulking surgery of pituitary adenoma as a strategy to facilitate definitive stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2018 Jun;138(2):335-40. doi: 10.1007/s11060-018-2801-0. Epub 2018 Feb 15.
- Kessel KA, Diehl CD, Oechsner M, et al. Patient-reported outcome (PRO) as an addition to long-term results after high-precision stereotactic radiotherapy in patients with secreting and non-secreting pituitary adenomas: a retrospective cohort study up to 17-years follow-up. *Cancers*. 2019;11(12):1884. doi: 10.3390/cancers11121884
- Narayan V, Mohammed N, Bir SC, et al. Long-Term Outcome of Nonfunctioning and Hormonal Active Pituitary Adenoma After Gamma Knife Radiosurgery. *World Neurosurg*. 2018;114:e824-e832. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.094
- Yu J, Li Y, Quan T, et al. Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 26-year experience. *Endocrine*. 2020;68:399-410. doi: 10.1007/s12020-020-02260-1
- Ding C, Saw CB, Timmerman RD. Cyberknife stereotactic radiosurgery and radiation therapy treatment planning system. *Med Dosim*. 2018 Summer;43(2):129-40. doi: 10.1016/j.meddos.2018.02.006. Epub 2018 Mar 28.

21. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary*. 2018;21(2):154-61. doi: 10.1007/S11102-018-0868-4
22. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016;21(4):370-8. doi: 10.1016/j.rpor.2014.09.004
23. Kotecha R, Sahgal A, Rubens M, et al. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: meta-analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro Oncol*. 2020 Mar 5;22(3):318-32. doi: 10.1093/neuonc/noz225
24. Chanson Ph, Dormoy A, Dekkers OM. Use of radiotherapy after pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(1):D1-D13. doi: 10.1530/EJE-19-0058
25. Yamanaka R, Abe E, Sato T, et al. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2017;9(8):103. doi: 10.3390/cancers9080103
26. Еремкина АК, Дзеранова ЛК, Пигарова ЕК и др. Морфофункциональные особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза. *Архив патологии*. 2019;81(1):71-8. doi: 10.17116/patol20198101171 [Eremkina AK, Dzeranova LK, Pigarova EK, et al. Morphofunctional features of non-functioning pituitary adenomas. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2019;81(1):71-8. doi: 10.17116/patol20198101171 (In Russ.)].
27. Delgado-Lopez PD, Pi-Barrio J, Duenas-Polo MT, et al. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol*. 2018 Oct;20(10):1233-45. doi: 10.1007/s12094-018-1868-6. Epub 2018 Apr 5.
28. Batista RL, Musolino NRC, Cescato VAS, et al. Cabergoline in the management of residual nonfunctioning pituitary adenoma. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(2):221-7. doi: 10.1097/COC.0000000000000505
29. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(7):384-95. doi: 10.1016/j.endinu.2017.05.009
30. Tampourlou M, Karapanou O, Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Medical therapy for non-functioning pituitary tumors – a critical approach. *Hormones (Athens)*. 2019;18(2):117-26. doi: 10.1007/s42000-018-0070-0
31. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2018;21(2):203-7. doi: 10.1007/s11102-018-0863-9
32. Andino-Rios GG, Portocarrero-Ortiz L, Rojas-Guerrero C, et al. Nonfunctioning Pituitary Adenoma That Changed to a Functional Gonadotropinoma. *Case Rep Endocrinol*. 2018 Apr 29;2018:5027859. doi: 10.1155/2018/5027859

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2023/04.07.2023/05.07.2023

#### 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.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

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

Шкарубо А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3445-3115>

Нагайцева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4915-0793>

Жарикова Т.С. <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

Жариков Ю.О. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

# Признак парамагнитного обода при рассеянном склерозе

Капканец Д.В.<sup>1</sup>, Белов С.Е.<sup>1</sup>, Долгушин М.Б.<sup>2</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>отдел нейроиммунологии Института клинической неврологии ФГБУ

«Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

На сегодняшний день не существует единогласно одобренного высокоспецифичного паттерна для выявления рассеянного склероза. Нередко особенные сложности для постановки правильного диагноза вызывают ситуации, когда наблюдается атипичная клиническая картина заболевания или обнаруживаются нестандартные нейровизуализационные паттерны. Поэтому научным сообществом возлагаются большие надежды на открытие новых маркеров, позволяющих уточнять диагноз в спорных случаях. На данный момент имеется много работ, посвященных изучению дополнительного диагностического МРТ-паттерна – признака парамагнитного обода. Данный симптом связан с хроническими тлеющими очагами поражения центральной нервной системы (ЦНС), чаще встречается у молодых мужчин, обнаруживается преимущественно в перивентрикулярной области, а также является перспективным предиктором инвалидизации и когнитивных нарушений. Имеются данные о его наличии на более ранних стадиях заболевания в «свежих» очагах поражения ЦНС. Тем не менее для использования данного диагностического МРТ-паттерна в клинической практике требуются дальнейшие расширенные исследования.

**Ключевые слова:** признак парамагнитного обода; магнитно-резонансная томография; рассеянный склероз; диагностика.

**Контакты:** Данила Вадимович Капканец; [kkapkanetsdv@gmail.com](mailto:kkapkanetsdv@gmail.com)

**Для ссылки:** Капканец ДВ, Белов СЕ, Долгушин МБ, Бойко АН. Признак парамагнитного обода при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):94–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-94-99

## Paramagnetic rim sign in multiple sclerosis.

Kapkanets D.V.<sup>1</sup>, Belov S.E.<sup>1</sup>, Dolgushin M.B.<sup>2</sup>, Boyko A.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology,

Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

To date, there is no accepted highly specific pattern for the detection of multiple sclerosis. Correct diagnosis is particularly difficult in situations where an atypical clinical picture of the disease is observed or nonstandard neuroimaging patterns are detected. Therefore, the scientific community has high hopes for the discovery of new markers that will allow clarification of the diagnosis in controversial cases. Currently, there is a lot of research focused on the study of an additional diagnostic MRI pattern – a sign of a paramagnetic rim. This symptom is associated with chronic smoldering central nervous system (CNS) lesions, is more commonly seen in young males, is found primarily in the periventricular region, and is also a promising predictor of disability and cognitive impairment. There is evidence that it is present in earlier stages of disease in “fresh” lesions of the CNS. However, further studies are needed to use this diagnostic MRI pattern in clinical practice.

**Keywords:** paramagnetic rim sign; magnetic resonance imaging; multiple sclerosis; diagnostics.

**Contact:** Danila Vadimovich Kapkanets; [kkapkanetsdv@gmail.com](mailto:kkapkanetsdv@gmail.com)

**For reference:** Kapkanets DV, Belov SE, Dolgushin MB, Boyko AN. Paramagnetic rim sign in multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):94–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-94-99

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) [1], которое связано с очаговыми воспалительными демиелинизирующими поражениями как в белом, так и в сером веществе головного мозга [2]. Повреждение тканей при РС является результатом сложного и динамического взаимодействия между иммунной системой, глией (миелинпродуцирующими олигодендроцитами и их предшественниками, микроглией и астроцитами) и нейронами [3]. Современную диагности-

ку РС в настоящее время трудно представить без высокотехнологичных методов нейровизуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), которая с 2000 г. является ключевым диагностическим методом для данной патологии [4].

На сегодняшний день не существует единогласно одобренного высокоспецифичного паттерна для выявления РС. В соответствии с последними критериями McDonald 2017 г. к основным диагностическим критериям можно отнести частоту клинических обострений, диссеминацию

очагов демиелинизации в ЦНС в пространстве и времени по данным МРТ, определение олигоклонального типа синтеза специфических антител (IgG) в ликворе. Однако, несмотря на столь широкий список критериев, сохраняются трудности в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями ЦНС [5].

Не так давно несколько валидационных исследований из разных стран показали, что даже пересмотр вышеупомянутых критериев McDonald 2017 г. не решил всех проблем, а лишь несколько повысил чувствительность диагностики по сравнению с критериями 2010 г., что помогло в ранней диагностике и прогнозировании последующих обострений у пациентов как взрослого, так и детского возраста [6–10].

Нередко особенные сложности для постановки правильного диагноза вызывают ситуации, когда наблюдается атипичная клиническая картина заболевания или обнаруживаются нестандартные нейровизуализационные паттерны. Поскольку на 100% специфический маркер РС пока недоступен, необходимо упрощение выполнения уже существующих диагностических критериев McDonald или выявление новых дополнительных критериев, что поможет уменьшить риск ошибочного диагноза РС [11, 12].

В связи с этим в настоящее время многими учеными по всему миру активно ведутся исследования на высокопольных МРТ-сканерах, где основной целью является более детальное изучение очагов демиелинизации ЦНС. В качестве дополнительных МРТ-паттернов для дифференциальной диагностики РС и других демиелинизирующих заболеваний за последние десятилетия были предложены симптом центральной вены (СЦВ) и признак парамагнитного обода (ПО).

#### Актуальные технические характеристики для диагностики РС

Рассмотрим актуальные рентгенологические диагностические методы РС и в подтверждение приведем последний консенсус MAGNIMS–CMSC–NAIMS (2021), где по-прежнему рекомендуется использовать некий стандарт:

- аксиальные T2-взвешенные последовательности;
- двойные T2-взвешенные последовательности спинного эха (турбо или быстрого);
- аксиальные и сагитальные T2-взвешенные изображения с инверсионным восстановлением и подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR);
- аксиальные T1-взвешенные последовательности с контрастным усилением;
- предпочтительная напряженность магнитного поля 3,0 Т;
- предпочтительное использование трехмерных (3D) методик (особенно для FLAIR и T1-взвешенных последовательностей).

Применения сканеров 1,5 Т по-прежнему достаточно для обнаружения поражений головного мозга на момент постановки диагноза, если сканирование имеет хорошее качество с адекватным соотношением сигнал/шум и достаточное пространственное разрешение (т. е. плоскостное разрешение 1×1 мм и менее) [13].

В дополнение к вышеописанному, существуют множественные нестандартные последовательности и их комби-

нации. Например, можно использовать диффузионно-взвешенные изображения (DWI, SWI, T2\*-FLAIR, сочетания SWI с T1, T2, T2\*). На сегодняшний день в этом направлении ведутся активные работы, данные последовательности не являются специфическими для диагностики РС, отображая гиперинтенсивные очаги возможной демиелинизации и СЦВ [14]. Считается, что для дифференциации РС от сходных состояний требуется определенное соотношение количества очагов с данным признаком и без них [15–18], хотя уже имеются и данные о выявлении и интерпретации СЦВ [19]. Выявление достоверного порога наличия признака и его внедрение в клиническую практику могут быть затруднительными, так как требуют подсчета количества всех поражений и определения по стандартизированной методике [20].

#### Признак ПО и его патологическая природа

Признак ПО известен в англоязычной литературе как Paramagnetic rim sign/lessons, Rim sign, Iron rim sign/lessons. Некоторые хронические очаги РС имеют персистирующую активную демиелинизацию, продукты которой поглощаются в активированной микроглии/макрофагах на периферии поражения. Одним из таких продуктов является двухвалентное железо, высвобождаемое во внеклеточное пространство при разрушении олигодендрцитов [21, 22].

Очаги демиелинизации, окруженные ПО, по данным гистологических исследований, считаются хронически активными; они также известны как тлеющие или медленно расширяющиеся поражения (smoldering or slowly expanding lesions, SELs), которые не подвергаются ремиелинизации и впоследствии были предложены в качестве маркера продолжающегося воспаления, разрушения ткани и невозможности ее восстановления, что характерно для прогрессирующих форм РС [23, 24]. Хронические активные поражения идентифицируют по глиотическим, гипоцеллюлярным центрам и ободкам активированных клеток микроглии, макрофагов и железа. Интересно, что эти ободки не могут быть обнаружены в ремиелинизированных или тневых бляшках (области снижения миелина по отношению к здоровой ткани мозга) [25]. Было установлено, что данный маркер может со временем исчезать в ходе трансформации патологического процесса из нейровоспаления в нейродегенерацию [24, 26], что получило подтверждение в недавно проведенном исследовании [27].

