



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Неврология. Болевой синдром

MAIN TOPIC
NEUROLOGY AND PAIN



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Каляжин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталия Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камилевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 7, № 10, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путькова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 338472

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,846

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

30.10.2023

Главные редакторы номера:
профессор П.Р. Камчатнов, профессор Е.В. Екушева

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста
Н.А. Лизов, Н.С. Баранова, Н.В. Лизова, М.В. Бакучева 614

**Опыт применения препарата Актитропил при хронической
ишемии головного мозга: результаты наблюдательной
клинической программы**
В.В. Андреев 620

ОБЗОРЫ

**Перспективы применения терапевтической
транскраниальной магнитной стимуляции
при диабетической полинейропатии**
М.П. Бобров, Е.В. Екушева, В.Б. Войтенков, Е.В. Хоженко 625

Головная боль и гипотиреоз
Е.В. Пархоменко, Е.В. Екушева, С.И. Куликова 630

**Проблемы психических дисфункций
в условиях пандемии COVID-19**
П.И. Литвиненко, О.В. Цыганкова, Л.Д. Хидирова, А.А. Старичкова 635

**Бупирон в терапии аддиктивных расстройств:
прошлое, настоящее, будущее**
Н.Н. Петрова 644

**Обзор нейротропных эффектов витаминов
группы В**
А.Л. Верткин, Г.Ю. Кнорринг, З.К. Алиев 650

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Ведение пациента с жалобами на головокружение
на первичном приеме**
*А.В. Амелин, С.В. Лиленко, М.В. Замерград, А.Л. Гусева, О.В. Зайцева,
В.А. Воронов, Д.Ю. Демиденко, М.И. Корешкина, Д.А. Овчинников* 658

**Эффективность и безопасность применения
препарата Ренобрейн® СМ у пациентов
с хронической ишемией головного мозга**
Е.В. Екушева, В.Б. Войтенков 666

**Боль после инсульта и реабилитация
(клиническое наблюдение)**
Н.В. Лизова, Н.А. Лизов, М.С. Мареев 672

**Хроническая боль у пациентов пожилого
и старческого возраста: клинические рекомендации
и сложности реальной практики**
А.В. Наумов, Н.О. Ховасова, А.Р. Полянская, Л.Г. Токарева, О.Н. Ткачева 680

**Тяжелое течение рассеянного склероза
под маской прогрессирующей мультифокальной
лейкоэнцефалопатии (клиническое наблюдение)**
А.А. Ершова, А.С. Котов 687

**Опыт коррекции астении у пациента с острым
лимфобластным лейкозом после аллогенной
трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
(клиническое наблюдение)**
*А.Ю. Полушин, Я.Б. Скиба, О.Г. Смыкова, И.Ю. Николаев,
Н.А. Елисеев, Д.Н. Абуков, А.Ю. Соколов* 693

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazyllov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vigel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian
Medical Inquiry**

T. 7, № 10, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 338472

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information
Harmful to Their Health and Development»
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

October 30, 2023

Chief Editors of the Issue:
professor Pavel R. Kamchatnov, professor Evgeniya V. Ekusheva

Contents

ORIGINAL RESEARCH

Lacunar stroke in young male patients
N.A. Pizov, N.S. Baranova, N.V. Pizova, M.V. Bakuicheva 614

Experience of using Actitropil in chronic cerebral ischemia: clinical follow-up results
V.V. Andreyev 620

REVIEW ARTICLES

Prospects for the use of therapeutic transcranial magnetic stimulation in diabetic polyneuropathy
M.P. Bobrov, E.V. Ekusheva, V.B. Voitenkov, E.V. Khozhenko 625

Cephalgia and hypothyroidism
E.V. Parkhomenko, E.V. Ekusheva, S.I. Kulikova 630

Problems of mental disorder in the context of the COVID-19 pandemic
P.I. Litvinenko, O.V. Tsygankova, L.D. Khidirova, A.A. Starichkova 635

Buspirone in the treatment of addictive disorders: past, present, future
N.N. Petrova 644

Neurotropic B vitamins effects: overview
A.L. Vertkin, G.Yu. Knorring, Z.K. Aliev 650

CLINICAL PRACTICE

Patient management with complaints of vertigo at the first visit
A.V. Amelin, S.V. Lilenko, M.V. Zamergrad, A.L. Guseva, O.V. Zaitseva, V.A. Voronov, D.Yu. Demidenko, M.I. Koreshkina, D.A. Ovchinnikov 658

Efficacy and safety of Renobrain® CM in patients with chronic cerebral ischemia
E.V. Ekusheva, V.B. Voitenkov 666

Post-stroke pain and rehabilitation (case report)
N.V. Pizova, N.A. Pizov, M.S. Mareev 672

Chronic pain in elderly and senile patients: clinical recommendations and difficulties in real practice
A.V. Naumov, N.O. Khovasova, A.R. Polyanskaya, L.G. Tokareva, O.N. Tkacheva 680

Destructive course of multiple sclerosis under the mask of progressive multifocal leukoencephalopathy (case report)
A.A. Ershova, A.S. Kotov 687

Asthenia correction in a patient with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (case report)
A.Yu. Polushin, Ya.B. Skiba, O.G. Smykova, I.Yu. Nikolaev, N.A. Eliseev, D.N. Abukov, A.Yu. Sokolov 693

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-1

Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста

Н.А. Пизов¹, Н.С. Баранова², Н.В. Пизова², М.В. Бакучева¹¹ГБУЗ ЯО «КБ № 2», Ярославль, Россия²ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: ишемические инсульты (ИИ) в молодом возрасте являются одной из актуальных проблем современной действительности, поскольку развиваются у лиц трудоспособного возраста. Эти сосудистые катастрофы имеют большое экономическое значение. Лакунарный инсульт (ЛИ) вследствие окклюзии мелких сосудов — один из основных подтипов ИИ с многообразными модифицируемыми факторами риска его развития.

Цель исследования: оценить основные факторы риска, особенности течения инсульта и состояние эндотелиальной функции у мужчин молодого возраста (18–50 лет) с ЛИ.

Материал и методы: в исследование было включено 46 мужчин в возрасте 18–50 лет с ЛИ. Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести ИИ использовались шкала оценки неврологического дефицита NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина и индекс мобильности Ривермид. Больным проводились компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, ЭКГ, эхокардиоскопия и лабораторное обследование. Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовалась ультразвуковая манжеточная проба (МП).

Результаты исследования: у обследованных пациентов основными факторами риска были артериальная гипертензия (АГ) (97,8%), курение (67,4%), дислипидемия (41,3%) и ожирение (8,7%). При этом сочетание АГ и курения отмечалось в 67,4% случаев, сочетание АГ, курения и регулярного употребления алкоголя — в 17,4% случаев, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы — в 56,5% случаев. В 22,2% случаев наблюдались изолированные стенозы общей сонной артерии (ОСА), степень которых варьировала от 20 до 35%, в 50% — стенозы внутренней сонной артерии (ВСА) (от 20 до 40%) и в 33,3% — сочетанные стенозы в бассейнах ОСА и ВСА (от 25 до 60%). Ультразвуковая МП выявила нарушение в виде снижения вазомоторной реактивности у 20 (58,8%) из 34 обследованных.

Заключение: у мужчин в возрасте 18–50 лет с ЛИ выявляются множественные модифицируемые факторы риска. Ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия выявлены более чем у половины пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лакунарный инсульт, молодой возраст, модифицируемые факторы риска, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковая манжеточная проба.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пизов Н.А., Баранова Н.С., Пизова Н.В., Бакучева М.В. Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):614–619. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-1.

Lacunar stroke in young male patients

N.A. Pizov¹, N.S. Baranova², N.V. Pizova², M.V. Bakucheva¹¹Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl, Russian Federation²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

Background: ischemic strokes at a young age are one of the urgent problems of modern reality, since they occur in persons of working age. These vascular catastrophes are of great economic importance. Lacunar stroke (LS), or small vessel occlusion, is one of the main ischemic stroke (IS) subtypes with a variety of modifiable risk factors for its development.

Aim: to evaluate the main risk factors, the stroke patterns and the endothelial function state in young male patients (18–50 y.o.) with LS.

Patients and Methods: 46 male patients aged 18–50 y.o. with LS were included in the study. The NIHSS neurological deficit assessment scale, the Modified Rankin Scale and the Rivermead Mobility Index were used to objectify the severity of existing clinical symptoms and assess the IS severity. The patients underwent brain CT and/or MRI, ultrasound and duplex scanning of neck and head vessels, ECG, ECHO cardioscopy and laboratory examination. Shoulder ultrasound (SU) was used to assess the endothelial vasomotor function.

Results: in the examined patients, the main risk factors were hypertension (97.8%), smoking (67.4%), dyslipidemia (41.3%) and obesity (8.7%). At the same time, the combination of hypertension and smoking was noted in 67.4% of cases, the combination of hypertension, smoking and regular alcohol consumption — in 17.4% of cases, atherosclerosis of the major arteries of the head — in 56.5% of cases. Isolated common carotid artery (CCA) stenosis was observed in 22.2% of cases, the degree of which varied from 20 to 35%, in 50% — internal carotid artery (ICA) stenosis (20–40%) and in 33.3% — combined stenoses of the CCA and ICA (25–60%). SU revealed a disorder in the form of a decreased vasomotor reactivity in 20 (58.8%) of the 34 examined patients.

Conclusion: in male patients aged 18–50 y.o. with LS, multiple modifiable risk factors were identified. Ultrasound signs of endothelial dysfunction were detected in more than half of the patients.

KEYWORDS: lacunar stroke, young age, modifiable risk factors, endothelial dysfunction, shoulder ultrasound.

FOR CITATION: Pizov N.A., Baranova N.S., Pizova N.V., Bakucheva M.V. Lacunar stroke in young male patients. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):614–619 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-1.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире ежегодно более 2 млн молодых людей страдают от ишемических инсультов (ИИ) [1, 2]. Инсульт у молодых (от 18 до 50 лет) людей составляет примерно 10–14% всех ИИ в странах с высоким уровнем дохода [3, 4]. Инсульты в молодом возрасте связаны с высокой ранней смертностью [5] и инвалидностью [6] и для взрослых трудоспособного возраста имеют особенно большое экономическое значение [7].

Согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [8] выделяют несколько патогенетических подтипов ИИ. Лакунарный инсульт (ЛИ), вследствие окклюзии мелких сосудов составляет четверть всех ИИ [9]. Развитие ЛИ связано с окклюдующим поражением одной из перфорантных артерий. Эти окклюзии развиваются в результате деструкции микрососудов (липогиалиноз или артериолосклероз) или на фоне локального атеросклеротического процесса [10]. G. Lammie et al. [11] представили данные патоморфологического исследования 70 препаратов головного мозга с верифицированной микроангиопатией перфорантных артерий, в которых морфологические изменения были одинаковыми в виде концентрических гиалиновых утолщений стенок малых сосудов с одновременным сужением их просвета (липогиалиноз). В настоящее время, согласно классификации (критериям) TOAST, к ЛИ относят ИИ, имеющие следующие характеристики: один из классических лакунарных синдромов и отсутствие симптомов поражения коры головного мозга; сахарный диабет (СД) или артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе свидетельствуют в пользу диагноза; очаги поражения в стволе или подкорковом веществе диаметром <1,5 см или отсутствие изменений при компьютерной томографии (КТ) / магнитно-резонансной томографии (МРТ); отсутствие критериев инсульта вследствие поражения крупных сосудов или кардиоэмболии [8].

В странах Европы, по данным различных исследований, частота ЛИ у лиц молодого возраста варьирует от 3–5 до 16–22% [12–17]. По нашим данным, среди 145 мужчин и женщин в возрасте 18–45 лет ЛИ встречался у 24% [18].

Цель исследования: оценить основные факторы риска, особенности течения инсульта и состояние эндотелиальной функции у мужчин молодого возраста (18–50 лет) с ЛИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинично-инструментальное исследование 46 мужчин молодого возраста с ЛИ. Для оценки выраженности клинических симптомов и тяжести ИИ использовались общепринятые шкалы: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина и индекс мобильности Ривермид [19–21].

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте 18–50 лет, поступившие в региональный сосудистый центр с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, лакунарный подтип»; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Из факторов риска анализировались наличие АГ, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, курение (длительность и количество выкуриваемых сигарет в день), СД, дислипидемия, регулярное употребление алкоголя, в том числе накануне развития инсульта.

Дислипидемия определялась, когда в сыворотке крови натошак выявлялись уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л и уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,4 ммоль/л [22].

Всем пациентам при поступлении проведены КТ головного мозга, при необходимости — МРТ, ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, ЭКГ, эхокардиоскопия, биохимическое исследование крови, исследование крови на липидный спектр, коагулограмма, анализ крови на ВИЧ, сифилис, ревмопробы.

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовалась ультразвуковая манжеточная проба (МП) по методике D.S. Celermajer et al. [23] с исследованием потокозависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) (эндотелий-опосредованная реакция). Потокозависимая дилатация ПА рассчитывалась как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии (d_{max}) к диаметру ПА в исходном состоянии ($d_{исх}$), выраженному в процентах [24]. Нормальной реакцией ПА в пробе с реактивной гиперемией считается ее дилатация более чем на 10% от исходного диаметра, а вазодилатация менее 10% или вазоконстрикция рассматриваются как патологические состояния [25, 26].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 26 от 11.10.2018) и проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), методов описательной статистики. Данные по группам представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (δ) в выборке для количественных переменных, а в выборке для качественных переменных указывались абсолютное значение и частота встречаемости (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 46 мужчин в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст $41,4 \pm 6,4$ года) с ЛИ, среди которых с первичным инсультом было 38 (82,6%) больных, с повторным — 8 (17,4%). Средний возраст при первичном инсульте составил $41,1 \pm 6,4$ года, при повторном — $43,3 \pm 5,3$ года. В группе в целом ИИ в 63% случаев развивался в бассейнах левой или правой средних мозговых артерий, в 26,1% — в бассейне задней мозговой артерии, в 6,5% — в бассейне передней мозговой артерии и в 4,4% — в вертебрально-базилярной системе. На момент поступления в среднем степень выраженности неврологических изменений по шкале NIHSS у пациентов составила $4,85 \pm 2,5$ балла; средний балл по шкале Рэнкина, оценивающий степень инвалидизации после инсульта, составил $3,7 \pm 0,83$; среднее значение индекса мобильности Ривермид — $3,88 \pm 3,74$ балла.

Основными факторами риска у пациентов с ЛИ были АГ ($n=45$, 97,8%), при этом регулярно принимали антигипертензивные средства 7 (15,6%) пациентов. Другие факторы риска включали курение (67,4%), дислипидемию (41,3%), ожирение (8,7%) и СД 1 типа (2,2%, $n=1$) и 2 типа (4,3%, $n=2$). Атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы (МАГ) встречалось у 56,5% больных. Сочетание АГ и курения отмечалось в 67,4% случаев, соче-

тание АГ, курения и регулярного употребления алкоголя — в 17,4% случаев. Оба пациента с СД 2 типа имели АГ (регулярно принимали антигипертензивные препараты) и были курильщиками. Пациент с СД 1 типа не курил, не употреблял алкоголь и не имел АГ.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий локализовалось преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии (ОСА) с переходом на устья внутренней сонной артерии (ВСА), дистальные отделы при этом оставались проходимыми. Атеросклеротические бляшки в области бифуркации ОСА справа выявлялись у 12 (46,2%) пациентов, слева — у 11 (42,3%), при этом у 8 больных они были двусторонними. Степень стеноза варьировала от 45 до 80%. В группе в целом стенозы ОСА и ВСА встречались в 39,1% случаев. Среди пациентов со стенозами изолированные стенозы ОСА отмечались в 22,2% случаев (от 20 до 35%), стенозы ВСА — в 50% (от 20 до 40%), а сочетанные стенозы в бассейнах ОСА и ВСА — в 33,3% (от 25 до 60%) случаев.