Как выяснилось, этот признак редко возникает при других неврологических состояниях и, следовательно, имеет потенциал для повышения специфичности МРТ в дифференциальной диагностике РС [28, 29]. Визуализируется признак ПО как гипоинтенсивная кольцеобразная структура, окружающая очаг поражения в белом веществе головного мозга, выявляемая на фазочувствительных МРТ-последовательностях [26, 30]. Впервые этот визуализационный маркер был обнаружен и подробно изучен на МРТ-сканере с напряженностью магнитного поля 7,0 Т [26, 31–34]. Однако исследователи, использующие МРТ-сканеры 3,0 Т, также выявили кольцевидные очаги парамагнетика при РС и подтвердили возможную диагностическую и прогностическую ценность этого признака [25, 31, 35].

## Некоторые характеристики признака ПО

### Локализация

Часть научных работ были посвящены поиску конкретного пространственного распределения поражений белого вещества с ПО в головном мозге. Наиболее частым местом локализации данного признака является перивентрикулярная зона по сравнению с кортикальной областью [21, 36]. В свою очередь, S. Suthiphosuwat и соавт. [37] сообщили о локализации ПО в равной степени как в юкстакортикальной области, так и в глубоком сером веществе. A. Dal-Bianco и соавт. [21] в 2019 г. подтвердили, что ПО обычно наблюдались в перивентрикулярных областях, в то время как поражения без ободка чаще выявлялись в глубоком сером веществе и юкстакортикальных областях. Несмотря на то что основная часть исследований были направлены на сканирование области головного мозга, ПО также были обнаружены вокруг очагов в спинном мозге [37].

### Демографические особенности

В нескольких исследованиях проверялось, существует ли связь признака ПО с полом и возрастом. Обнаружилось, что его можно было выявить как у женщин, так у мужчин, но, по данным статистики, у последних была более высокая распространенность, особенно в молодом возрасте (примерно на 10–40% чаще) [28, 38].

### Клиническое значение

Необходимо отметить, что немаловажную роль играет и клиническая значимость ПО, поскольку обнаруживается его роль как предиктора дальнейшего прогрессирования инвалидности, психологических и когнитивных нарушений. Присутствие ПО при МРТ-исследованиях связано с когнитивными нарушениями и инвалидизацией [21, 37–41], хотя ранее, в 2014 г., в работе I.D. Kilsdonk и соавт. [32] сообщалось об отсутствии связи между ПО и инвалидностью. Этот вывод был получен при сканировании небольшой выборки (33 пациента с РС, восемь из них — с ободками, затем их сравнивали с семью здоровыми контрольными пациентами с использованием МРТ-сканера 7,0 Т). В дополнение к этому имеются полученные от 27 пациентов с радиологически изолированным синдромом данные, свидетельствующие о том, что выявление данного симптома коррелирует с наличием когнитивных нарушений [42]. В этом же исследовании с помощью линейной регрессии было подтверждено, что более характерны нарушения вербальной памяти и снижение скорости обработки информации.

### Корреляция ПО с количеством очагов

Данный параметр не имеет однозначного заключения; так, M. Absinta и соавт. [43] в 2013 г. с помощью сканера 7,0 Т обнаружили ПО во время обострения в 75% случаев (33 из 44 очагов). Но в 2018 г., продолжив свое исследование с использованием МРТ-сканеров 3,0 Т и 7,0 Т, та же группа ученых сообщила, что присутствие ПО в хронических поражениях составляло уже 50% (27 из 54 поражений) [43, 44].

Интересные данные опубликованы в метаанализе A.I. Altokhis и соавт. [45]: при увеличении выборки пациентов снижается процентное соотношение очагов с ПО и без него, но поскольку когорты пациентов неоднородны и методика их исследования различна, то сделать однозначный

вывод насчет распространенности ПО среди больных РС с разными вариантами течения не представляется возможным. Последовательности МРТ, используемые для обнаружения ободков в этих исследованиях, были разными, а именно: количественное картирование восприимчивости (QSM), SWI, R2\*, FLAIR со смешанным использованием МРТ-сканеров 3,0 Т и 7,0 Т. Это подтверждает тот факт, что выявление данного признака напрямую зависит от выбора используемого сканера и методики интерпретации полученных изображений.

### Связь ПО с длительностью РС

В продолжительных исследованиях, которые длились около 3,5 года, наблюдалось медленное расширение ПО с дальнейшим периодом замедления роста и стабилизацией [21, 46, 47], после чего отмечалось постепенное исчезновение гипointенсивного ободка, и все возвращалось к состоянию нормального белого вещества через 7 лет [24, 48]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что данный признак более характерен для «свежих» и «растущих» очагов и проявляется на более ранних стадиях РС [48, 49]. Исследования A. Dal-Bianco и соавт. [21] показали, что очаги поражения белого вещества с ПО были крупнее и расширялись почти на 29,33% от изначального размера. Для сравнения: поражения без ободков были меньше примерно на 10%. Интересно, что для очагов без ПО характерно исчезновение в период от 2,5 до 4,7 года. Таким образом, очаги поражения с ПО имеют тенденцию к медленному росту и уменьшению обода с течением времени.

### Признак ПО при различных типах течения РС

Многие исследователи в своих научных статьях главной целью работы ставили вопрос о том, при каких типах течения РС выявляется наибольшее количество ПО и можно ли его найти при заболеваниях, похожих на РС. Часть из них посвящены исследованиям пациентов с ремиттирующим течением РС (РРС) [36, 40, 49, 50], в некоторых рассматривались как РРС, так и вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) [41]. Другие сравнивали различные типы течения РС с контрольной группой здоровых пациентов [21, 36, 39] или с другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС [20, 51]. В этих исследованиях самый высокий уровень присутствия ПО был обнаружен при РРС (36%), за которым следовал ВПРС (27%), в то время как у доброкачественного РС и клинически изолированного синдрома (КИС) был самый низкий процент обнаружения (5%).

В другом исследовании просканировали 257 пациентов с четырьмя вариантами течения РС: обнаруженные ПО составили 7% при КИС, 11% при РРС и 13% при ВПРС, при этом у пациентов с первично-прогрессирующим РС (ППРС) и вовсе не было обнаружено ПО [52]. В аналогичной работе M.A. Clarke и соавт. [28] 2019 г. было обнаружено, что ПО выявляется в 48% случаев при КИС, в 59% — при РРС и в 39% — при ВПРС. Стоит отметить важность этих наблюдений, поскольку почти у 50% людей с радиологически изолированным синдромом в конечном итоге развивается клинический РС, иногда даже с первично-прогрессирующим течением [53, 54].

В ходе обширного многолетнего многоцентрового исследования, включающего 562 участника (с установлен-

ным РС, КИС, заболеванием спектра оптиконевромиелита, мигренью, кластерными головными болями, системной красной волчанкой, сахарным диабетом), было проанализировано 6017 очагов поражения белого вещества головного мозга и установлено, что данный паттерн чаще проявляется у пациентов с КИС, нежели с установленным РС, и имеет высокую специфичность – около 99,7%, но в то же время низкую чувствительность – порядка 24% [27]. Также это исследование показало, что все пациенты с СЦВ демонстрируют кольцевидные очаги парамагнетика в этих же очагах. Поэтому использование сочетания СЦВ и признака ПО приближает специфичность методики к 100%. Интересно, что отдельно рассматриваемый СЦВ имеет более низкую специфичность (88,3%), но более высокую чувствительность. Таким образом, наличия одного кольцевидного очага парамагнетика достаточно для диагностики РС, а подсчет их количества может быть важным прогностическим фактором долгосрочной инвалидности.

#### Признак ПО при других заболеваниях

По статистическим данным, доля неверных диагнозов первичного демиелинизирующего заболевания может доходить до 20% [5, 55], что может привести к несвоевременному назначению патогенетического лечения или, напротив, применению иммуносупрессивной терапии у пациентов, которые в ней не нуждаются. Хотя ПО обычно не обнаруживают у больных с другими нозологиями [26, 56, 57], тем не менее сообщалось, что другие заболевания головного мозга все же могут сопровождаться появлением ПО, например, этот признак в больших количествах присутствует при абсцессе головного мозга [51].

В похожем исследовании К.М. Schwart и соавт. [51] сравнили наличие ПО при различных заболеваниях ЦНС

(глиома, метастазы, абсцесс, РС) и также обнаружили, что ободков больше при абсцессе, чем при РС. Это может быть связано с большим количеством пациентов с абсцессом по сравнению с РС (18 и 11 пациентов соответственно). Клинически и рентгенологически абсцессы головного мозга не так часто встречаются при дифференциальной диагностике РС, но заслуживают внимания.

В отношении нейровоспалительных состояний представляет интерес то, что ПО являются высокоспецифичными для РС: они отсутствуют при заболеваниях спектра оптиконевромиелита [56], синдроме Сусака [57], ишемических очагах [58]. Так, в исследовании М.А. Clarke и соавт. [28], включавшем 112 пациентов с КИС и 35 пациентов с другими патологиями, у 94 больных развился РС, соответствующий критериям McDonald 2017 г., при этом у 56% пациентов, у которых развился РС, имелось  $\geq 1$  ПО, и ни у одного из пациентов без РС не было ПО.

#### Заключение

Таким образом, признак ПО является перспективным высокоспецифичным диагностическим маркером РС, характерным для хронических активных (тлеющих) очагов поражения белого вещества ЦНС. Соответственно, его можно использовать для выявления ранних форм РС, прогнозирования развития когнитивных нарушений и дальнейшей инвалидизации, дифференциальной диагностики с заболеваниями, похожими на РС. Однако требуется применение МР-аппаратов с высокой индукцией поля, оптимальным является 7,0 Т. Однозначно требуются дальнейшие исследования в этом направлении, особенно интересным может быть использование сочетания СЦВ и признака ПО, которое в дальнейшем должно уменьшить частоту ошибок, ускорить постановку диагноза, что позволит своевременно начать лечение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-80. doi: 10.1056/NEJMra1401483
2. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1175-89. doi: 10.1093/brain/awp070. Epub 2009 Mar 31.
3. Kipp M, van der Star B, Vogel DY, et al. Experimental *in vivo* and *in vitro* models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Jan;1(1):15-28. doi: 10.1016/j.msard.2011.09.002. Epub 2011 Sep 16.
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366
5. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1393-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003152. Epub 2016 Aug 31.
6. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):191-204. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30026-9. Epub 2018 Feb 1.
7. Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al; MAGNIMS Study Group. Performance of the 2017 and 2010 Revised McDonald Criteria in Predicting MS Diagnosis After a Clinically Isolated Syndrome: A MAGNIMS Study. *Neurology*. 2022 Jan 4;98(1):e1-e14. doi: 10.1212/WNL.0000000000013016. Epub 2021 Oct 29.
8. Hyun JW, Kim W, Huh SY, et al. Application of the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis in Korean patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2019 Oct;25(11):1488-95. doi: 10.1177/1352458518790702. Epub 2018 Jul 25.
9. Van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1392-8. doi: 10.1001/jama.2018.2160
10. Wong YYM, de Mol CL, van der Vuurst de Vries RM, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2018 Dec 14;6(2):e528. doi: 10.1212/NXI.0000000000000528
11. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):26-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000006583. Epub 2018 Oct 31.
12. Solomon AJ, Pettigrew R, Naismith RT, et al. Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria. *Mult Scler*. 2021 Feb;27(2):250-8. doi: 10.1177/1352458520910496. Epub 2020 Mar 12.

13. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-70. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.
14. Sati P, George IC, Shea CD, et al. FLAIR\*: a combined MR contrast technique for visualizing white matter lesions and parenchymal veins. *Radiology*. 2012 Dec;265(3):926-32. doi: 10.1148/radiol.12120208. Epub 2012 Oct 16.
15. Absinta M, Nair G, Monaco MCG, et al. The “central vein sign” in inflammatory demyelination: The role of fibrillar collagen type I. *Ann Neurol*. 2019 Jun;85(6):934-42. doi: 10.1002/ana.25461. Epub 2019 Mar 30.
16. Cortese R, Magnolay L, Tur C, et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1183-e1190. doi: 10.1212/WNL.0000000000005256. Epub 2018 Mar 7.
17. Kilsdonk ID, Wattjes MP, Lopez-Soriano A, et al. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR\* at 7 Tesla. *Eur Radiol*. 2014 Apr;24(4):841-9. doi: 10.1007/s00330-013-3080-y. Epub 2013 Dec 9.
18. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):283-94. doi: 10.1002/ana.25146. Epub 2018 Feb 15.
19. Sati P, Oh J, Constable RT, et al; NAIMS Cooperative. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):714-22. doi: 10.1038/nrneuro.2016.166. Epub 2016 Nov 11.
20. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al; MAGNIMS Study Group. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1446-56. doi: 10.1001/jamaneuro.2019.2478. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1040.
21. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol*. 2017 Jan;133(1):25-42. doi: 10.1007/s00401-016-1636-z. Epub 2016 Oct 27.
22. Hametner S, Wimmer I, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2013 Dec;74(6):848-61. doi: 10.1002/ana.23974. Epub 2013 Oct 7.
23. Absinta M, Reich DS, Filippi M. Spring cleaning: time to rethink imaging research lines in MS? *J Neurol*. 2016 Oct;263(10):1893-902. doi: 10.1007/s00415-016-8060-0. Epub 2016 Feb 17.
24. Absinta M, Sati P, Schindler M, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest*. 2016 Jul 1;126(7):2597-609. doi: 10.1172/JCI86198. Epub 2016 Jun 6.
25. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2019 Jan 1;142(1):133-45. doi: 10.1093/brain/awy296
26. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability *In Vivo*. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474-83. doi: 10.1001/jamaneuro.2019.2399. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1520.
27. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022 Dec;28(14):2212-20. doi: 10.1177/13524585221118677. Epub 2022 Aug 26.
28. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, et al. Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1001-8. doi: 10.3174/ajnr.a6547. Epub 2020 May 21.
29. Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol*. 2020 Nov;88(5):1034-42. doi: 10.1002/ana.25877. Epub 2020 Sep 9.
30. Hametner S, Dal Bianco A, Trattng S, Lassmann H. Iron related changes in MS lesions and their validity to characterize MS lesion types and dynamics with Ultra-high field magnetic resonance imaging. *Brain Pathol*. 2018 Sep;28(5):743-9. doi: 10.1111/bpa.12643
31. Absinta M, Sati P, Fechner A, et al. Identification of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions on 3T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jul;39(7):1233-8. doi: 10.3174/ajnr.A5660. Epub 2018 May 3.
32. Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A, Kuijjer JP, et al. Morphological features of MS lesions on FLAIR\* at 7 T and their relation to patient characteristics. *J Neurol*. 2014 Jul;261(7):1356-64. doi: 10.1007/s00415-014-7351-6. Epub 2014 Apr 29.
33. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Aug 14;79(7):708-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648bc8. Epub 2012 Aug 1.
34. Suthiphosuwana S, Sati P, Absinta M, et al. Paramagnetic Rim Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2020 May 1;77(5):653-5. doi: 10.1001/jamaneuro.2020.0124
35. Tillema JM, Weigand SD, Dayan M, et al. Dark Rims: Novel Sequence Enhances Diagnostic Specificity in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jun;39(6):1052-8. doi: 10.3174/ajnr.A5636. Epub 2018 Apr 26.
36. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015 Nov;78(5):710-21. doi: 10.1002/ana.24497. Epub 2015 Aug 24.
37. Suthiphosuwana S, Sati P, Guenette M, et al. The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 May;40(5):776-83. doi: 10.3174/ajnr.A6045. Epub 2019 Apr 18.
38. Tolaymat B, Zheng W, Chen H, et al. Sex-specific differences in rim appearance of multiple sclerosis lesions on quantitative susceptibility mapping. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102317. doi: 10.1016/j.msard.2020.102317. Epub 2020 Jun 18.
39. Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, et al. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol*. 2018 Apr;135(4):511-28. doi: 10.1007/s00401-018-1818-y. Epub 2018 Feb 13.
40. Yao B, Ikonomidou VN, Cantor FK, et al. Heterogeneity of Multiple Sclerosis White Matter Lesions Detected With T2\*-Weighted Imaging at 7.0 Tesla. *J Neuroimaging*. 2015 Sep-Oct;25(5):799-806. doi: 10.1111/jon.12193. Epub 2015 Feb 6.
41. Li X, Harrison DM, Liu H, et al. Magnetic susceptibility contrast variations in multiple sclerosis lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Feb;43(2):463-73. doi: 10.1002/jmri.24976. Epub 2015 Jun 14.
42. Oh J, Suthiphosuwana S, Sati P, et al. Cognitive impairment, the central vein sign, and paramagnetic rim lesions in RIS. *Mult Scler*. 2021 Dec;27(14):2199-208. doi: 10.1177/13524585211002097. Epub 2021 Mar 23.
43. Absinta M, Sati P, Gaitan MI, et al. Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: a new window into the inflammatory process. *Ann Neurol*. 2013 Nov;74(5):669-78. doi: 10.1002/ana.23959. Epub 2013 Sep 16.
44. Absinta M, Bhagavatheeshwaran G, Sati P. Longitudinal MRI history of lesion repair based on the presence or absence of a 7t paramagnetic RIM; Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Annual Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Forum, ACTRIMS 2018; SAGE Publications Ltd.; 1–3 February 2018. P. 62. doi: 10.1177/1352458517750967
45. Altokhis AI, Alotaibi AM, Felmban GA, et al. Iron Rims as an Imaging Biomarker in MS: A Systematic Mapping Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 18;10(11):968. doi: 10.3390/diagnostics10110968

46. Bian W, Harter K, Hammond-Rosenbluth KE, et al. A serial *in vivo* 7T magnetic resonance phase imaging study of white matter lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Jan;19(1):69-75. doi: 10.1177/1352458512447870. Epub 2012 May 28.
47. Chawla S, Kister I, Sinnecker T, et al. Longitudinal study of multiple sclerosis lesions using ultra-high field (7T) multiparametric MR imaging. *PLoS One*. 2018 Sep 13;13(9):e0202918. doi: 10.1371/journal.pone.0202918
48. Chen W, Gauthier SA, Gupta A, et al. Quantitative susceptibility mapping of multiple sclerosis lesions at various ages. *Radiology*. 2014 Apr;271(1):183-92. doi: 10.1148/radiol.13130353. Epub 2013 Nov 18.
49. Wiggermann V, Hernandez Torres E, Vavasour IM, et al. Magnetic resonance frequency shifts during acute MS lesion formation. *Neurology*. 2013 Jul 16;81(3):211-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829bfd63. Epub 2013 Jun 12.
50. Yablonskiy DA, Luo J, Sukstanskii AL, et al. Biophysical mechanisms of MRI signal frequency contrast in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 28;109(35):14212-7. doi: 10.1073/pnas.1206037109. Epub 2012 Aug 13.
51. Schwartz KM, Erickson BJ, Lucchinetti C. Pattern of T2 hypointensity associated with ring-enhancing brain lesions can help to differentiate pathology. *Neuroradiology*. 2006 Mar;48(3):143-9. doi: 10.1007/s00234-005-0024-5. Epub 2006 Jan 31.
52. Llufríu S, Pujol T, Blanco Y, et al. T2 hypointense rims and ring-enhancing lesions in MS. *Mult Scler*. 2010 Nov;16(11):1317-25. doi: 10.1177/1352458510377905. Epub 2010 Aug 4.
53. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):288-94. doi: 10.1002/ana.24564. Epub 2015 Dec 29.
54. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509
55. Kaisey M, Solomon AJ, Luu M, et al. Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:51-6. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.048. Epub 2019 Feb 2.
56. Chawla S, Kister I, Wuerfel J, et al. Iron and Non-Iron-Related Characteristics of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Lesions at 7T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jul;37(7):1223-30. doi: 10.3174/ajnr.A4729. Epub 2016 Mar 24.
57. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, et al. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1592-9. doi: 10.1177/1352458512441270. Epub 2012 Jun 18.
58. Hosseini Z, Matusinec J, Rudko DA, et al. Morphology-Specific Discrimination between MS White Matter Lesions and Benign White Matter Hyperintensities Using Ultra-High-Field MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Aug;39(8):1473-9. doi: 10.3174/ajnr.A5705. Epub 2018 Jun 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.04.2023/17.07.2023/19.07.2023

#### 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.

Капканец Д.В. <https://orcid.org/0009-0000-0266-0596>

Белов С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>

Долгушин М.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

# Роль триметиламин-N-оксида в развитии цереброваскулярных заболеваний (краткий обзор)

Кутлубаев М.А., Рахматуллин А.Р., Кутлубаева Р.Ф.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа  
Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

*Триметиламин-N-оксид (ТМО) является одним из наиболее изученных метаболитов кишечной микрофлоры. Он повышает риск развития инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии вне зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Механизмы негативного влияния ТМО на сердечно-сосудистую систему связаны с увеличением скорости прогрессирования атеросклероза, активацией тромбоцитов и развитием асептического воспаления. В настоящее время повышение уровня ТМО является показанием для соблюдения строгой диеты с ограничением продуктов, богатых предшественниками ТМО. Будущие исследования должны уточнить роль ТМО в развитии цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ). Необходимо продолжить изучение новых соединений для снижения уровня ТМО у пациентов с высоким риском развития ЦВЗ.*

**Ключевые слова:** триметиламин-N-оксид; инсульт; кишечная микробиота; метаболиты; атеросклероз.

**Контакты:** Мансур Амирович Кутлубаев; [mansur.kutlubaev@yahoo.com](mailto:mansur.kutlubaev@yahoo.com)

**Для ссылки:** Кутлубаев МА, Рахматуллин АР, Кутлубаева РФ. Роль триметиламин-N-оксида в развитии цереброваскулярных заболеваний (краткий обзор). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(4):100–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-100-104

## *The role of trimethylamine-N-oxide in the development of cerebrovascular disease (brief review)*

*Kutlubaev M.A., Rakhmatullin A.R., Kutlubaeva R.F.*

*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa  
3, Lenina St., Ufa 450008, Russia*

*Trimethylamine-N-oxide (TMO) is one of the best studied metabolites of the gut microbiota. It increases the risk of stroke and dyscirculatory encephalopathy, independent of traditional cardiovascular risk factors. The mechanisms of the negative effects of TMO on the cardiovascular system are related to the acceleration of atherosclerosis progression, platelet activation, and the development of aseptic inflammation. Currently, elevated TMO levels are an indication for a strict diet with restriction of foods rich in TMO precursors. Future research should clarify the role of TMO in the development of cerebrovascular disease (CVD). It is necessary to continue the investigation of new compounds that can reduce TMO levels in patients at high risk for developing CVD.*

**Keywords:** trimethylamine-N-oxide; stroke; gut microbiota; metabolites; atherosclerosis.

**Contacts:** Mansur Amirovich Kutlubaev; [mansur.kutlubaev@yahoo.com](mailto:mansur.kutlubaev@yahoo.com)

**For reference:** Kutlubaev MA, Rakhmatullin AR, Kutlubaeva RF. The role of trimethylamine-N-oxide in the development of cerebrovascular disease (brief review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):100–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-100-104

Кишечная микробиота представляет собой сообщество триллионов микроорганизмов, принадлежащих к более чем 1000 видов, населяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Они формируют особую экосистему, функционирование которой играет важную роль в поддержании здоровья человека. Состав микробиоты зависит от целого ряда внешних и внутренних факторов [1].