Средняя величина комплекса интима-медиа в ОСА составила $1,01 \pm 0,33$ мм. По данным эхокардиоскопии уплотнение аорты регистрировалось у 25 (54,3%) больных. Показатели липидного спектра сыворотки крови представлены в таблице.

«Острые» очаги инфаркта головного мозга $< 1,5$ см на момент поступления по данным КТ/МРТ выявлялись у всех (100%) пациентов: корково-подкорковая локализация была у 84,8%, корковая — у 8,7%, стволовая — у 4,3% и в области мозжечка — у 2,2%.

При рассмотрении отдельно подгруппы с повторным ИИ оказалось, что средний возраст этих пациентов составил $43,3 \pm 5,3$ года и они были старше пациентов с первичным инсультом. Все эти пациенты имели АГ и регулярно принимали антигипертензивные препараты, курили от 10 до 40 сигарет в день, трое (37,5%) из них регулярно употребляли алкоголь. На момент поступления у пациентов с повторными ИИ средняя степень выраженности неврологических изменений по шкале NIHSS была выше — $6 \pm 3,7$ балла, отражая большую тяжесть неврологических симптомов, чем при первичном инсульте (4,7 балла); также был выше средний балл по шкале Рэнкина — $4 \pm 0,87$ (при первичном — $3,6 \pm 0,81$) и средний индекс мобильности Ривермид составил $3,1 \pm 3,3$ балла (при первичном — $4,03 \pm 3,4$).

При проведении ультразвуковой МП исходная скорость ($V_{исх}$) по ПА у пациентов с ЛИ составила $64 \pm 0,4$ см/с, исходный диаметр ($d_{исх}$) ПА — $4,47 \pm 0,26$ мм. После МП V_{max} по ПА у пациентов с ЛИ составила $157 \pm 2,3$ см/с, d_{max} ПА — $4,85 \pm 0,33$ мм. Значения V_{max} по ПА выросли в среднем на $146,2 \pm 27,6\%$. Степень максимального расширения ПА после МП у пациентов с ИИ составила $8,47 \pm 3,59\%$. Нормальной реакцией считалась дилатация ПА на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, недостаточная вазодилатация регистрировалась при приросте диаметра от 3 до 10%, вазоконстрикция — при приросте менее 2,9% [23, 27]. Среди пациентов с ЛИ нормальной реакция ПА в пробе с реактивной гиперемией с ее дилатацией более чем на 10% от исходного диаметра выявлялась в 41,1% ($n=14$) случаев, вазодилатация менее 10% — в 47,1% ($n=16$) и вазоконстрикция — в 11,8% ($n=4$) случаев. Ультразвуковая МП выявила нарушение в виде снижения вазомоторной реактивности у 20 (58,8%) из 34 обследованных.

Таблица. Показатели липидного спектра сыворотки крови у мужчин молодого возраста с ЛИ ($n=46$)

Table. Indicators of the blood serum lipid spectrum in young male patients with LS ($n=46$)

Показатель Indicator	Содержание Content	Норма Norm
Холестерин (ХС), ммоль/л Cholesterol (Ch), mmol/L	$4,72 \pm 1,27$	3,1–5,2
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	$1,68 \pm 0,88$	0,14–1,82
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	$1,37 \pm 1,2$	$> 1,68$
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	$2,79 \pm 0,95$	$< 3,9$
Коэффициент атерогенности (КА) Atherogenic index (AI)	$3,03 \pm 1,25$	$< 3,0$

Примечание. КА = (Общий ХС - ЛПВП) / ЛПВП.

Note. AI = (Total Ch - LDL) / HDL.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инсульт является второй по частоте причиной смерти в возрасте старше 60 лет и пятой — среди лиц в возрасте от 15 до 59 лет, согласно данным Всемирной организации здравоохранения [28]. За последние 2–3 десятилетия заболеваемость ИИ возросла во всем мире. Наиболее часто используемый возрастной диапазон определения инсульта в молодом возрасте составляет 18–49 лет [29]. Возросла частота инсульта у молодых пациентов [30]. По данным Датского национального регистра пациентов, частота первичных госпитализаций по поводу ИИ и транзиторной ишемической атаки у молодых людей значительно возросла с середины 1990-х годов, в то время как частота госпитализаций по поводу внутримозгового кровоизлияния и субарахноидального кровоизлияния остается стабильной [31]. Наблюдается преобладание мужчин с данной патологией, хотя чаще встречается у женщин моложе 30 лет [3, 14].

Большая часть данных литературы указывает на то, что традиционные факторы риска — АГ, СД и дислипидемия по-прежнему являются наиболее распространенными, причем АГ занимает первое место. Другие факторы риска среди молодых людей с ИИ включают курение, чрезмерное употребление алкоголя, употребление наркотиков, использование оральных контрацептивов и мигрень [32].

По полученным результатам, в нашем исследовании средний возраст пациентов с ЛИ с первичным инсультом составил $41,1 \pm 6,4$ года, с повторным — $43,3 \pm 5,3$ года, что согласуется с данными других исследований [33, 34].

Среди обследованных пациентов основными факторами риска были АГ (97,8%), курение (67,4%), дислипидемия (41,3%) и ожирение (8,7%). При этом сочетание АГ и курения отмечалось в 67,4% случаев, сочетание АГ, курения и регулярного употребления алкоголя — в 17,4% случаев. Атеросклеротическое поражение МАГ встречалось в 56,5% случаев. В 22,2% случаев наблюдались изолированные стенозы ОСА, степень которых варьировала от 20 до 35%, в 50% — стенозы ВСА (от 20 до 40%) и в 33,3% — сочетанные стенозы в бассейнах ОСА и ВСА (от 25 до 60%). Эти результаты сопоставимы с данными других исследований [3, 30, 35, 36–38]. В недавно опубликованном исследовании A. Schwarzwald et al. [39] показано, что среди 689 пациентов 16–55 лет без учета подтипа ИИ у мужчин

(они составили 60,8%) были более распространены следующие модифицируемые факторы риска: дислипидемия (57,9%), курение (45,0%), избыточная масса тела (40,3%). По данным R. Renna et al. [33], все пациенты молодого возраста с ЛИ страдали АГ и большинство из них имели дополнительные факторы риска. Также отмечено, что частота АГ, СД и дислипидемии увеличивалась с возрастом [34]. В некоторых сериях у молодых пациентов с ИИ употребление алкоголя было описано как один из основных факторов риска [13, 16, 40, 41], как и в нашем исследовании.

Недавняя работа в области ЛИ, связанного с окклюзией мелких сосудов, была сосредоточена на выяснении двух патогенетических механизмов: эндотелиальной дисфункции и нарушения гематоэнцефалического барьера [42], при этом эндотелиальная дисфункция может быть наиболее важной для развития ЛИ. Эндотелий регулирует тонус сосудов, фибринолиз/коагуляцию, участвует в воспалении и в ангиогенезе. Его дисфункция отражает сдвиг в сторону сосудосуживающего, прокоагуляционного, провоспалительного и пролиферативного эффектов [43]. Считается, что АГ является наиболее важным фактором, вызывающим эндотелиальную дисфункцию [44, 45]. Эндотелий подвергается структурным и функциональным повреждениям. Дальнейшее повреждение приводит к нарушению ауторегуляции, сосудистой вазодилатации, способствуя ухудшению церебральной перфузии [44]. Стенка сосуда утолщается, поскольку соединительная ткань заменяет нормальные слои стенки с окончательным сужением просвета, тромбозом и окклюзией [42].

При проведении МП восстановление кровотока по ПА после ее окклюзии приводит к временному увеличению напряжения сдвига, что, в свою очередь, в норме сопровождается высвобождением из эндотелия ряда веществ, обладающих вазодилаторной активностью, что и обуславливает увеличение диаметра ПА [23, 24]. В исследованиях [46, 47] у молодых пациентов со спонтанным расслоением МАГ и у пациентов среднего возраста с ИИ были выявлены нарушения потокоопосредованной вазодилатации. В недавно опубликованной работе [48] отмечено наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с инсультом в возрасте от 18 до 49 лет.

В нашей выборке у мужчин в возрасте 18–50 лет нарушение потокоопосредованной вазодилатации наблюдалось в 58,8% случаев (у 20 из 34 обследованных). Степень максимального расширения ПА после МП у наших пациентов с ЛИ составила $8,47 \pm 3,59\%$. Полученные нами данные указывают на наличие ультразвуковых признаков эндотелиальной дисфункции. Это сопоставимо с данными предыдущих исследований, однако в этих работах пациенты были более старшего возраста [24, 49]. Выявленные нами ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции у мужчин с ЛИ в более молодом возрасте, у большинства из которых была АГ (97,8%), соответствуют данным о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и АГ [24, 50, 51]. Показано, что АГ способствует развитию функциональных нарушений в эндотелии сосудов и в то же время сама является их следствием [52]. Несколько исследований, посвященных молодым людям без инсульта, показали, что мужской пол, отягощенная наследственность, увеличение возраста, массы тела, употребление алкоголя, курение, СД и нарушение липидного обмена были связаны с эндотелиальной дисфункцией [53–55]. Поэтому можно сказать, что основная стратегия врачебной работы — это массовый охват населения скринингом на на-

личие данных факторов риска и пристальное внимание к выявленным пациентам, а также работа по снижению факторов риска у данной группы лиц [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мужчин молодого возраста (18–50 лет) с ЛИ основными факторами риска являются АГ, курение, употребление алкоголя и дислипидемия, причем у большинства из них отмечалось наличие сразу нескольких модифицируемых факторов риска. Более чем у половины пациентов с ЛИ выявлено нарушение потокоопосредованной вазодилатации, что говорит о наличии эндотелиальной дисфункции. Высокая частота традиционных факторов риска у молодых пациентов подчеркивает необходимость оптимизации планов первичной и вторичной профилактики.

Литература / References

1. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016;15:913–924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
2. Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Méd.* 2016;45:e391–e398. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
3. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009;40:1195–1203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
4. George M.G., Tong X., Kuklina E.V., Labarthe D.R. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann Neurol.* 2011;70:713–721. DOI: 10.1002/ana.22539.
5. Rutten-Jacobs L.C., Arntz R.M., Maaijwee N.A. et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA.* 2013;309:1136–1144. DOI: 10.1001/jama.2013.842.
6. Palmcrantz S., Widen Holmqvist L., Sommerfeld D.K. Young individuals with stroke: a cross sectional study of long-term disability associated with self-rated global health. *BMC Neurol.* 2014;14:20. DOI: 10.1186/1471-2377-14-20.
7. Edwards J.D., Kapoor A., Linkewich E., Swartz R.H. Return to work after young stroke: a systematic review. *Int J Stroke.* 2018;13:243–256. DOI: 10.1177/174793017743059.
8. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24:35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35.
9. Bamford J., Sandercock P., Jones L., Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987;18:545–551. DOI: 10.1161/01.str.18.3.545.
10. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl).* 1968;12:1–15. DOI: 10.1007/BF00685305.
11. Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997;28(11):2222–2229. DOI: 10.1161/01.str.28.11.2222.
12. Rasura M., Spalloni A., Ferrari M. et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol.* 2006;13:146–152. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01159.
13. Varona J.F., Guerra J.M., Bermejo F. et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol.* 2007;57:212–218. DOI: 10.1159/000099161.
14. Cerrato P., Grasso M., Imperiale D. et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:154–159. DOI: 10.1159/000079735.
15. Jovanovic D.R., Beslac-Bumbasirevic L., Raicevic R. et al. Etiology of ischemic stroke among young adults of Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65:803–809. DOI: 10.2298/VSP0811803J.
16. Spengos K., Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 — the Athens Young Stroke Registry. *Eur J Neurol.* 2010;17(11):1358–1364. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03065.

17. Tancredi L., Martinelli Boneschi F., Braga M. et al. Stroke care in young patients. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:715380. DOI: 10.1155/2013/715380.
18. Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В., Баранова Н.С. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет. *Consilium Medicum.* 2021;23(2):122–126. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200651.
[Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V., Baranova N.S. Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons. *Consilium Medicum.* 2021;23(2):122–126 (in Russ.)). DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200651.
19. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol.* 1989;46(6):660–662. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520420080026.
20. Gao Y., Wang Y., Li D. et al. Disability assessment in stroke: Relationship among the pictorial-based Longshi Scale, the Barthel Index, and the modified Rankin Scale. *Clin Rehab.* 2020;35:606–613. DOI: 10.1177/0269215520975922.
21. Lennon S., Johnson L. The modified Rivermead Mobility Index: validity and reliability. *Disabil Rehabil.* 2000;22(18):833–839. DOI: 10.1080/09638280050207884.
22. Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. 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.
[Maksimova M.Yu., Sazonova V.Yu. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2023;15(4):38–44 (in Russ.)). DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-38-44.
23. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
24. Домашенко М.А., Четчин А.О., Суслина З.А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2007;2:73–81.
[Domashenko M.A., Chechetkin A.O., Suslina Z.A. Ultrasound Endothelium Dysfunction Assessment in Patients with Acute Period of an Ischemic Insult. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika.* 2007;2:73–81 (in Russ.)).
25. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235–1241. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00327-4.
26. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109(23 Suppl 1):III27–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
27. Прибылова Н.Н., Беззубцева М.В., Прибылов С.А. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. *Трудный пациент.* 2016;14(6-7):17–20.
[Pribylova N.N., Bezzubtseva M.V., Pribylov S.A. et al. Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension and Acute Ischemic Stroke. *Trudnyi Patsient.* 2016; 14(6-7):17–20 (in Russ.)).
28. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6–e245. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
29. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B. et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):790–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
30. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. et al. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(4):411–417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
31. Tibæk M., Dehlendorff C., Jørgensen H.S. et al. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a registry-based study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):e003158. DOI: 10.1161/JAHA.115.003158.
32. Namaganda P., Nakibuuka J., Kaddumukasa M., Katambira E. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study. *BMC Neurol.* 2022;22(1):335. DOI: 10.1186/s12883-022-02853-5.
33. Renna R., Pilato F., Profice P. et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):e221–227. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008.
34. Ohya Y., Matsuo R., Sato N. et al. Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268481. DOI: 10.1371/journal.pone.0268481.
35. Maaijwee N.A.M.M., Rutten-Jacobs L.C.A., Schaapsmeeders P. et al. Ischaemic stroke in young adults: Risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(6):315–325. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.72.
36. Aigner A., Grittner U., Rolfs A. et al. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 2017;48(7):1744–1751. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016599.
37. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U. et al. Acute cerebrovascular disease in the young: The stroke in young fabry patients study. *Stroke.* 2013;44(2):340–349. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663708.
38. Zhang B., Pu S., Zhang W. et al. Sex differences in risk factors, etiology, and short-term outcome of cerebral infarction in young patients. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):420–425. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.002.
39. Schwarzwald A., Fischer U., Seiffge D. et al. Impact of sex in stroke in the young. *PLoS One.* 2023;18(3):e0274722. DOI: 10.1371/journal.pone.0274722.
40. Khan F.Y. Risk factors of young ischemic stroke in Qatar. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(9):770–773. DOI: 10.1016/j.clineuro.2007.07.006.
41. Dharmasaroja P.A., Muengtawepong S., Lechawanich C., Pattaraarchachai J. Causes of ischemic stroke in young adults in Thailand: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(3):247–250. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.004.
42. Caplan L.R. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *J Stroke.* 2015;17(1):2. DOI: 10.5853/jos.2015.17.1.2.
43. Poggesi A., Pasi M., Pescini F. et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):72–94. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.116.
44. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
45. Regenhardt R.W., Das A.S., Ohtomo R. et al. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(8):2079–2097. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006.
46. Lucas C., Lecroart J.L., Gautier C. et al. Impairment of endothelial function in patients with spontaneous cervical artery dissection: evidence for a general arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17:170–174. DOI: 10.1159/000075787.
47. Omisore A.D., Ayoola O.O., Ibitoye B.O. et al. Sonographic evaluation of endothelial function in brachial arteries of adult stroke patients. *J Ultrasound Med.* 2017;36:345–351. DOI: 10.7863/ultra.16.03100.
48. Martinez-Majander N., Gordin D., Joutsu-Korhonen L. et al. Endothelial Dysfunction is Associated With Early-Onset Cryptogenic Ischemic Stroke in Men and With Increasing Age. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e020838. DOI: 10.1161/JAHA.121.020838.
49. Deplanque D., Lavalée P.C., Labreuche J. et al. Cerebral and Extracerebral Vasoreactivity in Symptomatic Lacunar Stroke Patients: A Case-Control Study. *Int J Stroke.* 2013;8(6):413–421. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00755.x.
50. Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Горностаева Г.В. и др. Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(4):10–15.
[Varakin Yu.Ya., Gnedovskaya E.V., Gornostaeva G.V. et al. Endothelial function in patients with initial clinical manifestations of chronic cerebrovascular pathology in arterial hypertension. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;7(4):10–15 (in Russ.)).
51. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):505–510. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01976-9.
52. Vita J.A., Keaney J.F.Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002;106(6):640–642. DOI: 10.1161/01.cir.0000028581.07992.56.
53. Goslawski M., Piano M.R., Bian J.T. et al. Binge drinking impairs vascular function in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:201–207. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.049.