Долгое время считалось, что роль кишечной микробиоты в основном связана с процессами пищеварения, однако исследования последних десятилетий убедительно показали, что она оказывает существенное влияние и на другие органы и системы. В частности, двусторонняя связь между кишечной микробиотой и центральной нервной системой (ЦНС) обозначается как ось «мозг–кишечник» и реализуется за счет иммунных, метаболических, эндокринных

и невралных механизмов [2]. В частности, ЦНС осуществляет регуляцию деятельности кишечника и состава микробиоты посредством вегетативной и энтеральной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, а также иммунных механизмов. Влияние кишечной микробиоты на ЦНС происходит за счет невралных и неневралных механизмов. Первые включают в себя стимуляцию афферентных волокон блуждающего нерва метаболитами кишечной микробиоты и кишечными гормонами, продуцируемыми энтероэндокринными клетками. Вторые связаны с прямым и опосредованным (через механизмы нейровоспаления) влиянием кишечных метаболитов и компонентов бактериальной клетки (липополисахариды, коротко- и длинноцепочечные жирные кислоты, полисахарид А, триптофан и др.) на головной мозг [1, 2].

Кишечная микробиота и ее метаболиты играют существенную роль в развитии аутоиммунных, дегенеративных, сосудистых и других болезней головного мозга [3]. Из числа метаболитов кишечной микробиоты наиболее значимая роль в развитии сосудистой патологии принадлежит триметиламин-N-оксиду (ТМО) [4].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представлены острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения и являются одной из основных причин длительной инвалидизации и смертности в развитых странах мира. Современные подходы к профилактике ЦВЗ доказали свою эффективность, однако нередко даже оптимальная коррекция известных факторов сердечно-сосудистого риска не позволяет избежать развития инсульта или прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии. В связи с этим актуален поиск новых факторов риска, коррекция которых позволит повысить эффективность подходов к профилактике ЦВЗ.

Цель данного обзора — проанализировать данные литературы о роли ТМО в развитии различных форм ЦВЗ.

#### **Причины повышения уровня ТМО и его биологические эффекты**

ТМО является наиболее изученным и значимым биологически активным метаболитом кишечной микробиоты. Повышение концентрации ТМО повышает риск развития сердечно-сосудистых болезней. Микробиота кишечника расщепляет поступающие с пищей холин, карнитин и другие сходные соединения до триметиламина, который впоследствии под действием флавоноид-содержащей монооксигеназы-3 в печени окисляется до ТМО [5]. Физиологическая роль ТМО заключается в стабилизации белковых молекул и нуклеиновых кислот [6].

Уровень ТМО зависит от пола, возраста, особенностей питания, состава микробиоты, функции почек и активности печеночных ферментов. В настоящее время повышение содержания ТМО в крови связывают с особенностями питания: повышенным потреблением красного мяса, рыбы и молочных продуктов. Повышение уровня ТМО вследствие потребления красного мяса может быть связано с высоким содержанием в нем предшественника ТМО — триметиламина, L-карнитина, а также снижением выделения ТМО почками [7, 8].

Биологические эффекты ТМО зависят от его происхождения. Например, после употребления в пищу рыбы уровень ТМО выше, чем после употребления красного мяса. Однако именно потребление красного мяса оказывает негативный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы, в то время как потребление морской рыбы — напротив, кардиопротективный эффект. Вероятно, это связано с тем, что в красном мясе в основном содержится предшественники триметиламина, который синтезируется микрофлорой кишечника и затем окисляется до ТМО в печени, а в морской рыбе содержится сам ТМО, поэтому он лучше выводится с мочой [9].

В основе негативного влияния ТМО на сосудистую систему лежит ряд эффектов, в частности, он повышает активность тромбоцитов, усиливает окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию; он также снижает уровень оксида азота и нарушает синтез белков, обеспечивающих межклеточный контакт эндотелия, тем самым по-

вышая проницаемость гематоэнцефалического барьера [10–12]. ТМО также усиливает образование из макрофагов пенных клеток, приводит к нарушению регуляции метаболизма и транспорта холестерина [13]. ТМО может усиливать атерогенез за счет нарушения транспорта холестерина и снижения его выведения из организма [7]. Негативное влияние ТМО на сердечно-сосудистую систему обусловлено также усилением свободнорадикального окисления. В частности, было показано, что потребление красного мяса приводит, наряду с повышением уровня ТМО, к активации окислительного стресса, что подтверждается повышением в плазме уровня метилмалонового диальдегида и 4-гидрокси-ноненаля. ТМО также может оказывать провоспалительный эффект. Потребление красного мяса приводит к повышению уровня С-реактивного белка в плазме [8].

Роль ТМО в негативном влиянии кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему была убедительно продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. Трансплантация фекальной микробиоты от пациентов с высоким уровнем ТМО стерильным лабораторным животным приводила к развитию у последних активации тромбоцитов и повышенному тромбообразованию при повреждении артериальной стенки [14]. Трансплантация фекальной микробиоты от пациентов с высоким уровнем ТМО стерильным животным с экспериментальной моделью инсульта приводила к развитию более тяжелой неврологической симптоматики и формированию ишемии мозга большего объема по сравнению с группой животных, которым вводили фекальную микробиоту людей с низким уровнем ТМО [15].

В некоторых работах были высказаны суждения о положительном влиянии ТМО в отношении ЦВЗ. Такая двойственная природа этого соединения, вероятно, связана с тем, что в малых концентрациях он может оказывать протективный эффект на церебральное сосудистое русло, а в больших — однозначно негативный [16].

#### **Патологические эффекты ТМО на церебральное кровообращение**

По данным целого ряда работ, ТМО является одним из факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки за счет механизмов, связанных с повышением артериального давления, атеросклерозом, хронической сердечной недостаточностью и др. [3]. В частности, повышение уровня ТМО у пациентов с артериальной гипертензией связано с более высоким риском развития первого инсульта. Эта связь была еще более выраженной у пациентов с дефицитом фолиевой кислоты [17]. Риск повторного инсульта также связан с повышением уровня ТМО, вне зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Один из возможных механизмов такой взаимосвязи — провоспалительный эффект ТМО. Последний подтверждается корреляцией между концентрацией уровня ТМО и числом активированных моноцитов в периферической крови [13].

Уровень ТМО коррелирует с толщиной комплекса интима—медиа у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа вне зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Нормализация образа жизни приводила к значительному уменьшению толщины комплекса инти-

ма—медиа наряду со снижением уровня ТМО [18]. В связи с этим особенный интерес представляет исследование ТМО у пациентов с инсультом вследствие атеросклероза брахиоцефальных артерий. По данным D. Xu и соавт. [19], у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ отмечается повышение уровней ТМО и аполипопротеина В, а также снижение уровня аполипопротеина А1, его отношения к аполипопротеину В, а также холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с контрольной группой здоровых людей.

Метаанализ восьми исследований (n=6150) продемонстрировал прямую корреляционную связь между концентрацией ТМО и риском развития инсульта. У пациентов с высоким уровнем ТМО риск развития инсульта повышался на 68%. У пациентов с инсультом уровень ТМО был на 2,2 мкмоль/л выше, чем у пациентов из группы контроля [20].

Изучение концентрации ТМО у пациентов с острым ИИ и СД 2-го типа продемонстрировало, что концентрация данного метаболита коррелирует со степенью вариабельности гликемии [21]. В целом роль ТМО при СД 2-го типа неоднозначна. С одной стороны, повышение уровня ТМО может приводить к инсулинорезистентности за счет повышения активности флавоноид-содержащей монооксигеназы-3 и увеличения содержания нитрозосоединений в плазме. Однако экспериментальные работы показали, что ТМО может иметь и положительный эффект, нормализуя фолдинг белков и препятствуя стрессу эндоплазматического ретикула, который заключается в накоплении не сложенных и неправильно сложенных белков в клетке [22].

Роль ТМО в повышении риска развития инсульта может варьировать в зависимости от его патогенетического подтипа. Исследование 10 756 пациентов показало, что риск повторного ИИ был в наибольшей степени связан с повышенным уровнем ТМО у пациентов с лакунарными инсультами, в то время как при других подтипах такая связь отсутствовала [23]. В то же время Y. Chen и соавт. [24], изучая связь между МРТ-признаками хронической ишемии мозга у пациентов с инсультом и уровнем ТМО, не выявили связи между уровнем ТМО и числом очагов лакунарной ишемии, а также числом микрокровоизлияний. При этом уровень ТМО коррелировал с выраженностью гиперинтенсивных очагов в белом веществе, больше перивентрикулярных, чем глубоких [24]. Вероятно, это связано с гетерогенностью патогенетических механизмов развития различных проявлений хронической ишемии мозга.

Роль ТМО в развитии цереброваскулярной патологии отчасти может быть опосредована формированием хронической сердечной недостаточности. Результаты экспериментальных работ показали, что ТМО может вызывать ремоделирование миокарда и увеличивать размер кардиомиоцитов. Ряд крупных клинических работ подтвердили, что высокий уровень ТМО связан с повышением риска осложнений ишемической болезни сердца и более тяжелым течением хронической сердечной недостаточности. Систематический обзор и метаанализ данных от более чем 13 тыс. пациентов убедительно показал, что высокий уровень ТМО является независимым предиктором неблагоприятного исхода хронической сердечной недостаточности, и это лишь отчасти связано со снижением функции почек [25].

### ТМО как новая мишень для профилактики ЦВЗ

ТМО может рассматриваться как потенциальная мишень для профилактики инсульта [26]. В частности, воздействие на ферменты метаболизма холина, кодируемые генами *CutC/D*, которые выявляются у целого ряда микроорганизмов кишечной микробиоты, позволяет значительно снизить уровень ТМО. A.V. Roberts и соавт. [27] исследовали в эксперименте на крысах с генетической склонностью к атеросклерозу (генотип  $APOE^{-/-}$ ) соединения, снижающие концентрацию ТМО за счет ингибирования триметиламин-формальдегид лиазы, относящиеся к структурным аналогам холина: 3,3-диметил-1-бутанол, йодметилхолин и фторметилхолин. Они снижали концентрацию ТМО, а также реактивность тромбоцитов и их склонность к тромбообразованию. Ингибирование ферментов, участвующих в синтезе ТМО, — потенциально эффективный метод профилактики тромбообразования, не приводящий к повышению риска кровоточивости. Z. Wang и соавт. [28] продемонстрировали, что 3,3-диметил-1-бутанол также ингибирует процесс атерогенеза за счет угнетения образования пенистых клеток из макрофагов. Другой способ снижения уровня ТМО — ингибирование ферментов печени, участвующих в окислении триметиламина, в частности флавоноид-содержащей монооксигеназы-3. Однако эти соединения менее предпочтительны, так как они характеризуются гепатотоксичностью [29].

Некоторые препараты, используемые в настоящее время в клинической практике, могут снижать уровень ТМО. В эксперименте на мышах было показано, что введение эналаприла снижает уровень триметиламина и ТМО [30]. Клинические наблюдения продемонстрировали, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, которые широко применяются в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, могут снижать уровень ТМО, вероятно, за счет влияния на состав кишечной микробиоты. Имеются данные о наличии сходного эффекта у мелфодония, который конкурирует с L-карнитинем в микрофлоре кишечника, а также у антиоксиданта — ресвератрола [31, 32]. Данные по препарату метформин неоднозначны [33].