54. Hamburg N.M., Keyes M.J., Larson M.G. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart study. *Circulation*. 2008;117:2467-2474. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748574.

55. Хасанова Л.Т. Генетические факторы развития инсульта. РМЖ. 2019;(7): 34-36.

[Khasanova L.T. Genetic factors of stroke development. *RMJ*. 2019;7:34-36 (in Russ.).]

56. Иванова Г.Е. Инновации в реабилитации больных после инсульта на амбулаторном этапе. РМЖ. 2019;(4): 100-104.

[Ivanova G.E. Innovations in rehabilitation of patients after stroke at the outpatient stage. *RMJ*. 2019;(4): 100-104 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пизов Николай Александрович — заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы ГБУЗ ЯО «КБ № 2»; 150030, Россия, г. Ярославль, Суздальское ш., д. 39; ORCID iD 0000-0002-3009-3020.

Баранова Наталья Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-1745-5354.

Пизова Наталия Вячеславовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-7465-0677.

Бакучева Муза Владимировна — заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ ЯО «КБ № 2»; 150030, Россия, г. Ярославль, Суздальское ш., д. 39.

Контактная информация: Пизова Наталия Вячеславовна, e-mail: pizova@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.08.2023.

Поступила после рецензирования 12.09.2023.

Принята в печать 28.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Nikolay A. Pizov — Head of the Department of Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoye highway, Yaroslavl, 150030, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3009-3020.

Natalia S. Baranova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1745-5354.

Natalia V. Pizova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7465-0677.

Musa V. Bakucheva — Head of the Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoye highway, Yaroslavl, 150030, Russian Federation.

Contact information: Natalia V. Pizova, e-mail: pizova@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 18.08.2023.

Revised 12.09.2023.

Accepted 28.09.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-2

Опыт применения препарата Актитропил при хронической ишемии головного мозга: результаты наблюдательной клинической программы

В.В. Андреев

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) — одно из самых распространенных заболеваний в современной врачебной практике. Средства эффективной медикаментозной терапии ХИГМ являются предметом научного поиска.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата Актитропил у пациентов с ХИГМ в рамках рутинной практики.

Материал и методы: в ходе программы обследованы 30 пациентов с ХИГМ. Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинических критериев с верификацией изменений структур головного мозга при визуализационной диагностике. В динамике (до и после курса лечения) оценивались изменения показателей МоСА-теста, шкал EQ-5D, MFI-20, индекса мобильности Ривермид, выраженность неврологических симптомов. Для оценки безопасности исследуемого препарата регистрировали нежелательные явления (НЯ).

Результаты исследования: к моменту завершения лечения получено значимое улучшение с нормализацией когнитивных функций: количество набранных баллов в МоСА-тесте статистически значимо возросло с 25 (24; 25) до 28 (27; 28,5), $p=0,000004$. Установлено значимое увеличение значений по шкале EQ-5D к визиту 2 с 45 (37; 53) до 86 (79; 90) баллов, $p<0,0001$. Менее выраженные, но статистически значимые результаты достигнуты и при оценке неврологических проявлений по индексу мобильности Ривермид, $p=0,002$. По результатам комплексного тестирования отмечено статистически значимое снижение выраженности астении по шкале MFI-20 (общий балл) с 44 (37; 47) до 22 (20; 25), $p=0,000002$. Оценка субъективной выраженности неврологических симптомов показала снижение с 4 (3; 5) (субмаксимальный) до 2 (1; 2) (минимальный) баллов, $p=0,000002$. На фоне терапии исследуемым препаратом НЯ, требующих уменьшения дозы или отмены препарата, а также серьезных НЯ не зарегистрировано.

Выводы: терапия препаратом Актитропил в суточной дозе 200 мг, разделенной на 2 приема, в течение 30 дней приводила к существенному регрессу выраженности клинических проявлений ХИГМ: когнитивных, двигательных и астенических. Исследуемый препарат обладает благоприятным профилем безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные функции, качество жизни, индекс мобильности Ривермид, ноотропные препараты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Андреев В.В. Опыт применения препарата Актитропил при хронической ишемии головного мозга: результаты наблюдательной клинической программы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):620–624. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-2.

Experience of using Actitropil in chronic cerebral ischemia: clinical follow-up results

V.V. Andreyev

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the most common diseases in modern medical practice. The possibility of using effective drug therapy is the research subject.

Aim: to study the efficacy and safety of Actitropil in patients with CCI in clinical practice.

Patients and Methods: 30 patients with CCI were examined within the framework of the program. The diagnosis was established on the basis of generally accepted clinical practice guidelines with verification of changes in brain structures during imaging diagnostics. During follow-up (before and after the treatment course), changes in the parameters of the MoCA Test, the EQ-5D, MFI-20 scales, the Rivermead Mobility Index, and the neurologic symptom severity were evaluated. To assess the safety of the studied drug, adverse events (AE) were recorded.

Results: by the time the treatment was completed, a significant improvement was obtained with normalization of cognitive functions: the number of points scored in the MoCA Test increased statistically significantly from 25 (24;25) to 28 (27;28.5), $p=0.000004$. There was a significant increase in the values on the EQ-5D scale by the 2nd visit from 45 (37;53) to 86 (79;90) points, $p<0.0001$. Less marked, but statistically significant results were also achieved when assessing neurological manifestations according to the Rivermead Mobility Index ($p=0.002$). According to the results of comprehensive testing, there was a statistically significant decrease in the asthenia severity on the MFI-20 scale (total score) from 44 (37;47) to 22 (20;25), $p=0.000002$. The subjective severity scoring of neurological symptoms showed a decrease from 4 (3;5) (submaximal) to 2 (1;2) (minimum) points, $p=0.000002$. During therapy with the studied drug, AE which required dose reduction or drug withdrawal, as well as serious adverse events were not registered.

Conclusions: therapy with Actitropil in a daily dose of 200 mg (divided into two doses), for 30 days led to a significant regression in the severity of CCI clinical manifestations: cognitive, motor and asthenic. The studied drug has a favorable safety profile.

KEYWORDS: chronic cerebral ischemia, cognitive functions, life quality, Rivermead Mobility Index, nootropics.

FOR CITATION: Andreyev V.V. Experience of using Actitropil in chronic cerebral ischemia: clinical follow-up results. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(10):620–624 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-2.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания сохраняют значительную распространенность в популяции. Среди этой группы патологических состояний наибольшую актуальность имеют проявления хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и церебральный инсульт [1]. На сегодняшний день достигнуты значительные успехи в выявлении значимых факторов риска поражения экстра- и интракраниальных артерий, сердечно-сосудистой системы. Установлено, что одним из ключевых механизмов нарастания клинических проявлений ХИГМ является ухудшение церебральной перфузии [2]. В результате наступивших изменений страдают когнитивные функции, снижается адаптация к функционированию в повседневной жизни, ухудшается умственная работоспособность, наблюдаются психоэмоциональные нарушения [3, 4]. Возникновение когнитивных нарушений — одно из наиболее частых клинических проявлений ХИГМ. Уже на ранних стадиях заболевания когнитивные расстройства определяются приблизительно у 87–92% пациентов и являются основным диагностическим маркером ХИГМ [5]. Прогрессирование ХИГМ сопровождается нарастанием снижения качества жизни, приводя к социальной дезадаптации [6]. Также для сосудистого поражения головного мозга характерны симптомы неврологического дефицита (двигательные и координаторные нарушения), изменения в эмоциональной сфере, главным образом астенического и тревожно-депрессивного характера, нарушения сна [7].

Клиническую эффективность имеют различные группы лекарственных препаратов, однако единого подхода к медикаментозной коррекции ХИГМ не разработано. В связи с этим продолжается поиск эффективного лечения данной категории пациентов. Одним из перспективных препаратов для терапии симптомов ХИГМ может являться Актитропил (международное непатентованное наименование — фонтурцеам) из группы ноотропных лекарственных средств, обладающий нейромодуляторным, адаптогенным, антиастеническим, противосудорожным, нейропротективным и ангиолитическим эффектами¹.

Цель настоящей наблюдательной клинической программы: изучение эффективности и безопасности применения препарата Актитропил у пациентов с ХИГМ в рамках рутинной практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках наблюдательной клинической программы, проведенной на базе кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, были обследованы и включены в исследование 30 пациентов с ХИГМ. Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинических критериев с верификацией изменений структур головного мозга при визуализационной диагностике (МРТ).

Критерии включения в исследование: пациенты 25–80 лет с установленным на основании неврологическо-

го осмотра, данных анамнеза и нейровизуализационного исследования диагнозом «хроническая ишемия головного мозга»; письменное информированное согласие пациента на участие в клиническом наблюдении.

Критериями невключения в исследование явились: наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, острые инфекционные заболевания, тяжелые психические расстройства, онкологические заболевания, противопоказания в соответствии с инструкцией по применению препарата Актитропил.

Исследование проводилось с назначением препарата Актитропил по зарегистрированному показанию — лечение заболеваний центральной нервной системы различного генеза, связанных с сосудистыми заболеваниями и нарушениями обменных процессов в мозге (в частности, при явлениях хронической цереброваскулярной недостаточности), сопровождающихся ухудшением интеллектуально-мнестических функций, снижением двигательной активности.

Режим дозирования составил 200 мг/сут с распределением на 2 приема: 100 мг утром и 100 мг днем до 15 ч. Длительность курса лечения составляла 30 дней. Наблюдение за пациентами предполагало 2 визита: до начала приема препарата Актитропил на этапе скрининга и принятия решения о включении пациента в программу (визит 1) и после окончания курса терапии через 1 мес. (визит 2).

Проводилась полуквантитативная оценка субъективных нарушений и выраженности неврологических симптомов.

В процессе клинической программы применялись методы оценки эффективности проводимого лечения на каждом из визитов: индекс мобильности Ривермид (Rivermead mobility index) [8], Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) [9], субъективная шкала оценки астении (MFI-20 Multidimensional Fatigue Inventory) [10], опросник качества жизни EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) [11, 12].

Шкала Ривермид отражает степень мобильности пациентов с сосудистыми поражениями головного мозга, значение индекса может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров).

MoCA широко используется для скрининга когнитивных нарушений. Опросник представляет собой односторонний тест из 30 пунктов, выполняемых в среднем за 10 мин. Максимальное количество баллов по шкале — 30; нормальными значениями считаются 26 баллов и более.

Оценка выраженности астенических симптомов проводилась по шкале MFI-20 и ее субшкалам: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения. В норме число баллов по отдельным субшкалам MFI-20 не должно превышать 12, а общее количество баллов должно быть не более 30.

Опросник качества жизни EQ-5D («термометр здоровья») является шкалой, на которой пациент отмечает свое состояние здоровья на сегодня — от 0 до 100, где 100 — наилучшее из возможных в представлении испытуемого состояние здоровья.

¹ Актитропил, таблетки, инструкция по медицинскому применению препарата. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=253be7df-f869-44c1-a842-4ff1f0a24be1 (дата обращения: 26.06.2023).

В ходе исследования проводилась оценка безопасности применения исследуемого препарата, регистрировались нежелательные явления (НЯ).

Описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного размаха, Me (Q1; Q3). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для качественных данных отражалось количество значений и доля значения, n (%). Для оценки значимости изменений в динамике использовался критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05. Расчеты проводились в программе R.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании участвовали 30 пациентов (8 (26,6%) мужчин, 22 (73,3%) женщины), возраст которых составил 61 (53; 67) год. Распределение по стадиям ХИГМ представлено на рисунке 1. У всех пациентов в качестве сопутствующего диагноза отмечалась гипертоническая болезнь (ГБ) разной степени выраженности, что является фактором риска развития ХИГМ. Преобладали пациенты со II стадией ГБ, в меньшем количестве случаев отмечалась ГБ I и III стадий. У 1 (3,4%) пациента в анамнезе отмечен церебральный инсульт. Среди других соматических заболеваний отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта (25 (83,3%) случаев), щитовидной железы (6 (20%) случаев), сахарный диабет (3 (10%) случая).

По результатам МРТ головного мозга были выявлены различные изменения, результаты представлены на рисунке 2.

При оценке динамики состояния на фоне лечения по диагностическим шкалам и опросникам были выявлены следующие изменения.

Результаты исследования когнитивных функций по MoCA-тесту показали наличие положительной динамики в виде увеличения количества баллов (рис. 3А). Общее количество баллов по этой шкале после окончания терапии (визит 2) статистически значимо увеличилось на 3 балла ($p=0,000004$).

Проведенный анализ данных второй части опросника качества жизни EQ-5D после окончания курса лечения также показал статистически значимую положительную динамику: количество баллов увеличилось более чем на 41 балл ($p=0,000002$) (рис. 3В).

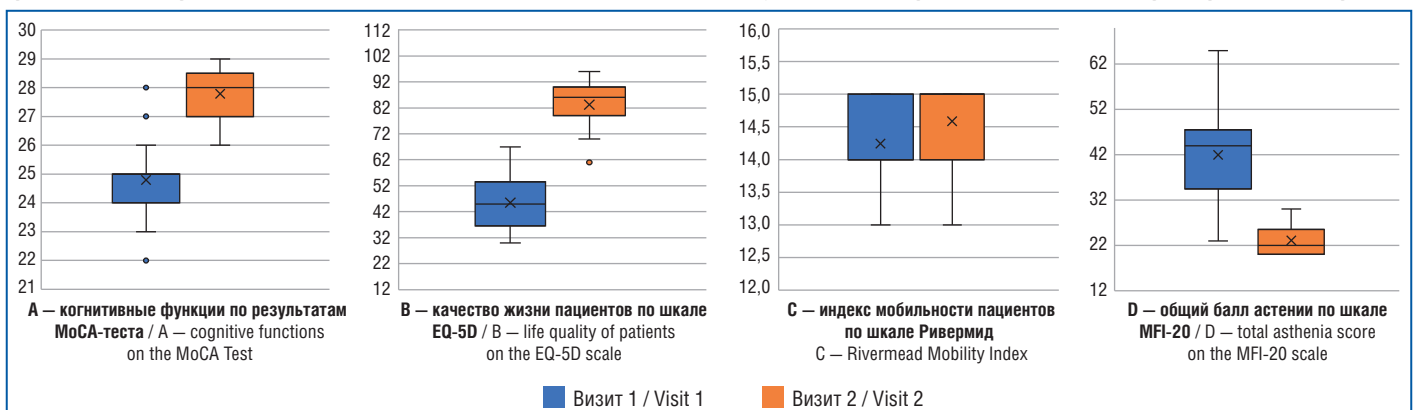


Рис. 3. Динамика когнитивных функций по данным MoCA-теста (А), качества жизни по шкале EQ-5D (В), индекса мобильности пациентов по шкале Ривермид (С), общего балла астении по шкале MFI-20 (баллы, D) у пациентов, получавших Актитропил (n=30)

Fig. 3. Dynamics of cognitive functions on the MoCA Test (A), life quality on the EQ-5D scale (B), Rivermead mobility index (C), overall asthenia score on the MFI-20 scale (points, D) in patients receiving Actitropil (n=30)

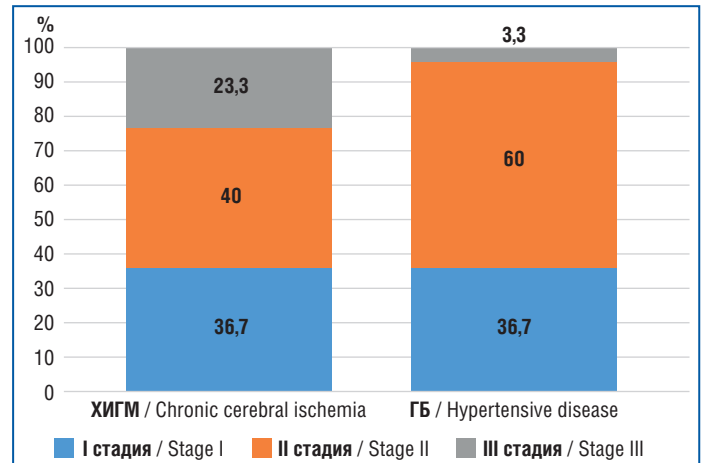


Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям ХИГМ и ГБ
Fig. 1. Patient management by stages of chronic cerebral ischemia and hypertensive disease

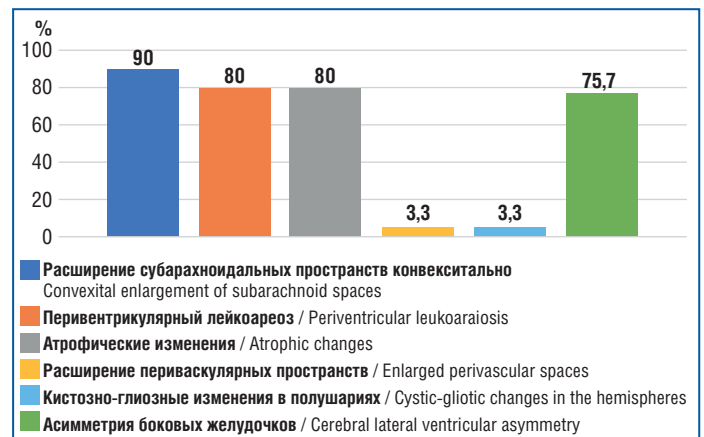


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от изменений на МРТ головного мозга (%)

Fig. 2. Patient management depending on changes in brain MRI (%)

По шкале Ривермид медиана значений до лечения составила 14 баллов. Однако изучение динамики показало, что на фоне лечения значение медианы баллов статистически значимо увеличилось ($p=0,002$), что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Актитропил

на двигательные функции и регресс неврологического дефицита (рис. 3С).

Оценка выраженности астенических проявлений проводилась по шкале MFI-20, которая состоит из 20 пунктов, составляющих 5 субшкал: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения. При этом оценивался как общий показатель астении, так и динамика по отдельным субшкалам. Медиана значений общего показателя MFI-20 (общий балл) к визиту 2 статистически значимо уменьшилась ($p=0,000002$) (рис. 3D).

Анализ динамики по отдельным субшкалам также продемонстрировал достоверное терапевтическое влияние курса лечения на различные симптомы астении (см. таблицу).

Оценка субъективной выраженности неврологических симптомов показала снижение с 4 (3; 5) (субмаксимальный) до 2 (1; 2) (минимальный) баллов ($p=0,000002$).

На фоне терапии Актитропилом НЯ, требующих уменьшения дозы или отмены препарата, а также серьезных НЯ не зарегистрировано.

Данные, полученные нами в результате проведенного исследования в рамках наблюдательной программы у пациентов с ХИГМ, указывают на улучшение когнитивного статуса с положительным влиянием на двигательную активность при отсутствии выраженных двигательных нарушений. Достаточно убедительно установлено улучшение мобильности испытуемых. Зарегистрировано значимое улучшение качества жизни и состояния здоровья пациентов. В представленной выборке достигнут антиастенический эффект.

Известно, что ядром клинической картины у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией являются когнитивные нарушения в сочетании с неврологическими синдромами и эмоционально-аффективными проявлениями. Установлено, что ведущую роль в формировании когнитивных нарушений играет поражение белого вещества больших полушарий с последующим ухудшением взаимодействия и функционирования лобных долей и подкорковых структур.

Результаты, продемонстрированные в настоящей наблюдательной программе, воспроизводят данные практики применения фонтурацетама у категории пациентов с цереброваскулярной патологией и астеническими нарушениями, опубликованные в современной научной литературе. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании А.И. Федина и соавт. [13] было показано, что фонтурацетам в суточной дозе 200 мг улучшает показатели когнитивных функций и оказывает выраженное положительное влияние на память и другие интеллектуальные параметры у пациентов с поражением головного мозга сосудистого генеза, уменьшает степень общей и физической

астении, а также выраженность общемозговых, вестибуло-кохлеарных неврологических симптомов, координаторных и вегетативных расстройств. В исследовании Ф.И. Девликамовой [14] продемонстрировано положительное терапевтическое влияние Актитропила на симптомы астении, тревоги и депрессии у пациентов с астеническим синдромом различного генеза.

Оптимальной суточной дозой фонтурацетама являются 200 мг/сут в 2 приема: 100 мг (1 таблетка) утром и 100 мг (1 таблетка) до 15:00, в этом случае достигается оптимальный баланс эффективности и хорошей переносимости. Средний курс лечения составляет 1 мес., что позволяет достичь регресса астении, улучшения качества жизни, положительной динамики когнитивных и неврологических симптомов. Однако следует отметить, что у пациентов с более выраженной клинической симптоматикой на II и III стадиях ХИГМ курс может быть продлен или повторно назначен через 1 мес. при необходимости. В исследовании Ф.И. Девликамовой [14] показано также и отсроченное действие фонтурацетама, уже после прекращения основного курса терапии. Особенность многофакторного спектра действия препарата и отсроченного эффекта может быть объяснена механизмом нейромодуляции посредством активации метаботропных и ионотропных трансмембранных рецепторов, в частности пресинаптических нейрональных н-холинорецепторов, что приобретает особую актуальность в аспекте реализации широкого спектра клинико-фармакологических эффектов Актитропила, позволяющих оптимизировать подходы к терапии различных заболеваний [15–18].

Исходя из полученных нами результатов, можно считать обоснованной клиническую целесообразность включения фонтурацетама в схемы комплексной терапии больных с ХИГМ. Это позволит повысить эффективность терапевтических мероприятий, значимо улучшить качество жизни пациентов с повышением их функциональности и адаптации. В соответствии с примененными тестами и шкалами установлено положительное влияние на двигательную активность даже при отсутствии выраженных ограничений. Нормализуются показатели качества жизни и состояния здоровья пациентов. В представленной выборке достигнут убедительный антиастенический эффект с уменьшением общего показателя астении и по отдельным субшкалам.

Выводы

1. Терапия препаратом Актитропил в суточной дозе 200 мг, разделенной на 2 приема, в течение 30 дней достоверно приводила к значимому регрессу выраженности клинических проявлений ХИГМ: когнитивных, двигательных и астенических.

Таблица. Динамика показателей астении по субшкалам MFI-20 на фоне курса лечения (баллы)

Table. Follow-up of asthenia indices by MFI-20 subscales during the treatment course (points)

Субшкала Subscales	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p
Общая астения / General asthenia	10 (6; 11)	4 (4; 5)	0,00002
Пониженная активность / Reduced activity	8 (7; 10)	5 (4; 5)	0,000003
Снижение мотивации / Reduced motivation	9 (7; 11)	4 (4; 5)	0,00001
Физическая астения / Physical asthenia	8 (6; 10)	4 (4; 5)	0,00001
Психическая астения / Mental asthenia	7 (6; 9)	4 (4; 5)	0,00002

- Поскольку препарат Актитропил эффективен в отношении коррекции когнитивных нарушений у пациентов с ХИГМ, его можно рекомендовать к применению у данной категории пациентов.
- Отмечен антиастенический эффект на фоне курса лечения препаратом, а также значимое положительное влияние на качество жизни.
- Выявлено влияние на клинико-неврологические признаки ХИГМ, что подтверждается динамикой оценки по шкале Ривермид.
- Актитропил обладает хорошей переносимостью и безопасностью, при его использовании НЯ, требующих уменьшения дозы или отмены препарата, не зарегистрировано.

Литература / References

- Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):72–79. [Levin O.S. Discirculatory encephalopathy: modern ideas about the mechanisms of development and treatment. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):72–79 (in Russ.).]
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. *Медицинский совет*. 2019;6:27–33. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-27-33. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments. *Meditsinskiy sovet*. 2019;6:27–33 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-27-33.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет*. 2018;18:44–49. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-44-49. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (clinical discussion). *Meditsinskiy sovet*. 2018;18:44–49 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-44-49.
- Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. 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 A.A., Emelin A.Yu., Bogolepova A.N. et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12.
- Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции. *РМЖ*. 2012;10:517. [Chukanova Ye.I., Khodzhamzharov B.E., Chukanova A.S. Chronic cerebral ischemia (etiology, pathogenesis, treatment). *Prevention of stroke and vascular dementia*. *RMJ*. 2012;10:517 (in Russ.).]
- Авров М.В. Качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):56–58. DOI: 10.17116/jnevro20171174156-58. [Avrov M.V. Quality of life of patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4):56–58 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20171174156-58.
- Абраменко Ю.В., Слюсарь И.Н., Слюсарь Т.А. Особенности личности, эмоциональных расстройств и адаптации мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга. *Медицинский алфавит*. 2021;3:23–26. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-3-23-26. [Abramenko Yu.V., Slyusar I.N., Slyusar T.A. Personality traits, emotional disorders and adaptation of elderly men and women with chronic cerebral ischemia. *Medical alphabet*. 2021;3:23–26 (in Russ.).] DOI: 10.33667/2078-5631-2021-3-23-26.
- Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F., Bradshaw C.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991;13(2):50–54. DOI: 10.3109/03790799109166684.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.
- Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-0.
- Devlin N.J., Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017; 5(2):127–137. DOI: 10.1007/s40258-017-0310-5.
- Brooks R., Group E. EuroQol: the current state of play. *Health policy*. 1996;37(1):53–72. DOI: 10.1016/0168-8510(96)00822-6.
- Федин А.И., Амчелавская Е.В., Красноперов Е.Н., Белопасова А.В. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2010;3:22–30. [Fedin A.I., Amchelslavskaya Ye.V., Krasnoperov Ye.N., Belopasova A.V. The use of Phenotropil in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2010;3:22–30 (in Russ.).]
- Девликамова Ф.И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022;4:8–18. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12933. [Devlikamova F.I. Efficacy and safety of the drug Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program. *Nervnyye bolezni*. 2022;4:8–18 (in Russ.).] DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12933.
- Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs*. 2010;70(3):287–312. DOI: 10.2165/11319230-000000000-00000.
- Zvejniece L., Svalbe B., Vavers E. et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017;160:21–29. DOI: 10.1016/j.pbb.2017.07.009.
- Ковалев Г.И., Ахалкина В.И., Абаймов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;4:22–26. [Kovalev G.I., Akhapkina V.I., Abaimov D.A., Firstova Yu.Yu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2007;4:22–26 (in Russ.).]
- Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G. et al. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(5):407–412. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00742.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Андреев Владислав Викторович — к.м.н., доцент кафедры неврологии и мануальной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-2578-5783.

Контактная информация: Андреев Владислав Викторович, e-mail: nevro-fpo@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.07.2023.

Поступила после рецензирования 17.08.2023.

Принята в печать 06.09.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Vladislav V. Andreev — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Manual Medicine, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2578-5783.

Contact information: Vladislav V. Andreev, e-mail: nevro-fpo@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 26.07.2023.

Revised 17.08.2023.

Accepted 06.09.2023.

АКТИТРОПИЛ

ПОЛНОСТЬЮ ЗАРЯЖЕН!