Предпринимались попытки использования мультиштаммового пробиотика для нормализации кишечной микрофлоры, уровня ТМО и холестерина обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца. Изолированное применение пробиотика не дало положительных результатов, в то время как использование пробиотика после курса применения полостного антибиотика рифаксимины улучшило показатели холестерина обмена, но не повлияло на другие изучаемые показатели [34].

В литературе имеются данные, что в снижении уровня ТМО могут быть эффективны немедикаментозные методы. Речь идет о физической активности и диете. Физическая активность снижала уровень ТМО у экспериментальных животных с моделью ожирения [35]. Средиземноморская и вегетарианская диета также могут дать положительный эффект в отношении концентрации ТМО в крови [28]. Эффективность всех упомянутых в данном обзоре методов снижения уровня ТМО требует подтверждения в крупных многоцентровых исследованиях с длительным наблюдением за пациентами.

Процесс образования ТМО в организме человека и его церебральные эффекты  
*Process of trimethylamine-N-oxide formation in the human body and its cerebral effects*

Показатель	Поступление в ЖКТ с пищей →	Толстый кишечник →	Печень →	Системный кровоток →	Головной мозг
Процесс образования ТМО и его биологические эффекты	Фосфатидилхолин, холин, L-карнитин и подобные соединения	Расщепление в кишечнике до триметиламина под действием микрофлоры	Окисление до ТМО под действием флавоноид-содержащей монооксигеназы-3	Эндотелиальная дисфункция, усиление атерогенеза, повышение содержания Ca <sup>2+</sup> в тромбоцитах; агрегация тромбоцитов – тромбоз	ИИ, хроническая ишемия мозга
Факторы, влияющие на уровень ТМО	<i>Повышают:</i> красное мясо, молочные продукты, яичный желток и др. <i>Снижают:</i> растительные продукты, содержащие неперевариваемый крахмал, пищевые волокна	<i>Повышают:</i> <i>Escherihia/Shigella, Streptococcus</i> , микроорганизмы с генами <i>CutC/D, YeaW/X, Cnt A/B</i>	<i>Повышает:</i> высокая вариабельность гликемии при СД	<i>Возможно снижают:</i> вегетарианская и средиземноморская диета, физическая активность, прием эналаприла, ацетилсалициловой кислоты в малых дозах*	

*Примечание.* \* – по данным экспериментальных исследований на животных или клинических наблюдений.

**Заключение**

ТМО может рассматриваться как новый маркер повышенного риска развития ЦВЗ (см. таблицу). Он способствует прогрессированию атеросклероза, активации тромбоцитов и развитию асептического воспаления. В настоящее время повышение уровня ТМО является показанием для

соблюдения строгой диеты с ограничением продуктов, богатых фосфатидилхолином и подобными соединениями. Будущие исследования должны уточнить роль ТМО в развитии ЦВЗ, а также продолжить изучение различных методов снижения его концентрации в крови в рамках сосудистой профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mitrea L, Nemes SA, Szabo K, et al. Gut Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 31;9:813204. doi: 10.3389/fmed.2022.813204
- Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179
- Peh A, O'Donnell JA, Broughton BRS, Marques FZ. Gut Microbiota and Their Metabolites in Stroke: A Double-Edged Sword. *Stroke*. 2022 May;53(5):1788-801. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036800. Epub 2022 Feb 9.
- Konieczny RA, Kuliczowski W. Trimethylamine N-oxide in cardiovascular disease. *Adv Clin Exp Med*. 2022 Aug;31(8):913-25. doi: 10.17219/acem/147666
- Obeid R, Awwad HM, Rabagny Y, et al. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2016 Mar;103(3):703-11. doi: 10.3945/ajcn.115.121269. Epub 2016 Feb 10.
- Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021 Feb 11;20:301-19. doi: 10.17179/excli2020-3239
- Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013 Jan 8;17(1):49-60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.011
- Mendelsohn AR, Larrick JW. Dietary modification of the microbiome affects risk for cardiovascular disease. *Rejuvenation Res*. 2013 Jun;16(3):241-4. doi: 10.1089/rej.2013.1447
- Canyelles M, Tondo M, Cedo L, et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 19;19(10):3228. doi: 10.3390/ijms19103228
- Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016 Mar 24;165(1):111-24. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011. Epub 2016 Mar 10.
- Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Dec 2;481(1-2):63-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.017. Epub 2016 Nov 8.
- Singh GB, Zhang Y, Boini KM, Koka S. High Mobility Group Box 1 Mediates TMAO-Induced Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 22;20(14):3570. doi: 10.3390/ijms20143570
- Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis. *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2381-2. doi: 10.1001/jama.2018.5240
- Skye SM, Zhu W, Romano KA, et al. Microbial Transplantation With Human Gut Commensals Containing CutC Is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential. *Circ Res*. 2018 Oct 26;123(10):1164-76. doi: 10.1161/CIRCRESA-NA.118.313142
- Zhu W, Romano KA, Li L, et al. Gut microbes impact stroke severity via the trimethylamine N-oxide pathway. *Cell Host Microbe*. 2021 Jul 14;29(7):1199-208.e5. doi: 10.1016/j.chom.2021.05.002. Epub 2021 Jun 16.
- Swanepoel I, Roberts A, Brauns C, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO): a new attractive target to decrease cardiovascular risk. *Postgrad Med J*. 2022 Sep;98(1163):723-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139839. Epub 2021 Mar 31.
- Nie J, Xie L, Zhao BX, et al. Serum Trimethylamine N-Oxide Concentration Is Positively Associated With First Stroke in Hypertensive Patients. *Stroke*. 2018 Sep;49(9):2021-8. doi: 10.1161/STROKEA-NA.118.021997. Erratum in: *Stroke*. 2019 Jun;50(6):e175.
- Tang WH, Wang Z, Li XS, et al. Increased Trimethylamine N-Oxide Portends High Mortality Risk Independent of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):297-306. doi: 10.1373/clinchem.2016.263640. Epub 2016 Nov 18.

19. Xu D, Zhao W, Song J, et al. The Relationship of Large-Artery Atherothrombotic Stroke with Plasma Trimethylamine N-Oxide Level and Blood Lipid-Related Indices: A Cross-Sectional Comparative Study. *Biomed Res Int*. 2021 Apr 22;2021:5549796. doi: 10.1155/2021/5549796
20. Farhangi MA, Vajdi M, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-associated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr J*. 2020 Jul 30;19(1):76. doi: 10.1186/s12937-020-00592-2
21. Li Z, Hui J, Li S, et al. Trimethylamine N-oxide predicts stroke severity in diabetic patients with acute ischaemic stroke and is related to glycemic variability. *Eur J Neurol*. 2022 Jan 12. doi: 10.1111/ene.15249. Epub ahead of print.
22. Xia F, Wen LP, Ge BC, et al. Gut microbiota as a target for prevention and treatment of type 2 diabetes: Mechanisms and dietary natural products. *World J Diabetes*. 2021 Aug 15;12(8):1146-63. doi: 10.4239/wjd.v12.i8.1146
23. Xu J, Cheng A, Song B, et al. Trimethylamine N-Oxide and Stroke Recurrence Depends on Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1207-15. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031443. Epub 2021 Nov 19.
24. Chen Y, Xu J, Pan Y, et al. Association of Trimethylamine N-Oxide and Its Precursor With Cerebral Small Vessel Imaging Markers. *Front Neurol*. 2021 Apr 1;12:648702. doi: 10.3389/fneur.2021.648702
25. Li X, Fan Z, Cui J, et al. Trimethylamine N-Oxide in Heart Failure: A Meta-Analysis of Prognostic Value. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Feb 16;9:817396. doi: 10.3389/fcvm.2022.817396
26. Koszewicz M, Jaroch J, Brzecka A, et al. Dysbiosis is one of the risk factor for stroke and cognitive impairment and potential target for treatment. *Pharmacol Res*. 2021 Feb;164:105277. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105277. Epub 2020 Nov 7.
27. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med*. 2018 Sep;24(9):1407-17. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1. Epub 2018 Aug 6.
28. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015 Dec 17;163(7):1585-95. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.055
29. Nam HS. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide. *J Stroke*. 2019 May;21(2):151-9. doi: 10.5853/jos.2019.00472. Epub 2019 May 31.
30. Konop M, Radkowski M, Grochowska M, et al. Enalapril decreases rat plasma concentration of TMAO, a gut bacteria-derived cardiovascular marker. *Biomarkers*. 2018 May-Jun;23(4):380-5. doi: 10.1080/1354750X.2018.1432689. Epub 2018 Feb 7.
31. Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*. 2016 Apr 5;7(2):e02210-15. doi: 10.1128/mBio.02210-15
32. Dambrova M, Skapare-Makarova E, Konrade I, et al. Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis. *J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;53(10):1095-8. doi: 10.1002/jcph.135. Epub 2013 Jul 25.
33. McEntyre CJ, Lever M, Chambers ST, et al. Variation of betaine, N,N-dimethylglycine, choline, glycerophosphorylcholine, taurine and trimethylamine-N-oxide in the plasma and urine of overweight people with type 2 diabetes over a two-year period. *Ann Clin Biochem*. 2015 May;52(Pt 3):352-60. doi: 10.1177/0004563214545346. Epub 2014 Jul 10.
34. Кашух ЕА, Полуэктова ЕА, Кудрявцева АВ и др. Влияние рифаксимины и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):38-49. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49 [Kashukh EA, Poluektova EA, Kudryavtseva AV, et al. Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(4):38-49. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49 (In Russ.)].
35. Zhang H, Meng J, Yu H. Trimethylamine N-oxide Supplementation Abolishes the Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in Mice Fed a Western Diet. *Front Physiol*. 2017 Nov 23;8:944. doi: 10.3389/fphys.2017.00944

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.12.2023/12.04.2023/13.04.2023

#### 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.

Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Рахматуллин А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8342-3943>

Кутлубаева Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4671-9040>

# Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО – хондропротектор, обладающий иммуномодулирующим действием

Шавловская О.А.<sup>1</sup>, Юхновская Ю.Д.<sup>2</sup>, Романов И.Д.<sup>3</sup>, Бокова И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>3</sup>Сеть медицинских центров «МД-Клиник», Москва

<sup>1</sup>Россия, 105062, Москва, Фурманский пер., 8, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 119991,

Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>3</sup>Россия, 111675, Москва, ул. Дмитриевского, 11

Понимание основных патологических сигнальных путей и знание ключевых молекул, участвующих в патогенезе воспалительных процессов в суставах, в частности при остеоартрите (ОА), имеют решающее значение для разработки лекарственных средств и фармаконутрицевтиков. ОА представляет собой дегенеративное заболевание суставов, которое преимущественно поражает суставной хрящ. Деструкция гиалинового хряща и перестройка в субхондральной кости сопровождаются синовиальным воспалением в суставе, в том числе в фасеточном суставе позвоночника, что проявляется болевым синдромом в суставе, болью в нижней части спины (БНЧС), ограничением функциональной активности. В статье рассматриваются взаимоотношения иммунных и воспалительных механизмов формирования ОА любой локализации, включая суставы позвоночника. Обсуждается один из механизмов формирования «порочного круга воспаления» при активации дискоидиновых рецепторов эндогенным коллагеном II типа, ведущий к индукции синтеза провоспалительных медиаторов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), металлопротеиназ (ММП) 1 и 13, интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6. В свою очередь, воспаление ведет к снижению синтеза и разрушению эндогенного коллагена II типа и впоследствии – к разрушению хряща. Фрагменты хряща, попадая в суставное пространство межклеточного матрикса, усиливают синтез ФНО $\alpha$ , ИЛ, ММП, усугубляя воспалительный процесс. Пероральное применение экзогенного неденатурированного коллагена II типа (НК-II), во-первых, способствует инактивации связывания фрагментов разрушенного эндогенного коллагена II типа с дискоидиновыми рецепторами и разрыву «порочного круга воспаления»; во-вторых, посредством механизма оральной/кишечной толерантности через лимфоидную систему в пейеровых бляшках тонкого кишечника ведет к активации иммунных клеток (Т-лимфоцитов) и запуску иммунного ответа – синтезу противовоспалительных медиаторов (трансформирующий фактор роста  $\beta$ , ИЛ4 и ИЛ10). Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО, в состав которого, помимо хондропротекторов (хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат), входит НК-II, позволит воздействовать на ключевые звенья патологического процесса при ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит; боль в нижней части спины; фармаконутрицевтик; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа; Хондрогард®ТРИО.

**Контакты:** Ольга Александровна Шавловская; [shavlovskaya@imsmu.ru](mailto:shavlovskaya@imsmu.ru)

**Для ссылки:** Шавловская ОА, Юхновская ЮД, Романов ИД, Бокова ИА. Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО – хондропротектор, обладающий иммуномодулирующим действием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(4):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-105-111

**Pharmacnutraceutical Chondroguard®TRIO – chondroprotector with immunomodulatory activity**

**Shavlovskaya O.A.<sup>1</sup>, Yukhnovskaya Yu.D.<sup>2</sup>, Romanov I.D.<sup>3</sup>, Bokova I.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>International University of Restorative Medicine, Moscow; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>“MD-Clinic” medical centers, Moscow

<sup>1</sup>8, Furmannyy lane, Build. 2, Moscow 105062, Russia; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>3</sup>11, Dmitrievskogo St., Moscow 111675, Russia

Understanding the major pathological pathways and the key molecules involved in the pathogenesis of inflammatory processes in joints, particularly in osteoarthritis (OA), is crucial for drug and pharmacnutraceuticals development. OA is a degenerative joint disease that predominantly affects articular cartilage. Destruction of hyaline cartilage and restructuring of subchondral bone are accompanied by synovial inflammation in the joint, including the facet joint of the spine, manifested by pain in the joint, low back pain (LBP), and limitation of functional activity. The article discusses the relationship between immune and inflammatory mechanisms in OA of any location, including the joints of the spine. One of the mechanisms for the formation of a “vicious circle of inflammation” during the activation of discoidin receptors by endogenous type II collagen is discussed, leading to the induction of the synthesis of pro-inflammatory mediators: tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), metalloproteinases (MMPs) 1 and 13, interleukins (IL) 1 and 6. Inflammation, in turn, leads to a decrease in the synthesis and destruction of endogenous type II collagen and, subsequently, to cartilage destruction. Cartilage fragments entering the joint space of the intercellular matrix enhance the synthesis of TNF $\alpha$ , IL, and MMP and exacerbate the inflammatory process. Oral ingestion of exogenous undenatured type II collagen (NK-II) helps, first, to inactivate the binding of fragments of destroyed endogenous type II collagen to discoidin receptors and to break the “vicious circle of inflammation”; secondly, through the mechanism of oral/intestinal tolerance via the lymphoid

system in Peyer's patches of the small intestine, leads to the activation of immune cells (T-lymphocytes) and initiation of the immune response – the synthesis of anti-inflammatory mediators (transforming growth factor  $\beta$ , IL4 and IL10). The new pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO, which contains chondroprotectors (chondroitin sulfate and glucosamine sulfate) as well as NK-II, will make it possible to influence the key sites of the pathological process in OA.

**Keywords:** osteoarthritis; low back pain; pharmaconutraceutical; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen; Chondroguard®TRIO.

**Contact:** Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

**For reference:** Shavlovskaya OA, Yukhnovskaya YuD, Romanov ID, Bokova IA. Pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO – chondroprotector with immunomodulatory activity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-105-111

Проведенный в 2019 г. анализ Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) показал, что около 1,71 млрд человек в мире страдают от заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) [1]. Остеoarthritis (ОА) является наиболее распространенным заболеванием ОДА, характеризующимся болью в суставах, скованностью и нарушением функционального состояния, что существенно ограничивает повседневную двигательную активность пациента и ведет к снижению качества жизни [2]. Анализ данных на 2021 г. показал, что более 22% лиц старше 40 лет страдают ОА коленного сустава и в настоящее время более 500 млн человек в мире наблюдаются с диагнозом ОА [3]. ОА – хроническое дегенеративное заболевание суставов, которое начинается с биохимических и клеточных изменений в синовиальных тканях сустава, что в итоге приводит к гистологическим и структурным изменениям в суставе, нарушению функций (ходьба, бег) [4]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ОА представляет собой дегенеративное заболевание суставов, поражающее в основном суставной хрящ [5], с аномальным ремоделированием кости, связанным с нарушением регуляции остеобластов и остеокластов, что и играет ключевую роль в инициации и развитии ОА [4].

К основным факторам риска развития ОА относятся неправильный образ жизни (гиподинамия, продолжительные статические нагрузки), снижение минеральной плотности кости, избыточная масса тела, метаболические нарушения (сахарный диабет 2-го типа при наличии высокого уровня гликированного гемоглобина), генетическая предрасположенность (семейный анамнез), травмы [6]. У пожилых лиц дегенеративно-дистрофический процесс в суставе идет быстрее, чем у лиц молодого возраста, что характеризуется резким снижением количества хондроитина сульфата (ХС) в суставном хряще. Деструкция гиалинового хряща и перестройка в субхондральной кости сопровождаются синовиальным воспалением в суставе, что проявляется болевым синдромом [7]. Для оценки масштаба распространенности заболевания используют показатель «годы жизни с инвалидностью» (Years Lived with Disability, YLD), который для ОДА составляет 17% от всех YLD в мире; боль в нижней части спины (БНЧС) является основной причиной GBD от общего бремени всех заболеваний ОДА и составляет 7,4% глобальных YLD [1].

Понимание основных патологических сигнальных путей и ключевых молекул, участвующих в патогенезе ОА, имеет решающее значение для разработки лекарственных средств и фармаконутрицевтиков.

#### Участие иммунной системы в ответной реакции на воспаление при ОА

Воспаление – универсальный ответ организма практически на любой триггер (механическое повреждение, генные мутации, ошибки митоза, инфекции, аутоагрессия и др.). При ОА универсальная роль принадлежит воспалительной инфильтрации синовиальных оболочек макрофагами, Т-клетками, тучными клетками, В-клетками, плазматическими клетками, естественными клетками-киллерами, дендритными клетками, гранулоцитами и т. д. В ответ на воспаление при ОА задействуются врожденный и адаптивный иммунитет. Повышенный уровень системных и местных воспалительных цитокинов способствует деградации хряща, а антигены, полученные от поврежденных суставов, дополнительно запускают воспаление посредством активации воспалительных клеток – инфламасом (inflammasome). При ОА изменяются популяции В- и Т-лимфоцитов со сниженной регуляторной функцией, что приводит к «аутоагрессии» как дополнительному механизму повреждения суставов [8].

Результаты иммуноферментного анализа ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) [9] показали, что у пациентов с ОА, в отличие от здоровых лиц того же возраста, наблюдаются более высокие уровни клеток CD4<sup>+</sup> (син.: Т-хелперы, CD4-положительные лимфоциты, Th-клетки) в сыворотке крови и синовиальной жидкости. В то же время в периферической крови и синовиальной жидкости выявлен высокий уровень интерлейкина 9 (ИЛ9), синтезируемого CD4<sup>+</sup>Т-клетками. Соотношение клеток CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (CD8, син.: Т-киллеры, CD8<sup>+</sup>Т-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты) в крови пациентов с ОА выше, чем в крови здоровых людей. Однако общее количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток в крови пациентов с ОА и у здоровых лиц примерно одинаковое. У пациентов с ОА активированные Т-клетки «приклеиваются» на синовиальные мембраны сустава, стимулируя активацию экспресс-маркеров (лимфоцитов CD69, HLA-DR). Т-клетки являются основными составляющими синовиальных инфильтратов в мембранах пациентов с ОА; как CD4<sup>+</sup>Т-клетки, так и CD8<sup>+</sup>Т-клетки были обнаружены в синовиальных агрегатах. Полученные данные позволяют предположить, что CD4<sup>+</sup>Т-клетки в синовиальной жидкости могут быть вовлечены в патогенез ОА. Также на участие Т-клеток в патогенезе ОА указывает существование в синовиальной жидкости хемокинов (мощного хемоаттрактанта для лейкоцитов типа CD45RO<sup>+</sup>Т-клеток памяти) и CD29 (интегрин  $\alpha_1$ , экспрессируемый Тm-клетками), как экспрессируемого,

так и секретируемого нормальными активированными Т-клетками [9].

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), которые локализованы на клеточной мембране, способны распознавать бактериальные липополисахариды, а также активировать врожденный клеточный иммунитет [10]. Механизмы действия TLR, связанные с провоспалительными цитокинами и лимфоцитами, включают усиление синтеза/секреции NF-κB-зависимых цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ1, ИЛ6, интерферона α (ИФНα) и ИФНγ, изменение активности хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2 и др.), повышение синтеза провоспалительных простагландинов, усиление дегрануляции эозинофилов и регуляцию дифференцировки лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, участвующих в механизмах осуществления приобретенного иммунитета. Избыточная активность TLR приводит к хронизации воспаления и развитию ряда патологий, включая ОА.

Повреждение суставов может быть связано и с аутоиммунным компонентом, в результате которого формируются иммунные реакции на фрагменты распадающегося неденатурированного коллагена II типа (НК-II) на поверхности суставного хряща при ОА. В ответ на фрагменты коллагена активируется система воспалительных Т-лимфоцитов, направленная на их инактивацию. На поверхности хряща развивается воспалительная реакция с участием провоспалительных антител к НК-II [11].