АКТИТРОПИЛ
ДЛЯ СНЯТИЯ СИМПТОМОВ
ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И
АКТИВАЦИИ РАБОТОСПОСОБНОСТИ^{1,2}



• ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА «ЯДРО АСТЕНИИ»
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА¹

• ВОССТАНАВЛИВАЕТ БАЛАНС
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ¹

• УВЕЛИЧИВАЕТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ
ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗМА¹

• СПОСОБСТВУЕТ СНЯТИЮ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ
УСТАЛОСТИ И ПОВЫШЕНИЮ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

ОДНА ИЗ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ²

Первый приём



УТРОМ —
1 таблетка 100 мг

Второй приём



до 15:00 —
1 таблетка 100 мг

Продолжительность курса:

1-3 месяца

Повтор курсов:

2 раза в год



ФОРМА ВЫПУСКА:
ТАБЛЕТКИ 100 мг №30



Реклама

1. Путилина М.В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. Нервные болезни, 1*2022
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Актитропил

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-3

Перспективы применения терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции при диабетической полинейропатии

М.П. Бобров¹, Е.В. Екушева^{1,2}, В.Б. Войтенков^{1,3}, Е.В. Хоженко¹¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия²НИУ «БелГУ», Белгород, Россия³ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье исследуются перспективные направления применения терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для лечения диабетической полинейропатии (ДПН) — распространенного осложнения сахарного диабета, которое существенно снижает качество жизни пациентов. Консервативное лечение этого состояния не всегда эффективно, поэтому в статье рассматриваются альтернативные методы лечения, включая ТМС — метод, при котором применяется магнитная индукция для воздействия на структуры головного мозга. Применение ТМС для лечения ДПН показало определенные положительные результаты. В статье рассматриваются различные аспекты применения ТМС, включая протоколы, длительность курса лечения, дозировку и безопасность. Проводится обзор существующих российских и зарубежных исследований с рекомендациями по применению ТМС в клинической практике для лечения ДПН. Данные исследования демонстрируют потенциал применения ТМС в качестве дополнительного метода лечения ДПН. Однако для более глубокого понимания эффективности и механизмов действия ТМС при этом заболевании необходимы дальнейшие клинические исследования. Использование ТМС в лечении ДПН может представлять новое направление в области терапевтических методов, способствующих улучшению жизни пациентов с сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, осложнения, диабетическая полинейропатия, невропатическая боль, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, консервативное лечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бобров М.П., Екушева Е.В., Войтенков В.Б., Хоженко Е.В. Перспективы применения терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции при диабетической полинейропатии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):625–629. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-3.

Prospects for the use of therapeutic transcranial magnetic stimulation in diabetic polyneuropathy

M.P. Bobrov¹, E.V. Ekusheva^{1,2}, V.B. Voitenkov^{1,3}, E.V. Khozhenko¹¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation²Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation³Children's Research and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This article examines promising areas of therapeutic transcranial magnetic stimulation (TMS) for the treatment of diabetic polyneuropathy (DPN) — a common complication of diabetes mellitus, which significantly reduces the life quality of patients. Conservative therapy of this condition is not always effective; therefore, the article discusses alternative treatment methods, including TMS — a method in which magnetic induction is used to affect the brain structures. TMS use for the DPN treatment has shown certain positive results. The article discusses various aspects of the TMS use, including protocols, treatment duration, dosage and safety. A review of existing Russian and foreign studies with recommendations on the TMS use in clinical practice for the DPN treatment is being conducted. These studies demonstrate the potential of using TMS as an additional treatment method of DPN. However, there is a need in further clinical studies for a deeper understanding of the TMS efficacy and mechanisms of action in this disease. TMS use in the DPN treatment may represent a new direction in the field of therapeutic methods that contribute to improving the patient lives with diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetes mellitus, complications, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, rhythmic transcranial magnetic stimulation, conservative therapy.

FOR CITATION: Bobrov M.P., Ekusheva E.V., Voitenkov V.B., Khozhenko E.V. Prospects for the use of therapeutic transcranial magnetic stimulation in diabetic polyneuropathy. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):625–629 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-3.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем современной медицины. По данным International Diabetic Federation на 2017 г., этим заболе-

ванием страдал 451 млн человек во всем мире, а согласно прогнозам экспертов этой же федерации, их число к 2040 г. достигнет 642 млн [1]. В России на 01.01.2022 зарегистрировано 4 871 863 случая заболевания (3,35%

населения РФ), из них с СД 1 типа — 5,6% (271,4 тыс.) и с СД 2 типа — 92,3% (4,50 млн) случаев [2].

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина и его физиологического действия или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением и дисфункцией различных органов и систем, в частности глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [3]. Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из ведущих осложнений СД и отмечается у 43 и 24% пациентов при СД 1 типа и СД 2 типа соответственно [4]. Вместе с тем в зависимости от используемых у пациентов с СД критериев диагностики и методологии обследования частота ДПН может варьировать в широких пределах — от 25 до 90%, причем эти показатели существенно возрастают по мере увеличения длительности и степени тяжести заболевания, возраста и выраженности гипергликемии у пациентов с СД 1 и 2 типов [5].

Диагноз ДПН устанавливается при наличии симптомов или признаков поражения периферической нервной системы у больных с СД, при исключении других факторов развития полинейропатии [6, 7]. Одним из основных осложнений ДПН является диабетическая стопа, которая характеризуется болью, парестезиями и последующей потерей чувствительности в области стопы с развитием трофических нарушений, а нередко является причиной ампутации конечности.

Современные подходы к лечению полинейропатий, в том числе ДПН, подразумевают комплексный подход, воздействие на различные звенья патологического процесса. Существуют немедикаментозные методы, в частности лечебная физкультура, кинезиотерапия, рефлексотерапия, чрескожная электрическая стимуляция; фармакологические, малоинвазивные и хирургические методы лечения полинейропатии. К последним относятся: блокады периферических нервов и ганглиев, эпидуральные блокады, хирургическая нейромодуляция и деструктивные операции [8]. Фармакологическая терапия ДПН включает большое количество препаратов [8], выбор которых зависит от клинической картины, жалоб пациента и имеющихся коморбидных заболеваний.

Нейропатический болевой синдром является одним из наиболее частых проявлений ДПН, для терапии которого применяют лекарственные средства из группы противосудорожных препаратов (ПЭП) (габапентин, прегабалин, ламотриджин), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин), реже — трициклических антидепрессантов (амитриптилин) и еще реже — местные анестетики и опиоидные анальгетики [8–13].

Противосудорожные препараты эффективно влияют на патогенез формирования и поддержания нейропатического болевого синдрома, снижают выраженность апоптоза, уменьшают патологическую возбудимость нейронов, однако при их приеме нередко наблюдаются побочные эффекты в виде головокружения, сонливости и периферических отеков [8, 10].

Наиболее частым препаратом из группы местных анестетиков является лидокаин, который используется в лечебных блокадах, а также в виде пластыря [9]. Применение лидокаина может вызвать аллергические реакции (крапивницу, ангионевротический отек) и ограничено у паци-

ентов с хронической сердечной, почечной и печеночной недостаточностью [8]. Реже для терапии выраженного болевого синдрома используются опиоидные анальгетики (морфин, тапентадол, трамадол), при этом ранее проведенные исследования у пациентов с ДПН показали низкий уровень доказательности эффективности их применения [8, 14]. Опиоидные анальгетики при длительном применении вызывают зависимость, запоры, нарушение дыхания и расстройство когнитивных функций; кроме того, к лекарственным средствам данной группы применяются особые правила назначения и выписки рецептов [8].

Наличие указанных побочных эффектов и нежелательных явлений при фармакологической терапии ДПН, применение большого количества препаратов, в том числе для лечения основного заболевания (СД) и других коморбидных патологических состояний, может вызывать у пациента негативное отношение к рекомендованному лечению с пропуском приема препаратов. Все это в итоге приводит к развитию рефрактерной к лечению хронической боли, в связи с чем необходим поиск немедикаментозных и неинвазивных методов терапии, снижающих риск развития побочных эффектов и повышающих приверженность пациента лечению. Одним из таких направлений воздействия является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Способом неинвазивной стимуляции структур центральной и периферической нервной системы стала ТМС, основанная на феномене магнитной индукции [15, 16]. Используя различные параметры и методы стимуляции, можно изменять нервную возбудимость, повышая или снижая ее [17–19], в частности, использование серии импульсов (ритмическая ТМС, рТМС) в низкочастотном режиме (частота стимуляции 1 Гц и менее) вызывает снижение возбудимости церебральных нейронов, а высокочастотный режим стимуляции (5 Гц и более) приводит к противоположному эффекту, оказывая активизирующее влияние на межнейронные взаимодействия [20]. Применение рТМС вызывает модуляцию активности тормозного медиатора — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и других нейротрансмиттеров [20], влияет на процесс оксидативного стресса [21], способствует функциональному восстановлению нейронов и улучшению двигательных функций [22, 23].

Исходя из возможностей рТМС, возникает вопрос о применении данного метода в лечении поражений периферической нервной системы, в частности полинейропатий, в том числе ДПН. В обзоре литературы мы приводим анализ имеющихся данных о применении рТМС в терапии ДПН.

Особенность патогенеза ДПН заключается в том, что при хронической гипергликемии наступают метаболические нарушения, приводящие к накоплению метаболитов оксидативного стресса и нарушению липидного обмена. Эти процессы в свою очередь ведут к изменениям в структуре нервных волокон: происходит поражение шванновских клеток, нарушение микроциркуляции, из-за чего нарушается трофика аксонов, что и вызывает их непосредственное поражение [24].

При ДПН, самым распространенным вариантом которой является дистальная симметричная поли-

Таблица. Характеристики различных вариантов рТМС при диабетической полинейропатии
Table. Characteristics of various rTMS in diabetic polyneuropathy

Вариант рТМС, особенности rTMS type, patterns	Область стимуляции Stimulation area	Эффект Effect	Исследование Study
рТМС, 5 Гц / rTMS, 5 Hz Н- и 8-образная катушка, 5 Гц H- and 8-shaped coil, 5 Hz	Первичная моторная кора (M ₁) Primary motor cortex (M ₁)	Снижение уровня боли по ВАШ Pain reduction according to the VAS	T. Shimizu et al., 2017 [27]
рТМС, 20 Гц / rTMS, 20 Hz Н-образная катушка / H-shaped coil	Дорсолатеральная префронтальная кора (F ₃) правого полушария / Right dorsolateral prefrontal cortex (F3)	Снижение уровня боли по ВАШ и данным ноцицептивного рефлекса сгибания / Pain reduction according to the VAS and the nociceptive flexion reflex data	E. Onesti et al., 2013 [28]
рТМС, 5 Гц / rTMS, 5 Hz катушка в виде двойного контура double contour coil	Первичная моторная кора (M ₁) Primary motor cortex (M ₁)	Снижение уровня боли по ВАШ Pain reduction according to the VAS	L. Dongyang et al., 2021 [29]

Примечание. рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция.

Note. rTMS — rhythmic transcranial magnetic stimulation, VAS — visual analogue scale.

нейропатия, на начальных стадиях преимущественно страдают афферентные волокна, затем вовлекаются волокна вегетативной нервной системы (ВНС), далее двигательные аксоны [7]. Поражение ВНС характеризуется развитием вегетативных нейропатий с кардиоваскулярными, желудочно-кишечными, урогенитальными и другими проявлениями. Реже встречаются изолированные или множественные мононейропатии, радикулопатии и полирадикулопатии [24].

Одной из основных жалоб пациентов с ДПН, которая часто бывает первой причиной обращения их за медицинской помощью и последующей диагностики СД, является невропатическая боль, описываемая как «жгучая», «простреливающая», эквивалентами которой могут быть также парестезии и мучительные дизестезии. При данном варианте хронического болевого синдрома назначаются ПЭП и антидепрессанты, имеющие ряд побочных эффектов и не всегда позволяющие полностью контролировать боль [25]. Дополнительным методом терапии, который может эффективно повлиять на клиническую картину ДПН, является рТМС.

Метод рТМС широко используется в лечении различных болевых синдромов, возникающих вследствие инсульта, травмы нервной системы, фибромиалгии и других заболеваний [8, 26]. В последнее десятилетие опубликован ряд метаанализов и систематических обзоров, посвященных изучению влияния и эффективности рТМС при хронических болевых синдромах различного генеза. На данный момент в базе PubMed представлено более 800 публикаций, где в терапии различных болевых синдромов применяется метод рТМС, в том числе и при ДПН (см. таблицу). Данный метод включен в клинические рекомендации Российского общества по изучению боли как метод терапии нейропатической боли [8].

В своем исследовании T. Shimizu et al. [27] продемонстрировали эффективность применения высокочастотной (5 Гц) рТМС при лечении нейропатического болевого синдрома в нижних конечностях в виде снижения выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с имитацией этой процедуры или плацебо-стимуляции (см. таблицу). Было обнаружено, что применение Н-формы катушки позволяет значимо снизить выраженность боли по ВАШ, нежели использование 8-образной катушки, что, возможно, объясняется стимулированием более глубоких структур головного мозга

Н-образным индуктором и активированием нисходящей антиноцицептивной системы [28].

Для терапии рефрактерного к фармакологическому лечению болевого синдрома при ДПН L. Dongyang et al. [29] проводили на протяжении 5 дней стимуляцию островковой доли 31 пациенту. Было продемонстрировано, что при рТМС интенсивность болевого синдрома по ВАШ снижается более чем на 50% от исходных данных по сравнению с плацебо-стимуляцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полинейропатия при СД является прогрессирующим патологическим состоянием и одним из наиболее значимых осложнений СД, приводящим к нарушению трудоспособности, выраженной дезадаптации, ранней инвалидизации и смерти пациентов. Длительное время ДПН может оставаться незамеченной для больных и медицинских специалистов, что обуславливает позднее начало терапии и профилактики дальнейших осложнений, а также увеличивает вероятность развития рефрактерного к медикаментозному лечению болевого синдрома. Эти обстоятельства диктуют необходимость поиска методов, позволяющих повысить эффективность или дополнить проводимую фармакологическую терапию, улучшая качество жизни и прогноз заболевания.

Метод рТМС является перспективным для лечения труднокурабельных хронических болевых синдромов, в том числе при ДПН, оказывает положительное влияние на имеющийся метаболический синдром и предиабет. Метод рТМС безопасен, хорошо переносится, не имеет нежелательных явлений при проведении процедуры [30] и применяется в лечении полинейропатий различного генеза [31–33], что позволяет рекомендовать его к включению в клинические рекомендации по лечению СД.

Вместе с тем вопрос клинического использования рТМС при ДПН недостаточно изучен с точки зрения определения предикторов и критериев эффективности, не определен протокол стимуляции (область воздействия, режим дозирования, длительность и частота сеансов). Все это дает возможность для широкой научной деятельности по изучению и внедрению рТМС в лечение пациентов как с ДПН, так и с СД в целом.

Литература / References

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):104–123. DOI: 10.14341/DM13035.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104–123 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM13035.]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(2S):4–102. DOI: 10.14341/DM12507.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(2S):4–102 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12507.]
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. DOI: 10.14341/DM12759.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12759.]
5. Екушева Е.В. Диабетическая невропатия — междисциплинарная проблема в клинической практике. *РМЖ.* 2021;10:50–55.
[Ekusheva E.V. Diabetic neuropathy — an interdisciplinary problem in clinical practice. *RMJ.* 2021;10:50–55 (in Russ.).]
6. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;127:285–287. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.04.013.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17–S38. DOI: 10.2337/dc22-S002.
8. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;4:5–41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025.
[Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian association for the studying of pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;4:5–41 (in Russ.). DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025.]
9. Строчкин И.А., Фокина А.С. Современная терапия невропатической боли. Эффективная фармакотерапия. 2012;3:26–33.
[Strokov I.A., Fokina A.S. Modern therapy of neuropathic pain. *Effective pharmacotherapy.* 2012;3:26–33 (in Russ.).]
10. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: профилактика, лечение и реабилитация (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;3(57):68–77. DOI: 10.20340/vmirvz.2022.3.CLIN.4.
[Morozov A.M., Sorokovikova T.V., Zhukov S.V. et al. Diabetic distal polyneuropathy: prevention, treatment and rehabilitation (review). *Bulletin of the medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;3(57):68–77 (in Russ.). DOI: 10.20340/vmirvz.2022.3.CLIN.4.]
11. Екушева Е.В. Ламотриджин в терапии хронических болевых синдромов. *Медицинский алфавит.* 2020;22:5–8. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-5-8.
[Ekusheva E.V. Lamotrigine in treatment of chronic pain syndromes. *Medical alphabet.* 2020;22:5–8 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-5-8.]
12. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A. et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD010567. DOI: 10.1002/14651858.CD010567.pub2.
13. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
14. Duehmk R.M., Derry S., Wiffen P.J. et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub4.
15. Mann S.K., Malhi N.K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2023. PMID: 33760474.
16. Cole J.T. Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation and Magnetic Stimulation of the Human Nervous System. *Spinal Cord.* 2002;40:258–258. DOI: 10.1038/SJ.SC.3101293.
17. Meng Y., Zhang D., Hai H. et al. Efficacy of coupling intermittent theta-burst stimulation and 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance upper limb motor recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2020;38(1):109–118. DOI: 10.3233/RNN-190953.
18. Wang X., Mao Z., Ling Z., Yu X. Repetitive transcranial magnetic stimulation for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2020;267(3):791–801. DOI: 10.1007/s00415-019-09644-y.
19. Fitzgerald P., Fountain S., Daskalakis Z. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(12):2584–2590. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.06.712.
20. Куташов В.А., Ульянова О.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом в позднем восстановительном периоде с лечебно-реабилитационных позиций. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2018;24(3):73–80.
[Kutashov V.A., Ulyanova O.V. The use of transcranial magnetic stimulation in the complex treatment of patients with ischemic stroke in the late recovery period from the therapeutic and rehabilitation positions. *Vestnik fizioterapii i kurortologii.* 2018;24(3):73–80 (in Russ.).]
21. Tasset I., Pérez-Herrera A., Medina F.J. et al. Extremely low-frequency electromagnetic fields activate the antioxidant pathway Nrf2 in a Huntington's disease-like rat model. *Brain Stimul.* 2013;6(1):84–86. DOI: 10.1016/j.brs.2012.03.015.
22. Du J., Yang F., Hu J. et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101620. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.101620.
23. Полилова Ю.В., Дробышев В.А., Гецман Я.А., Шелякина О.В. Отдаленные результаты включения роботизированной механотерапии и транскраниальной магнитостимуляции в восстановительное лечение последствий спинальной травмы. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;2:63.
[Polilova Yu.V., Drobyshev V.A., Getsman Ya.A., Shelyakina O.V. Long-term results of the inclusion of robotic mechanotherapy and transcranial magnetostimulation in the rehabilitation treatment of the consequences of spinal injury. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016;2:63 (in Russ.).]
24. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):42. DOI: 10.1038/s41572-019-0097-9.
25. Умерова А.Р., Дорфман П., Орлова Е.А. Современные подходы к лечению диабетической полинейропатии. *РМЖ.* 2015;23(26):1538–1542.
[Umerova A.R., Dorfman P., Orlova E.A. Modern approaches to the treatment of diabetic polyneuropathy. *RMJ.* 2015;23(26):1538–1542 (in Russ.).]
26. Eldaief M.C., Press D.Z., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology: a review of established and prospective applications. *Neurol Clin Pract.* 2013;3(6):519–526. DOI: 10.1212/01.CPJ.0000436213.11132.8e.
27. Shimizu T., Hosomi K., Maruo T. et al. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil. *J Neurosurg.* 2017;127(5):1172–1180. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16815.
28. Onesti E., Gabriele M., Cambieri C. et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain.* 2013;17(9):1347–1356. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00320.x.

29. Dongyang L., Fernandes A.M., da Cunha P.H.M. et al. Posterior-superior insular deep transcranial magnetic stimulation alleviates peripheral neuropathic pain — A pilot double-blind, randomized cross-over study. *Neurophysiol Clin.* 2021;51(4):291–302. DOI: 10.1016/j.neucli.2021.06.003.
30. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Скрипченко Н.В., Дамулин И.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике и терапии болевых синдромов у детей и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(4):93–99. DOI: 10.17116/jnevro.201911904193.
[Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Skripchenko N.V., Damulin I.V. Transcranial magnetic stimulation in the diagnostic and treatment of pain syndromes in children and adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(4):93–99 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro.201911904193.]
31. Гидаятова М.О., Флейшман А.Н., Ямщикова А.В. Способ лечения профессиональной вегетативно-сенсорной полинейропатии верхних конечностей. Патент РФ № 2732349 С1. Опубликовано 15.09.2020. Бюл. № 26.
[Gidayatova M.O., Fleishman A.N., Yamshchikova A.V. Method of treatment of occupational autonomic-sensory polyneuropathy upper limbs. RF patent No. 2732349 С1. Published 09.15.2020. Bull. No. 26 (in Russ.).]
32. Мартынов И.Д., Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Петровский С.А. Использование транскраниальной магнитной стимуляции префронтальной коры при профессиональных полинейропатиях. *Медицина в Кузбассе.* 2022;21(3):86–90. DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-86-90.
[Martynov I.D., Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Petrovsky S.A. The use of transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in occupational polyneuropathies. *Medicina v Kuzbasse.* 2022;21(3):86–90 (in Russ.). DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-86-90.]
33. Гидаятова М.О., Мартынов И.Д., Ямщикова А.В., Флейшман А.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция префронтальной коры головного мозга для коррекции вегетативных нарушений у шахтеров с полинейропатией. *Гигиена и санитария.* 2021;100(7):679–682. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-7-679-682.
[Gidayatova M.O., Martynov I.D., Yamshchikova A.V., Fleishman A.N. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex for the correction of autonomic disorders in miners with polyneuropathy. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2021;100(7):679–682 (in Russ.). DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-7-679-682.]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бобров Максим Павлович — ординатор 2-го года кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0009-0000-5447-7320.

Екушева Евгения Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; старший научный сотрудник лаборатории проблем старения НИУ «БелГУ»; 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Войтенков Владислав Борисович — к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ ДНК-ЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия,

г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0003-0448-7402.

Хоженко Елена Владимировна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0003-0313-1754.

Контактная информация: Бобров Максим Павлович, e-mail: gintoky95@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.08.2023.

Поступила после рецензирования 25.08.2023.

Принята в печать 19.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maxim P. Bobrov — Resident of the 2nd year of the Department of Nervous Diseases and Neurological Rehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-5447-7320.

Evgenia V. Ekusheva — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurological Rehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe Road, Moscow, 125371, Russian Federation; Leading Researcher of the Laboratory "Problemy Starenia", Belgorod State University; 85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Vladislav B. Voitenkov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurological Rehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; Head of the Department of Functional Diagnostics, Children's Research and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency; 9, Professor Popov Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0448-7402.

Elena V. Khozhenko — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurological Rehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0313-1754.

Contact information: Maxim P. Bobrov, e-mail: gintoky95@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.08.2023.

Revised 25.08.2023.

Accepted 19.09.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-4

Головная боль и гипотиреоз

Е.В. Пархоменко¹, Е.В. Екушева^{2,3}, С.И. Куликова¹

¹ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

³НИУ «БелГУ», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Гипотиреоз обычно проявляется широким спектром симптомов со стороны различных систем организма, включая нервную. Установлено, что приблизительно 30% пациентов со сниженной функцией щитовидной железы страдают от головной боли (ГБ), которая связана с дефицитом тиреоидных гормонов. Как первичный, так и вторичный гипотиреоз может не только приводить к возникновению вторичной ГБ, но и усугублять ранее существующую первичную ГБ, чаще всего мигрень. Известно, что ГБ чаще встречается у женщин, особенно при наличии мигрени в анамнезе. В повседневной клинической практике ГБ, связанную с гипотиреозом, редко диагностируют как самостоятельную форму вторичной ГБ. Чаще первичные ГБ, такие как мигрень и ГБ напряжения, расценивают как сопутствующие заболевания у пациентов со сниженной функцией щитовидной железы. На сегодняшний день данные о взаимосвязи между гипотиреозом и мигренью, а также гипотиреозом и ГБ напряжения противоречивы и установить, какой процесс первичный, а какой вторичный, не всегда возможно. Патфизиологические основы, объясняющие связь гипотиреоза и ГБ/мигрени, до сих пор не изучены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз, головная боль, мигрень, головная боль напряжения, тиреотропный гормон, гипоталамус, левотироксин, тиреоидит Хашимото, энцефалопатия Хашимото, профилактическая терапия мигрени.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пархоменко Е.В., Екушева Е.В., Куликова С.И. Головная боль и гипотиреоз. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):630–634. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-4.

Cephalgia and hypothyroidism

E.V. Parkhomenko¹, E.V. Ekusheva^{2,3}, S.I. Kulikova¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

²Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Hypothyroidism is usually manifested by a wide range of symptoms from various body systems, including the nervous system. It was found that approximately 30% of patients with decreased thyroid function suffer from cephalgia, which is associated with a thyroid hormone deficiency. Both primary and secondary hypothyroidism can not only lead to secondary cephalgia but also aggravate pre-existing primary cephalgia, most commonly migraine. It is known that cephalgia is more common in women, especially if there is a history of migraine. In everyday clinical practice, cephalgia associated with hypothyroidism is rarely diagnosed as an independent form of secondary cephalgia. More commonly, primary cephalgia, such as migraine and tension headache, are regarded as concomitant diseases in patients with decreased thyroid function. To date, data on the association between hypothyroidism and migraine, as well as hypothyroidism and tension headache are contradictory and it is not always possible to determine which process is primary or secondary. The pathophysiological basis explaining the association between hypothyroidism and cephalgia/migraine has not yet been studied.

KEYWORDS: hypothyroidism, cephalgia, migraine, tension headache, thyroid-stimulating hormone, hypothalamus, levothyroxine, Hashimoto's thyroiditis, Hashimoto's encephalopathy, preventive migraine treatment.

FOR CITATION: Parkhomenko E.V., Ekusheva E.V., Kulikova S.I. Cephalgia and hypothyroidism. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):630–634 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-4.

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз — заболевание, характеризующееся снижением количества гормонов щитовидной железы. Первичный приобретенный гипотиреоз составляет примерно 99% всех случаев гипотиреоза и является одним из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний. Согласно результатам крупного популяционного исследования NHANES-III [1] его распространенность составляет 4,6% (0,3% — манифестный, 4,3% — субклинический)¹.

По данным Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза [2, 3], приблизительно у 12% взрослого населения диагностируют субклинический гипотиреоз, а среди людей пожилого возраста — у 10% [4].

Клинические проявления гипотиреоза неспецифичны [5]. Наиболее часто встречаются выраженная утомляемость, сонливость, зябкость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отеки лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, охриплость голоса

¹ Клинические рекомендации. Гипотиреоз. Российская ассоциация эндокринологов. 2021 (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/531_3?ysclid=lnvepu10cs953862296 (дата обращения: 05.06.2023).

и подавленное настроение¹. В популяционном исследовании случай — контроль [6] у пациентов с гипотиреозом чаще всего отмечались усталость (81%), сухость кожи (63%) и одышка (51%). Среди 34 исследованных симптомов лишь 13 статистически значимо чаще встречались при гипотиреозе, при этом ни один из них не оказался специфичным и достаточным для принятия решения о необходимости оценки функции щитовидной железы [6].

Взаимосвязь гипотиреоза и головной боли (ГБ) известна более 60 лет [7, 8]. Несмотря на то, что как врачи, так и пациенты зачастую не связывают ГБ с гипотиреозом, возможно, это одно из наиболее частых клинических проявлений дефицита тиреоидных гормонов и встречается примерно у трети пациентов [8–11]. Первичный и вторичный гипотиреоз может приводить как к развитию вторичной ГБ, так и усугублять ранее имеющуюся первичную ГБ, чаще всего мигрень.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что первичные ГБ и гипотиреоз являются коморбидными заболеваниями, между которыми существует двунаправленная связь [12]. Однако в ретроспективном исследовании I. Spanou et al. [13] специфической связи между подтипами первичной ГБ и конкретным заболеванием щитовидной железы обнаружено не было. Вместе с тем среди пациентов с первичной ГБ продемонстрирована высокая распространенность нарушений функции щитовидной железы в целом и гипотиреоза в частности [13].

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Согласно третьему изданию Международной классификации ГБ ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders) связанную с гипотиреозом ГБ относят к разделу «Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза» [14]. Это двусторонняя, непуглисирующая ГБ, уменьшающаяся после нормализации уровня гормонов щитовидной железы.

Диагностические критерии ГБ, связанные с гипотиреозом [14]:

A. ГБ, отвечающая критерию C.

B. Диагностирован гипотиреоз.

C. Доказательство причинно-следственной связи продемонстрировано как минимум двумя следующими характеристиками:

- 1) ГБ развивается в тесной временной связи с началом гипотиреоза или привела к его диагностике;
 - 2) выполняется одно или оба следующих условия:
 - а) ГБ значительно усиливается одновременно с ухудшением течения гипотиреоза;
 - б) ГБ значительно уменьшается или прекращается одновременно с улучшением или разрешением гипотиреоза;
 - 3) ГБ имеет одну или обе следующие характеристики:
 - а) двусторонняя локализация;
 - б) постоянная.
- D. Не соответствует другому диагнозу ICHD-3.

В представленных диагностических критериях описание ГБ ограничено лишь двумя характеристиками: постоянством и двусторонней локализацией боли.

В исследовании T. Moreau et al. [10] показано, что у пациентов с гипотиреозом, как правило, наблюдается постоянная ГБ небольшой интенсивности, непуглисирующего характера и двусторонней локализации, которая проходит с началом заместительной гормональной терапии основного

заболевания. Также отмечается, что этот вариант ГБ никогда не сопровождается тошнотой или рвотой. Вместе с тем в исследовании L. Carvalho et al. [15] показано, что у пациентов с гипотиреозом может возникать и эпизодическая односторонняя пульсирующая ГБ умеренной или высокой интенсивности, сопровождающаяся тошнотой и/или рвотой. Вышеперечисленные характеристики ГБ соответствуют диагностическим критериям мигрени. Если до развития гипотиреоза мигрени в анамнезе пациента отсутствовали, то такую ГБ с мигренозным фенотипом следует расценивать как вторичную, связанную с гипотиреозом.

В исследовании [10] показано, что интенсивность и продолжительность ГБ, обусловленной гипотиреозом, уменьшались в течение 2 нед. после начала лечения левотироксином натрия у 58% и ГБ полностью проходила у 42% пациентов в течение последующих 12 мес. наблюдения. Подавляющее большинство пациентов с гипотиреозом в течение первых 2 мес. приема заместительной тиреоидной терапии отмечали уменьшение интенсивности ГБ [15].

Причина, по которой далеко не у всех пациентов с гипотиреозом возникает ГБ, остается неизвестной. Имеющиеся в настоящее время исследования не обнаружили факторов, связанных с возникновением ГБ при гипотиреозе (пол, возраст, первичный или вторичный вариант заболевания, уровень гормонов щитовидной железы, наличие артериальной гипертензии, ожирения и др.) [15].