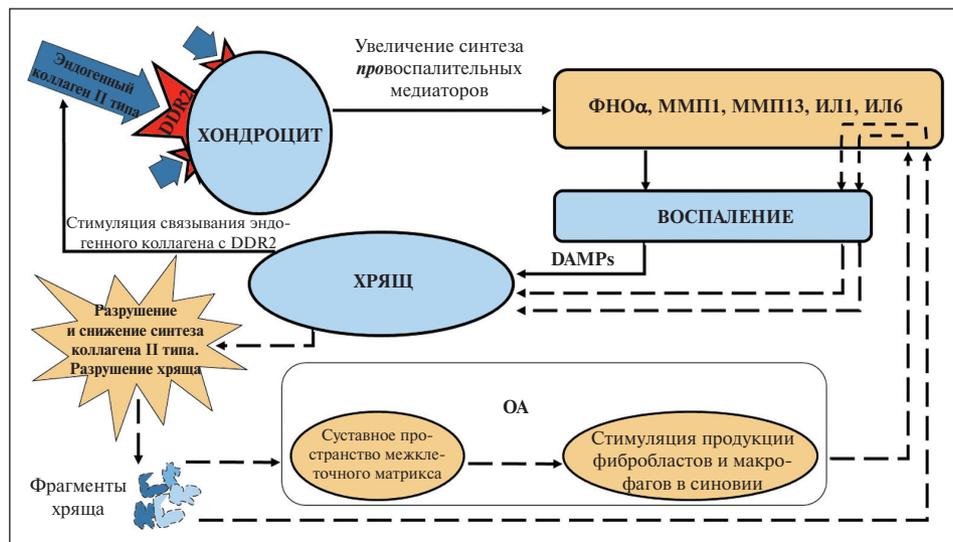
**Роль макрофагов в формировании иммунного и воспалительного ответа при ОА**

Макрофаги являются наиболее широко распространенными типами клеток в синовиальной оболочке и располагаются преимущественно в выстилающем слое. Макрофаги в основном ассоциированы с воспалительным арт-

ритом и тесно связаны с циклом клеточных процессов. У пациентов с ОА коленного сустава присутствуют исключительно активированные, а не стабильные формы макрофагов [12]. При ОА макрофаги не в состоянии поддерживать свою стабильность и активируются различными путями. Как правило, они стимулируются молекулярными паттернами, связанными с повреждением (Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs; рис. 1) или с патогеном (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs), благодаря рецепторам распознавания «образа» патогена [13]. Таким образом, основной сигнальный путь активации макрофагов – взаимодействие молекулярных паттернов DAMPs и PAMPs. В результате активируется ядерный фактор каппа-В (NF-κB), приводя к выделению повышенного количества медиаторов воспаления. Другой ключевой сигнальный путь активации макрофагов – через нуклеотидсвязывающие доменоподобные рецепторы олигомеризации или NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), содержащие пириновый домен 3 (NLRP3). Оба этих пути могут активировать макрофаги при ОА и запускать выработку двух провоспалительных цитокинов: ИЛ1β и ФНОα [14]. В свою очередь, ИЛ1β стимулирует хондроциты к синтезу матриксных металлопротеиназ (ММП), в особенности ММП1 (коллагеназы 1), ММП13 (коллагеназы 3) и металлопротеиназ с мотивами тромбоспондина ADAMTS-4 и -5 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs), которые вызывают деградацию хряща и повреждение синовиальной оболочки [15].

Имеются данные о том, что субхондральный склероз может усиливаться активированными макрофагами, которых очень много в подкожной жировой клетчатке (ПЖК). Высказываются мнения, что макрофаги, ассоциированные с ПЖК, вместе с макрофагами синовиальной

оболочки способны стимулировать развитие субхондрального склероза [16]. Такие клеточные взаимодействия приводят к характерным изменениям секреторных свойств ПЖК в сторону провоспалительного профиля, включая повышенные уровни ФНОα, ИЛ1β, ИФНγ и адипокинов, которые способны инициировать и ускорять разрушительные сигнальные каскады в хряще. В ответ на триггеры со стороны ПЖК хондроциты способны увеличить выработку провоспалительных (например, ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8) и катаболических цитокинов (ММП, дезинтегрин, ADAMTS), простагландина E2 (ПГЕ2), а также оксида азота, которые способствуют дальнейшему повреждению хряща и индуцируют экспрессию дополнительных провоспалительных медиаторов (ИЛ6, ИЛ8) [16].



**Рис. 1.** Сокращенная схема механизма действия паттерна DAMPs в формировании «порочного круга воспаления» в суставе. DDR2 (Discoidin Domain-containing Receptor) – дискоидиновые рецепторы тирозинкиназы на поверхности хондроцитов для связывания эндогенного коллагена II типа

**Fig. 1.** A shortened scheme of the mechanism of action of the DAMPs pattern in the formation of a “vicious circle of inflammation” in the joint

### Медиаторы воспаления, запускающие дегенерацию хрящевой ткани

ММП13 способствует деградации хрящевой ткани и играет определенную роль во время воспаления при ОА [17]. ММП ADAMTS представляют собой секреторную цинковую эндопептидазу, которая участвует в развитии ряда заболеваний (дисгенезии, ОА, сердечно-сосудистые заболевания, рак) [18]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что протеазы ADAMTS могут играть основную роль в морфогенезе тканей, патофизиологической перестройке и воспалении при ОА. Изменения в передаче сигналов между субхондральными остеобластами и хондроцитами суставного хряща приводят к аномальным уровням ММП ADAMTS, которые могут вызывать ОА. ADAMTS-1 может способствовать пролиферации остеобластов, индуцируя деградацию коллагена I типа, и играть роль в инициации реконструкции кости, в то время как ADAMTS-4 и ADAMTS-5 могут способствовать дифференцировке остеобластов, тем самым влияя на развитие ОА [18]. Полиморфизм гена *ADAMTS-5* связан с предрасположенностью к ОА. В экспериментальной модели эксплантов хряща при ОА было обнаружено, что матричная РНК (мРНК) может ингибировать ADAMTS-5, тем самым замедляя дегенерацию хряща. В других экспериментальных моделях индуцированного ОА была отмечена значительно повышенная экспрессия мРНК ADAMTS-4 [18].

Медиаторы воспаления (адипокины, ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ6), продуцируемые макрофагами, активируют хондроциты и усиливают регуляцию ММП ADAMTS, таким образом, способствуя дегенерации хрящевого матрикса и резорбции кости. ИЛ1 $\beta$  индуцирует высвобождение других провоспалительных цитокинов, тем самым стимулируя кatabолический ответ, разрушая структуру хондроцитов в суставном хряще [17]. При нарушении гомеостаза хряща продукты распада выделяются в синовиальную жидкость, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов и некоторых протеаз, которые еще больше усугубляют повреждение. Таким образом, повреждение хряща и воспаление синовиальной оболочки образуют «порочный круг воспаления» при ОА.

В синовиальной жидкости пациентов с ОА наблюдаются высокие концентрации ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , в то время как у здоровых людей эти маркеры находятся на нижнем пределе [9]. ФНО $\alpha$  активирует сигнальный путь NF- $\kappa$ B, который, в свою очередь, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, формируя «порочный круг воспаления» при ОА и усугубляя дегенерацию суставного хряща. ФНО $\alpha$  также усиливает экспрессию ADAMTS на генном и транскрипционном уровнях, а ADAMTS, в свою очередь, ускоряет синтез ФНО $\alpha$ , что также участвует в поддержании «порочного круга воспаления», ведущего к прогрессированию ОА [18].

### Фармакологические эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата

Основным механизмом антиартритического действия ХС и глюкозамина сульфата (ГС) является ингибирование эффектов NF- $\kappa$ B посредством связывания с центральным таргетным белком – рецептором CD44. Взаимодействуя с белком CD44, ХС/ГС активируют внутриклеточные сигнальные процессы и влияют на синтез белков, участвующих в регенерации хряща.

Фармакологические эффекты ХС напрямую связаны с олигосахаридами в составе ХС: 1) являются основой соединительной ткани хряща; 2) активируют рецепторы CD44 и ингибируют NF- $\kappa$ B; 3) ингибируют ММП; 4) взаимодействуют с рецептором CD97, препятствуя избыточной активации лейкоцитов в хряще, мышцах и синовиальной жидкости; 5) ингибируют TLR, препятствуя хронизации воспаления [19].

Фармакологические эффекты ГС проявляются в подавлении активности маркеров воспаления: 1) снижении уровня биомаркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6 и С-реактивного белка – СРБ); 2) подавлении биосинтеза ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и ПГЕ2 в макрофагах; 3) ингибировании активности фактора NF- $\kappa$ B; 4) подавлении экспрессии генов, индуцированных ИЛ1 $\beta$  (в частности, за счет ингибирования NF- $\kappa$ B); 5) способствует дифференциации остеобластов и может увеличивать активность щелочной фосфатазы, синтез коллагена, секрецию остеокальцина и минерализацию, что снижает резорбцию кости [19].

### Роль НК-II в иммунореактивном ответе в ткани сустава

Экспериментальные и клинические исследования показали, что стандартизированный НК-II способствует увеличению доли регуляторных CD4 $^{+}$ T-клеток, снижению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ , СРБ), провоспалительных простагландинов в крови, ММП3 и NF- $\kappa$ B в хрящевой ткани. С молекулярной точки зрения НК-II участвует в регуловке врожденного и адаптивного иммунитета (уменьшение аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща) и в снижении хронического воспаления (модуляция уровней цитокинов и ПГ) [20]. Систематический компьютерный анализ показал, что НК-II участвует в регуляции активности провоспалительных цитокинов, регулируя связывание хемокинов CCL2, CCL7, взаимодействии с хемокиновым рецептором CCR, снижении выработки цитокинов типа ФНО $\alpha$ . Кроме того, НК-II оказывает влияние на клеточные механизмы иммунитета, регулируя дифференцировку цитотоксических CD8 $^{+}$ T-клеток, тучных клеток, дегрануляцию эозинофилов и адгезию лейкоцитов [19].

Одним из основных механизмов действия НК-II является механизм пероральной/кишечной толерантности [21, 22], благодаря которому включаются противовоспалительные цитокины, предотвращающие повреждение иммунной системой собственного суставного хряща. Пероральная толерантность – это иммунный процесс, который организм использует для того, чтобы отличать безвредные вещества в кишечнике, такие как пищевые белки и комменсальные организмы, составляющие микробиом, от потенциально вредных чужеродных агентов. Это распознавание осуществляется лимфоидной тканью, прилегающей к кишечнику, – GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue), которая состоит из мезентериальных лимфатических узлов и участков лимфоидной ткани, окружающей тонкую кишку (пейеровыми бляшками), которые в просвете кишечника поглощают НК-II и активируют T-клетки, что может приводить к активации или деактивации иммунного ответа организма [20]. Было показано, что низкие дозы НК-II, вводимые *per os*, транспортируются через эпителиальные клетки кишечника к нижележащим иммунным клеткам в пейеровых бляшках,

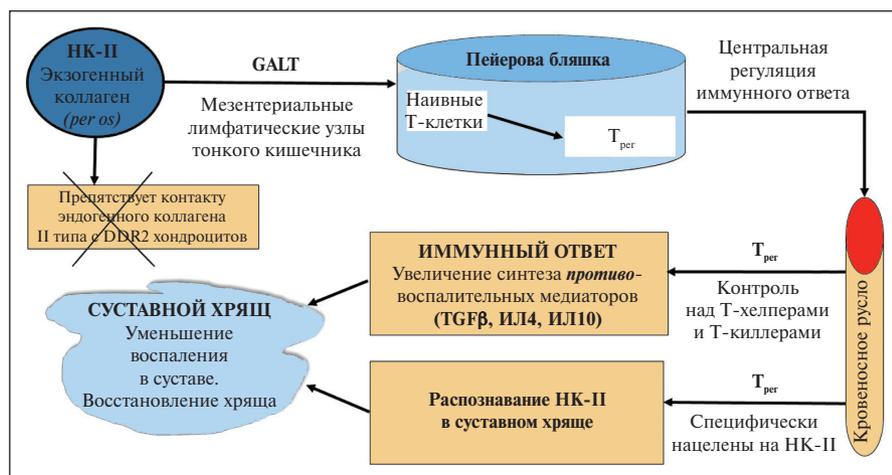


Рис. 2. Схема механизма действия оральной/кишечной толерантности НК-II  
 Fig. 2. Scheme of the mechanism of action of oral/intestinal tolerance of NK-II

где происходит трансформация наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки ( $T_{reg}$ ), которые специфически активируются коллагеном II типа [21]. Активированные  $T_{reg}$  мигрируют из GALT через лимфатическую систему в кровоток. Распознав свою мишень (НК-II) в суставном хряще,  $T_{reg}$  секретируют противовоспалительные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), ИЛ4 и ИЛ10. Это действие подавляет активность клеток, участвующих в нормальном расщеплении коллагена и других белков внеклеточного матрикса, что приводит к уменьшению воспаления суставов и связанного с ним дискомфорта [21]. Воздействие неденатурированного коллагена на иммунную систему кишечника – это способ подавления иммунного ответа на разрушенный эндогенный коллаген суставов [23]. НК-II вступает во взаимодействие с пейеровыми бляшками кишечника посредством своих активных центров (эпитопов), которые присущи только НК-II, скрученному в тройную спираль. В отличие от НК-II, гидролизаты коллагена (короткие фрагменты коллагена, разрушенные гидролизом) не имеют эпитопов и, соответственно, не оказывают иммуноопосредованного действия при ОА. Таким образом, экзогенный НК-II при приеме внутрь, действуя через пейеровы бляшки, приводит к уменьшению выраженности аутоиммунных реакций, лежащих в основе разрушения хрящевой ткани (рис. 2).

Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами (discoidin domain-containing receptor, DDR1 и DDR2) тирозинкиназы [24, 25], экзогенный НК-II ускоряет восстановление соединительной ткани хряща и тормозит провоспалительные механизмы, запускаемые эндогенным НК-II. Таким образом, пероральный прием НК-II приводит к следующим эффектам [26, 27]: 1) *подавление гиперпродукции провоспалительных цитокинов* (при поступлении трехмерных эпитопов полипептидов НК-II *per os* через воздействие на Т- и В-лимфоциты в пейеровых бляшках тонкого кишечника; как следствие происходит выработка антител, образующих защитный слой вокруг волокон коллагена разрушающегося хряща, что препятствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, еще не сенсibilizированными НК-II); 2) *замедление деградации хряща* (полипептидные фрагменты экзогенного НК-II способны блоки-

ровать аутоантитела, ускоряющие гибель хондроцитов и усиливающие деградацию хрящевой ткани); 3) *ускорение регенерации хряща* (частичный гидролиз небольшого количества экзогенного НК-II под действием ферментов желудочно-кишечного тракта ведет к образованию полипептидных фрагментов НК-II, которые при взаимодействии с DDR на поверхности хондроцитов способствуют ускоренной регенерации хрящевой ткани) [28].

Фармацевтическая субстанция экзогенного НК-II имеет животное происхождение и представляет собой активную форму коллагена, которая может быть использована для выработки специфических защитных аутоантител. НК-II, действуя через эпитопы, опосредованно угнетает провоспалительный иммунный ответ организма на разрушенные волокна эндогенного коллагена, образующиеся в результате деградации хряща при ОА. Прием экзогенных НК-II *per os* способствует формированию (при участии механизмов адаптивного иммунитета, осуществляемого при участии В- и Т-лимфоцитов) системной оральной/кишечной толерантности к пептидам эндогенного коллагена и тем самым приводит к подавлению асептического воспаления в ответ на собственный деградированный коллаген [20].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании в параллельных группах (Япония) дана оценка эффективности и безопасности 12-недельного курса приема НК-II при болевом синдроме ( $\leq 50$  мм по визуальной аналоговой шкале) у пациентов с ОА коленных суставов и БНЧС [29]. На фоне терапии НК-II наблюдались статистически значимое улучшение функции, уменьшение дискомфорта и выраженности болевого синдрома, а также не отмечено изменений биохимических показателей крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, показатели свертываемости крови, рН, глюкоза, билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, холестерин, СРБ и др.) и мочи (рН, глюкоза, уробилиноген, кетоновые тела и др.). Нежелательных явлений не выявлено. Авторы заключили [29], что НК-II безопасен и эффективен при БНЧС и боли в коленных суставах, его применение способствует увеличению подвижности суставов.

**Преимущества фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО с иммуномодулирующим действием у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника**

В последние годы широко используются двухкомпонентные комбинированные препараты с хондропротективным действием на основе хондроитина и глюкозамина. Их применение длительное – от полугода до нескольких лет, эффект носит накопительный характер. Добавление к хорошо изученной комбинации (ХС+ГС) третьего компонента в виде НК-II может открыть новые возможности для хонд-

ропротективной поддержки пациентов с ОА. На российском рынке появился новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО [30] [свидетельство о государственной регистрации продукции № АМ.01.06.01.003.Р.000220.10.22 от 19.10.2022; владелец товарного знака Хондрогард®ТРИО – ЗАО «ФармФирма «Сотекс»; свидетельство на товарный знак (знак обслуживания) №831357 от 20.02.2021]. В состав нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО входят три компонента: ХС (1200 мг), ГС (1500 мг), НК-II (40 мг), – каждый из которых обладает активностью в отношении ключевых звеньев патологического процесса при ОА. За счет своего состава (добавление НК-II) и суточных доз трехкомпонентный фармаконутрицевтик может проявить более выраженный эффект, воздействуя на иммунный компонент воспаления при ОА, в отличие от двух- и монокомпонентных пероральных хондропротекторов. Действие НК-II осуществляется в двух направлениях: 1) воздействие через рецептор коллагена внеклеточного матрикса (DDR2) на поверхности хондроцитов, подавляя синтез провоспалительных цитокинов (ММП1, ММП13, ИЛ1, ИЛ6); 2) воз-

действие через мезентериальные лимфатические узлы тонкой кишки (GALT), в результате которого формируется иммунный ответ (ИЛ4, ИЛ10, TGFβ), происходит восстановление хряща и уменьшение воспаления в суставе.

### Заключение

Оригинальная композиция нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО содержит три активных действующих вещества (ХС, ГС и НК-II). Все компоненты в составе Хондрогард®ТРИО, представленные в эффективных и безопасных дозах (ХС 1200 мг, ГС 1500 мг, НК-II 40 мг), потенцируют действия друг друга, что позволяет получить хондропротективный эффект при ОА, который достигается при курсовом приеме не менее 2 мес. Удобный режим дозирования (один пакетик-саше 1 раз в сутки) повышает приверженность приему фармаконутрицевтика. Результаты экспериментальных и клинических исследований ХС, ГС и НК-II позволяют считать благоприятным соотношение пользы/риска для комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO: Musculoskeletal health. From 14 July 2022. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/musculoskeletal-conditions>
2. Veronese N, Honvo G, Bruyere O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Feb;35(2):245-52. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4. Epub 2022 Nov 4.
3. Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):196-206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
4. Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 3;8(1):56. doi: 10.1038/s41392-023-01330-w
5. Дроздов ВН, Ших ЕВ, Лазарева НБ. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом. *РМЖ*. 2019;27(12):74-8. [Drozdov VN, Shikh EV, Lazareva NB. Possibilities of reducing the NSAID gastropathy risk in patients with osteoarthritis. *RMJ*. 2019;27(12):74-8. (In Russ.)].
6. Van Tunen JAC, Peat G, Bricca A, Larsen LB, et al. Association of osteoarthritis risk factors with knee and hip pain in a population-based sample of 29–59 year olds in Denmark: a cross-sectional analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Aug 21;19(1):300. doi: 10.1186/s12891-018-2183-7
7. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Проккофьева ЮС. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):75-9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448
- [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):75-9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448 (In Russ.)].
8. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Apr;64(2):222-38. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1. Epub 2022 Jun 18.
9. Li YS, Luo W, Zhu SA, Lei GH. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol*. 2017 Mar 30;8:356. doi: 10.3389/fimmu.2017.00356
10. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 (In Russ.)].
11. Шавловская ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ. Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):40-5. doi: 10.17116/jnevro20221221140 [Shavlovskaya OA, Gromova OA, Torshin IYu. Points of undenatured type II collagen application in musculoskeletal pain syndromes treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11):40-5. doi: 10.17116/jnevro20221221140 (In Russ.)].
12. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, et al. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol*. 2022 Jul 4;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750
13. Giorgino R, Albano D, Fusco S, et al. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 29;24(7):6405. doi: 10.3390/ijms24076405
14. Kuppa SS, Kim HK, Kang JY, et al. Role of Mesenchymal Stem Cells and Their Paracrine Mediators in Macrophage Polarization: An Approach to Reduce Inflammation in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 27;23(21):13016. doi: 10.3390/ijms232113016
15. Григоркевич ОС, Мокров ГВ, Косова ЛЮ. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2019;(2):3-16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040 [Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Farmakokinetika i Farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(2):3-16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040 (In Russ.)].
16. Zhou S, Maleitzke T, Geissler S, et al. Source and hub of inflammation: The infrapatellar fat pad and its interactions with articular tissues during knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2022 Jul;40(7):1492-504. doi: 10.1002/jor.25347. Epub 2022 May 8.
17. Jiang H, Zhang Y, Hu G, et al. Innate/Inflammatory Bioregulation of Surfactant Protein D Alleviates Rat

- Osteoarthritis by Inhibiting Toll-Like Receptor 4 Signaling. *Front Immunol.* 2022 Jul 5;13:913901. doi: 10.3389/fimmu.2022.913901
18. Li T, Peng J, Li Q, et al. The Mechanism and Role of ADAMTS Protein Family in Osteoarthritis. *Biomolecules.* 2022 Jul 8;12(7):959. doi: 10.3390/biom12070959
19. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ. О применении хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа при боли в спине и конечностях и при остеоартрите. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):122-30. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. About the use of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen for back and limb pain and osteoarthritis. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):122-30. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130 (In Russ.)].
20. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ. Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные. *Современная ревматология.* 2022;16(5):108-13. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. Molecular mechanisms of action of undenatured type II collagen: experimental and clinical evidence. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):108-13. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113 (In Russ.)].
21. Zapata A, Fernandez-Parra R. Management of Osteoarthritis and Joint Support Using Feed Supplements: A Scoping Review of Undenatured Type II Collagen and Boswellia serrata. *Animals (Basel).* 2023 Feb 27;13(5):870. doi: 10.3390/ani13050870
22. Gencoglu H, Orhan C, Sahin E, Sahin K. Undenatured Type II Collagen (UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. *Animals (Basel).* 2020 Apr 17;10(4):697. doi: 10.3390/ani10040697
23. Jabbari M, Barati M, Khodaei M, et al. Is collagen supplementation friend or foe in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? A comprehensive systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2022 Sep;25(9):973-81. doi: 10.1111/1756-185X.14382. Epub 2022 Jul 5.
24. Elango J, Sanchez C, de Val JEMS, et al. Cross-talk between primary osteocytes and bone marrow macrophages for osteoclastogenesis upon collagen treatment. *Sci Rep.* 2018 Mar 28;8(1):5318. doi: 10.1038/s41598-018-23532-x
25. Elango J, Hou C, Bao B, et al. The Molecular Interaction of Collagen with Cell Receptors for Biological Function. *Polymers (Basel).* 2022 Feb 23;14(5):876. doi: 10.3390/polym14050876
26. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология.* 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shavlovskaya OA. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 (In Russ.)].
27. Шавловская ОА, Бокова ИА, Романов ИД, Шавловский НИ. Эффективность неденатурированного и гидролизованного коллагена II типа в терапии болевого синдрома. *PMЖ.* 2022;6(10):572-6. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-572-576 [Shavlovskaya OA, Bokova IA, Romanov ID, Shavlovskiy NI. Efficacy of undenatured and hydrolyzed type II collagen in the treatment of pain syndrome. *PMJ.* 2022;6(10):572-6. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-572-576 (In Russ.)].
28. Xu L, Peng H, Glasson S, et al. Increased expression of the collagen receptor discoidin domain receptor 2 in articular cartilage as a key event in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2663-73. doi: 10.1002/art.22761
29. Shiojima Y, Takahashi M, Takahashi R, et al. Efficacy and Safety of Dietary Undenatured Type II Collagen on Joint and Motor Function in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *J Am Nutr Assoc.* 2023 Mar-Apr;42(3):224-41. doi: 10.1080/07315724.2021.2024466. Epub 2022 Mar 21.
30. Данилов АлБ, Ли́ла АМ, Маджидова ЁН и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):134-46. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146 [Danilov AIB, Lila AM, Majidova YoN, et al. New pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):134-46. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.04.2023/17.07.2023/19.07.2023

#### 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.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Юхновская Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0928-2054>

Романов И.Д. <https://orcid.org/0009-0003-0874-2834>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>