МИГРЕНЬ И ГИПОТИРЕОЗ

Установлено, что распространенность гипотиреоза у пациентов с первичной ГБ выше, чем в общей популяции [16]. Однако ряд исследователей только мигрень и гипотиреоз считают коморбидными заболеваниями [17].

По данным литературы, снижение функции щитовидной железы у пациентов с мигренью наблюдается в 3% случаев [16]. С другой стороны, развитие гипотиреоза у пациентов с мигренью может привести к изменению ее течения и переходу из эпизодической в хроническую. Среди пациентов с хронической мигренью гипотиреоз встречается в 8,4 раза чаще, чем среди пациентов с эпизодической формой заболевания. Таким образом, гипотиреоз может быть фактором риска хронизации ГБ [18, 19]. Однако при развитии хронической ежедневной ГБ у пациентов с гипотиреозом всегда остается открытым вопрос: наблюдаем ли мы учащение приступов мигрени на фоне гормональной дисфункции или это дебют ГБ, обусловленной гипотиреозом?

В случаях, когда ГБ является одним из симптомов гипотиреоза, можно ожидать положительный ответ на терапию левотироксином натрия и назначение профилактического лечения мигрени может и не понадобиться. Показано, что при нормализации уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне лечения левотироксином натрия наблюдается снижение тяжести и частоты приступов мигрени [15, 20]. Вместе с тем известно, что треть пациентов с ГБ не отвечают на заместительную тиреоидную терапию. В связи с этим предлагается следующая тактика: если ГБ сохраняется после 3 мес. лечения гипотиреоза, рекомендуется использовать комбинацию левотироксина натрия с препаратами для профилактического лечения мигрени (лекарственные средства из группы β -адреноблокаторов, противоспазматические препараты, антидепрессанты, моноклональные антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду (CGRP) или его рецептору, ботулинический токсин типа А).

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ГБ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Механизмы, объясняющие возникновение ГБ у пациентов с гипотиреозом, недостаточно изучены. Предполагается несколько таких механизмов, включая однонаправленные или двунаправленные причинно-следственные связи между ГБ и гипотиреозом, общие генетические факторы и факторы окружающей среды. Природа тесных взаимоотношений мигрени и дисфункции щитовидной железы также остается неясной: ряд исследователей [18, 21] предполагают, что мигрень увеличивает риск развития дисфункции щитовидной железы, в то время как в других работах такая связь не обнаружена [15, 22].

В последнее десятилетие продолжается активное изучение генетических факторов в основе коморбидности мигрени и гипотиреоза. Определены возможные гены-кандидаты, ответственные за риск развития как мигрени, так и аутоиммунного заболевания щитовидной железы [23, 24]. Большая часть генов, участвующих в развитии этих заболеваний связаны с нарушениями регуляции иммунной системы [25]. Было продемонстрировано, что выработка гормонов щитовидной железы и регуляция иммунной системы взаимосвязаны [26].

В настоящее время представлена гипотеза о роли гипоталамуса в формировании коморбидных взаимоотношений мигрени и дисфункции щитовидной железы. Развитие приступа мигрени связано с нарушением функции гипоталамуса и лимбической системы, а нейроэндокринные изменения в гипоталамусе, происходящие во время приступа, закономерно приводят к изменению уровня гормонов, в частности ТТГ, тестостерона и гормона роста. Болевые импульсы, поступающие в гипоталамус во время приступа мигрени, могут способствовать повышению или снижению уровней ТТГ и свободного тироксина (в зависимости от индивидуальной установки оси гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа), приводя к нарушению функции щитовидной железы [27]. Эти патофизиологические механизмы, вероятно, лежат в основе связи мигрени и гипотиреоза, как первичного, так и вторичного, причем во втором случае наблюдается биологическая плейотропия, а не причинно-следственная связь.

Фундаментальные исследования, проведенные в последние десятилетия, подтвердили, что CGRP играет ключевую роль в патофизиологии мигрени. С другой стороны, показано, что уровень CGRP повышен при заболеваниях щитовидной железы (с развитием как гипотиреоза, так и гипертиреоза) [28], что, в свою очередь, повышает «восприимчивость» пациентов к приступам мигрени [23].

У пациентов с первичным гипотиреозом отмечается дефицит кальцитонина [29], вместе с тем роль кальцитонина и его взаимодействие с системой CGRP при мигрени неизвестны [30]. В одном из исследований [31] сообщалось о хронизации мигрени у пациентов с гипотиреозом, принимающих левотироксин натрия, в связи с возможной недостаточной секрецией кальцитонина.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ

У пациентов с гипотиреозом может наблюдаться вторичное повышение уровня пролактина [32]. Возможное участие этого гормона и его рецепторов в патофизиологии мигрени в настоящее время продемонстрировано в нескольких клинических исследованиях [33]. Высказывается предположение, что повышенный уровень пролак-

тина способствует хронизации и прогрессированию заболевания [34, 35]. Известно, что пролактин экспрессируется на CGRP-иммунопозитивных сенсорных волокнах и способствует высвобождению CGRP [36], в частности, в экспериментальных исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что пролактин усиливает высвобождение CGRP. Таким образом, высокий уровень этого гормона через систему CGRP может повышать чувствительность сенсорных нейронов и, соответственно, увеличивать вероятность развития очередного приступа мигрени [37].

В клинических исследованиях продемонстрировано снижение выраженности и частоты ГБ при нормализации уровня пролактина [36, 38]. Следует отметить, что мигрениподобная ГБ, связанная с гиперпролактинемией, часто не отвечает на профилактическую терапию препаратами с доказанной эффективностью и уменьшается только после нормализации уровня пролактина [39]. С другой стороны, некоторые лекарственные препараты, применяемые в лечении мигрени, могут влиять на уровень пролактина [40], в частности, ацетаминофен, триптаны и пропранолол снижают его содержание, тогда как применение вальпроевой кислоты, напротив, приводит к повышению его уровня [35].

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ ПРИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ХАШИМОТО

Тиреоидит Хашимото — наиболее распространенное заболевание, приводящее к первичному гипотиреозу у детей и взрослых [41]. Для этой патологии характерно наличие антитиреоидных антител, что может стать патогенетической причиной развития энцефалопатии Хашимото (ЭХ) [42].

Энцефалопатия Хашимото — редкое аутоиммунное неврологическое расстройство с крайне полиморфными клиническими проявлениями, плохо диагностируемое в клинической практике (см. таблицу). Выраженная ГБ развивается в начале заболевания в 80% случаев наряду с нарушением сна, депрессией и апатией, однако она не является основной жалобой пациентов с ЭХ, поскольку затмевается более выраженными аффективными, когнитивными или неврологическими симптомами [45].

Поскольку у пациентов с ЭХ при высокой концентрации антитиреоидных антител эффективны глюкокортикоиды [45], синдром также называют стероидозависимой энцефалопатией, связанной с аутоиммунным тиреоидитом (Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with autoimmune Thyroiditis, SREAT) [46].

Патогенез ЭХ до сих пор не изучен. Предполагается, что в основе его развития лежит церебральное аутоиммунное воспаление вследствие перекрестного поражения головного мозга антитиреоидными антителами [47].

Предполагается, что антитела, изначально «направленные» против щитовидной железы, проникают через гематоэнцефалический барьер в паренхиму головного мозга, вызывая аутоиммунный лимфоцитарный ответ, основанный на общих антигенах между мозгом и щитовидной железой. Среди других вероятных причин развития ЭХ обсуждаются: изолированный васкулит центральной нервной системы вследствие преципитации иммунных комплексов, пандисавтономия, демиелинизация, интратекальный синтез тиреоидных антител, глобальная гипоперфузия, низкий уровень гипокретина 1 в цереброспинальной жидкости (в случаях гиперсонливости или комы) и изменения соотношения эстроген/прогестерон в лютеиновую фазу

Таблица. Основные клинические проявления энцефалопатии Хашимото [43, 44]**Table.** Main clinical manifestations of Hashimoto's encephalopathy [43, 44]

Виды нарушений / Disorder type	Основные проявления / Main manifestations
Аффективные нарушения / Affective disorders	Депрессия, апатия, острые психотические состояния (бред, психомоторное возбуждение, галлюцинации) Depression, apathy, acute psychotic episodes (delirium, psychomotor agitation, hallucinations)
Когнитивные нарушения / Cognitive disorders	Брадикардия, грубые флюктуации внимания, амнезия, персеверации, импульсивность Bradycardia, severe fluctuations of attention, amnesia, perseveration, impulsivity
Клинические варианты ГБ Clinical types of cephalgia	Головная боль имитирующая мигрень с аурой, новая ежедневная персистирующая ГБ в виде гемикрании континуа без краниальных вегетативных симптомов / Headache imitating migraine aura, a new daily persistent headache in the form of hemicrania continua without cranial vegetative symptoms
Другие нарушения / Other disorders	Нарушение цикла «сон — бодрствование», нарушение сознания, эпилептические приступы Disorder of the sleep-wake cycle, impaired consciousness, epileptic seizures

у женщин с обострениями, связанными с менструальным циклом [45, 46].

С учетом относительно редкой встречаемости заболевания (2,1 случая на 100 000 взрослого населения [48]) и недостаточно изученного патогенеза специальных исследований по лечению ГБ у пациентов с ЭХ не проводилось. Глюкокортикоиды показаны большинству пациентов с ЭХ, их назначение позволяет уменьшить выраженность ГБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотиреоз может приводить к развитию вторичной ГБ и усугублять течение имевшейся ранее первичной ГБ, в частности мигрени. ГБ, связанная с гипотиреозом, может иметь смешанный фенотип с клиническими особенностями ГБ напряжения и мигрени, не отвечающими диагностическим критериям первичной ГБ.

Современные руководства не рекомендуют рутинное исследование ТТГ при ГБ, но, возможно, стоит оценивать уровень этого гормона у пациентов с хронической ГБ при наличии дополнительных жалоб на утомляемость, когнитивные и психические нарушения. При выявлении гипотиреоза у пациента с ГБ необходимо инициировать заместительную тиреоидную терапию левотироксином натрия. При сохранении ГБ на фоне компенсации гипотиреоза к лечению следует добавить препараты для профилактического лечения мигрени.

Литература / References

- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001–2002 (ICPSR 25502). DOI: 10.3886/ICPSR25502.v5.
- Jonklaas J, Bianco A.C., Bauer A.J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
- Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- Jurado-Flores M., Warda F., Mooradian A. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *J Endocr Soc*. 2022;6(2):bvab194. DOI: 10.1210/endo/bvab194.
- Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Гипотиреоз — междисциплинарная проблема. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(9):509–515. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515. [Verbovaya A.F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I. Hypothyroidism is an interdisciplinary problem. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):509–515 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515.
- Carlé A., Pedersen I.B., Knudsen N. et al. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):593–602. DOI: 10.1530/EJE-14-0481.

- Fenichel N.M. Chronic headache due to masked hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1948;29(3):456–460. DOI: 10.7326/0003-4819-29-3-456.
- Jones A.C.Jr. Hypothyroidism as a cause of headache. *AMA Arch Otolaryngol*. 1955;62(6):583–585. DOI: 10.1001/archotol.1955.03830060015004.
- Spanou I., Bougea A., Liakakis G. et al. Relationship of Migraine and Tension-Type Headache With Hypothyroidism: A Literature Review. *Headache*. 2019;59(8):1174–1186. DOI: 10.1111/head.13600.
- Moreau T., Manceau E., Giroud-Baleyrier F. et al. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome under thyroid hormone therapy. *Cephalalgia*. 1998;18(10):687–689. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1998.1810687.x.
- Lima M.F., Vilar L., Carvalho A.H.F. et al. Headache attributed to hypothyroidism. *Headache Medicine*. 2010;1:41–45.
- Caponnetto V., Deodato M., Robotti M. et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2021;22(1):71. DOI: 10.1186/s10194-021-01281-z.
- Spanou I., Christidi F., Liakakis G. et al. Primary headache subtypes and thyroid dysfunction: Is there any association? *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(11):695–699. DOI: 10.1590/0004-282X20200070.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Lima Carvalho M.F., de Medeiros J.S., Valença M.M. Headache in recent onset hypothyroidism: Prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. *Cephalalgia*. 2017;37(10):938–946. DOI: 10.1177/0333102416658714.
- Lisotto C., Mainardi F., Maggioni F. et al. The comorbidity between migraine and hypothyroidism. *J Headache Pain*. 2013;14:2377. DOI: 10.1186/1129-2377-14-s1-p138.
- Tietjen G.E., Herial N.A., Hardgrove J. et al. Migraine comorbidity constellations. *Headache*. 2007;47(6):857–865. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00814.x.
- Martin A.T., Pinney S.M., Xie C. et al. Headache Disorders May Be a Risk Factor for the Development of New Onset Hypothyroidism. *Headache*. 2017;57(1):21–30. DOI: 10.1111/head.12943.
- Bigal M.E., Sheftell F.D., Rapoport A.M. et al. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*. 2002;42(7):575–581. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2002.02143.
- Mirouliaei M., Fallah R., Bashardoost N. et al. Efficacy of levothyroxine in migraine headaches in children with subclinical hypothyroidism. *Iran J Child Neurol*. 2012;6(4):23–26. PMID: 24665276.
- Khan H.B., Shah P.A., Bhat M.H. et al. Association of hypothyroidism in patients with migraine and tension-type headache disorders in Kashmir, North India. *Neurology Asia*. 2015;20(3):257–261.
- Rubino E., Rainero I., Garino F. et al. Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-control study. *Cephalalgia*. 2019;39(1):15–20. DOI: 10.1177/0333102418769917.
- Tasnim S., Nyholt D.R. Migraine and thyroid dysfunction: Co-occurrence, shared genes and biological mechanisms. *Eur J Neurol*. 2023;30(6):1815–1827. DOI: 10.1111/ene.15753.
- Tasnim S., Wilson S.G., Walsh J.P. et al. Cross-Trait Genetic Analyses Indicate Pleiotropy and Complex Causal Relationships between Headache and Thyroid Function Traits. *Genes (Basel)*. 2022;21;14(1):16. DOI: 10.3390/genes14010016.

25. Balcziak L.K., Russo A.F. Dural immune cells, CGRP, and migraine. *Front Neurol.* 2022;13:874193. DOI: 10.3389/fneur.2022.874193.
26. Wenzek C., Boelen A., Westendorf A.M. et al. The interplay of thyroid hormones and the immune system — where we stand and why we need to know about it. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(5):R65–R77. DOI: 10.1530/EJE-21-1171.
27. May A., Burstein R. Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia.* 2019;39(13):1710–1719. DOI: 10.1177/0333102419867280.
28. Greer J.M., Broadley S., Pender M.P. Reactivity to novel autoantigens in patients with coexisting central nervous system demyelinating disease and autoimmune thyroid disease. *Front Immunol.* 2017;8:514. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00514.
29. Jacqies-Jean B., Demesster-Mirkine N., Borkowski A. et al. Calcitonin deficiency in primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(4):700–703. DOI: 10.1210/jcem-62-4-700.
30. Hargreaves R., Olesen J. Calcitonin gene-related peptide modulators — the history and renaissance of a new migraine drug class. *Headache.* 2019;59(6):951–970. DOI: 10.1111/head.13510.
31. Filipchuk M., Gassmann J., Castro Zamparella T. et al. High rates of (treated) hypothyroidism among chronic migraine patients consulting a specialized headache clinic: are we missing something? *Neurol Sci.* 2022;43(2):1249–1254. DOI: 10.1007/s10072-021-05424-7.
32. Sharma L.K., Sharma N., Gadpayle A.K. et al. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med.* 2016;35:106–110. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.012.
33. Al-Karaghali M.A., Kalatharan V., Ghanizada H. et al. Prolactin in headache and migraine: A systematic review of clinical studies. *Cephalalgia.* 2023;43(2):3331024221136286. DOI: 10.1177/03331024221136286.
34. Cavestro C., Rosatello A., Marino M.P. et al. High prolactin levels as a worsening factor for migraine. *J Headache Pain.* 2006;7:83–89. DOI: 10.1007/s10194-006-0272-8.
35. Szewczyk A.K., Ulutas S., Aktürk T. et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Prolactin and oxytocin: potential targets for migraine treatment. *J Headache Pain.* 2023;27;24(1):31. DOI: 10.1186/s10194-023-01557-6.
36. Avona A., Mason B.N., Burgos-Vega C. et al. Meningeal CGRP-Prolactin Interaction Evokes Female-Specific Migraine Behavior. *Ann Neurol.* 2021;89:1129–1144. DOI: 10.1002/ana.26070.
37. Diogenes A., Patwardhan A.M., Jeske N.A. et al. Prolactin modulates TRPV1 in female rat trigeminal sensory neurons. *J Neurosci.* 2006;26(31):8126–8136. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0793-06.2006.
38. Kallestrup M.-M., Kasch H., Østerby T. et al. Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment. *Cephalalgia.* 2014;34:493–502. DOI: 10.1177/0333102413515343.
39. Busson G., Usai S., Moschiano F. How to investigate and treat: headache and hyperprolactinemia. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16:365–370. DOI: 10.1007/s11916-012-0267-x.
40. Müller E.E., Locatelli V., Cella S. et al. Prolactin-lowering and -releasing drugs mechanisms of action and therapeutic applications. *Drugs.* 1983;25:399–432. DOI: 10.2165/00003495-198325040-00004.
41. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:883–890. DOI: 10.1007/s40618-020-01477-1.
42. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367.
43. Huete A.J., Sanchez-Del-Rio M., Franch O. Hashimoto's encephalopathy mimicking migraine with aura. *Headache.* 2007;47(1):130–131. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00660.
44. Jacome D. New Daily Persistent Headache As A Presenting Symptom Of Hashimoto's Encephalopathy. *WebmedCentral NEUROLOGY.* 2010;1(10):WMC00960. DOI: 10.9754/journal.wmc.2010.00960.
45. Chaudhuri A., Behan P.O. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem.* 2003;10(19):1945–1953. DOI: 10.2174/0929867033456945.
46. Castillo P., Woodruff B., Caselli R. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006;63(2):197–202. DOI: 10.1001/archneur.63.2.197.
47. Chaudhuri J., Mukherjee A., Chakravarty A. Hashimoto's Encephalopathy: Case Series and Literature Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(4):167–175. DOI: 10.1007/s11910-023-01255-5.
48. Mocellin R., Walterfang M., Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs.* 2007;21:799–811. DOI: 10.2165/00023210-200721100-00002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пархоменко Екатерина Васильевна — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0003-0489-9845.

Екушева Евгения Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» НИУ «БелГУ»; 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Куликова Светлана Игоревна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора З.С. Баркагана ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0002-3232-8540.

Контактная информация: Пархоменко Екатерина Васильевна, e-mail: parekva@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.08.2023.

Поступила после рецензирования 05.09.2023.

Принята в печать 28.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina V. Parkhomenko — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery with the course of Continuing Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Moscow, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0489-9845.

Evgenia V. Ekusheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurological Rehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, 125371, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher of the Laboratory "Problemy Stareniya" (Aging Problems), Belgorod State University; 85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Svetlana I. Kulikova — Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after prof. Z.S. Barkagan, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Moscow, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3232-8540.

Contact information: Ekaterina V. Parkhomenko, e-mail: parekva@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 12.08.2023.

Revised 05.09.2023.

Accepted 28.08.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-7

Проблемы психических дисфункций в условиях пандемии COVID-19

П.И. Литвиненко¹, О.В. Цыганкова^{2,3}, Л.Д. Хидирова^{2,4}, А.А. Старичкова^{2,5}¹ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина», Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия³НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия⁴ГБУЗ НСО НОККД, Новосибирск, Россия⁵ГБУЗ НСО «НОГ № 2 ВВ», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Накопленный на сегодняшний день мировой опыт работы в кризисных ситуациях показывает, что психологическую помощь пострадавшим от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказывают в основном разово — по факту произошедшего, в то время как необходимая последующая психологическая реабилитация и профилактические меры мало практикуются. Воздействие мощного стрессогенного фактора сопряжено в большинстве случаев с повышением уровня депрессии и тревожности, которые могут оказать негативное влияние не только на качество жизни пациента, но и на прогноз, как краткосрочный, так и долгосрочный. Вследствие повышенного стресса может снижаться иммунитет, что, в свою очередь, снижает порог устойчивости к инфекционным заболеваниям, в том числе к COVID-19. В этой связи информационная записка ВОЗ «Психическое здоровье и психосоциальные факторы при вспышке COVID-19», помимо обращения к населению, находящемуся в условиях пандемии, содержит рекомендации специалистам, оказывающим различные виды помощи населению по сохранению психического здоровья и стабилизации психологического статуса. Изложение актуальных взглядов на проблему психических дисфункций в условиях пандемии COVID-19 как со стороны пациентов, так и со стороны медицинских работников и составило предмет настоящего обзора литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психические нарушения, тревога, депрессия, инсомния, пандемия, COVID-19, медицинские работники.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Литвиненко П.И., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Старичкова А.А. Проблемы психических дисфункций в условиях пандемии COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(10):635–643. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-7.

Problems of mental disorder in the context of the COVID-19 pandemic

P.I. Litvinenko¹, O.V. Tsygankova^{2,3}, L.D. Khidirova^{2,4}, A.A. Starichkova^{2,5}¹Clinical Hospital "RZD-Medicine", Novosibirsk, Russian Federation²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation⁴Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation⁵Novosibirsk Military Regional Hospital No. 2, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Nowadays, the accumulated world experience of working in crisis situations shows that psychological assistance to patients experienced COVID-19 is provided mainly on a one-time basis — upon the fact of the incident, while the necessary subsequent psychological rehabilitation and preventive measures are not enough practiced. In most cases, the impact of a powerful stress factor is associated with an increase in the level of depression and anxiety, which can have a negative effect not only on the patient's life quality, but also on the prognosis, both short-term and long-term. The increased stress have an influence on the immunity decrease, which, in turn, reduces the threshold of resistance to infectious diseases, including COVID-19. In this regard, the WHO information note "Mental Health and Psychosocial Factors in the COVID-19 Outbreak", in addition to the appeal to the population during pandemic, contains recommendations for specialists providing various assistance types to preserve mental health and stabilize psychological state of the population. The presentation of current views on the problem of mental disorders during COVID-19 pandemic, both in patients and medical specialists, is the subject of this literature review.

KEYWORDS: mental disorders, anxiety, depression, insomnia, pandemic, COVID-19, medical specialists.

FOR CITATION: Litvinenko P.I., Tsygankova O.V., Khidirova L.D., Starichkova A.A. Problems of mental disorder in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(10):635–643 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-7.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Инфекция, вызванная новым возбудителем — коронавирусом SARS-CoV-2, оказала

значительное влияние на здоровье населения, в том числе с точки зрения развития психических нарушений. В современных рекомендациях уделено недостаточно внимания диагностике и коррекции нарушений психики как у пациентов с COVID-19 и их родственников, так и у меди-

цинского персонала, оказывающего соответствующую помощь. Расширение представлений о распространенности и характере психических нарушений, выделение факторов риска их возникновения, а также особенностей их патогенеза в период пандемии COVID-19 — актуальная задача, решение которой позволит сформировать соответствующие терапевтические и профилактические рекомендации.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

По результатам ряда исследований, проведенных в общей популяции во время пандемии COVID-19, отмечены высокие показатели распространенности тревоги (15–45% против 4–7% до пандемии), депрессии (16–50% против 5–9%) и инсомнии (20–35% против 7–13%)¹ [1, 2]. География распространенности тревожных расстройств, связанных с пандемией COVID-19, представлена на рис. 1, большого депрессивного расстройства — на рис. 2 [3].

Вероятными факторами риска тревожно-депрессивных расстройств среди населения в целом стали подозрение на наличие у респондентов коронавирусной инфекции или контакта с инфицированными [4, 5], нахождение на карантине [6], плохая самооценка состояния здоровья [4, 6], наличие хронических заболеваний в анамнезе [4–6], а также женский пол [5–8]. Систематический обзор и метаанализ, посвященные изучению распространенности тревоги и депрессии в 204 странах и территориях в 2020 г., показали не только гендерные, но и возрастные особенности: максимум случаев депрессии и тревоги пришелся на возраст 20–24 года [3], а наименее восприимчивой к негативным последствиям пандемии оказалась психика людей пожилого возраста [7]. Лица с психическими заболеваниями в анамнезе оказались более чувствительны к внешним стрессовым факторам, в том числе к социальной изоляции вследствие пандемии COVID-19 [5–8]. Кроме того, повысили уровень тревоги и депрессии факторы, не связанные со здоровьем, такие как низкий социальный статус [4, 6], уровень образования [5, 6], безработица [4–7], беспокой-

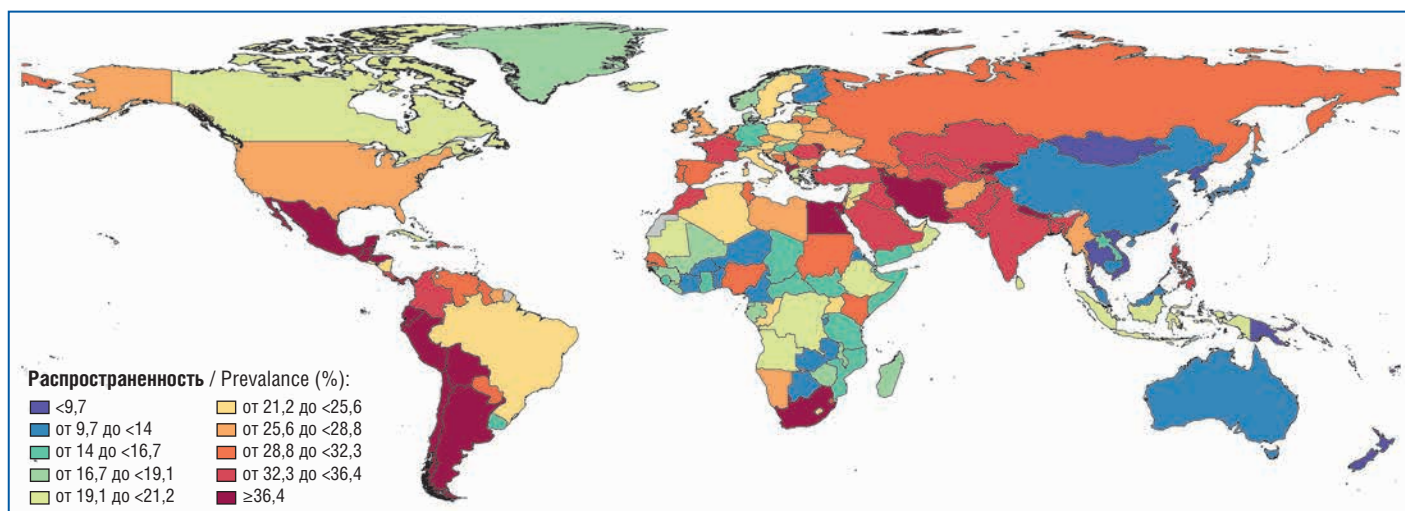


Рис. 1. Распространенность тревожных расстройств в мире в связи с пандемией COVID-19 (адаптировано по [3])

Fig. 1. Prevalence of anxiety disorders worldwide due to the COVID-19 pandemic (adapted by [3])

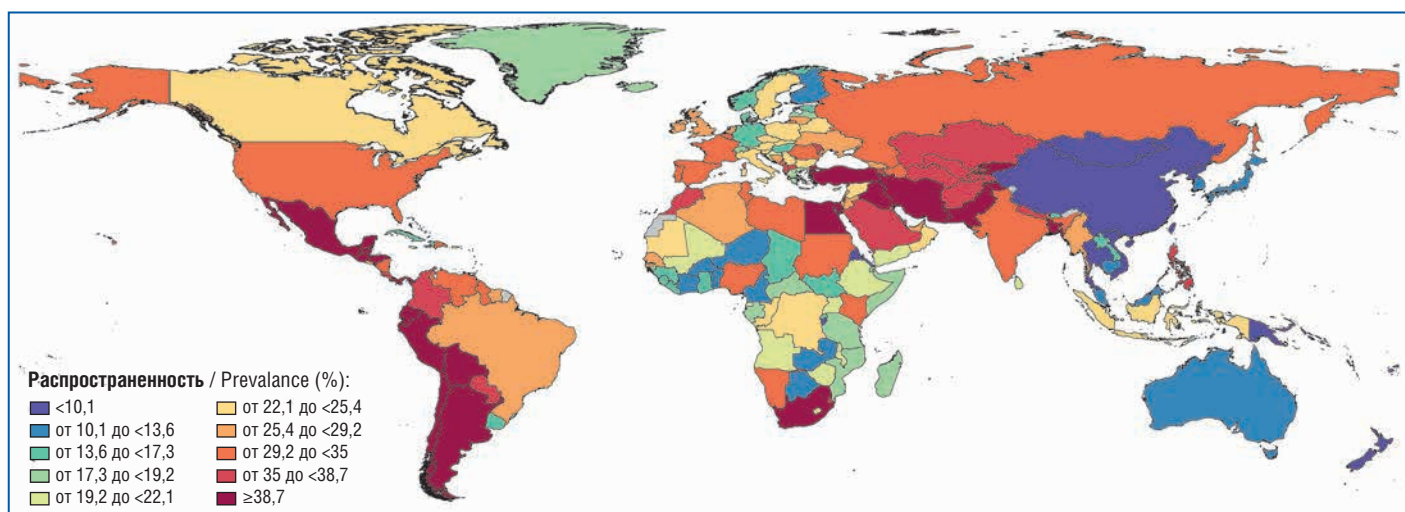


Рис. 2. Распространенность большого депрессивного расстройства в мире в связи с пандемией COVID-19 (адаптировано по [3])

Fig. 2. Prevalence of major depressive disorder worldwide due to the COVID-19 pandemic (adapted by [3])

¹ World Health Organization: Technical documents [Internet]. WHO: Depression and other common mental disorders: global health estimates. (Электронный ресурс.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610> (дата обращения: 24.04.2022).

ство об экономических рисках и материальном ущербе, обусловленных пандемией COVID-19 [4–6, 9], выраженное чувство одиночества [6], проживание в городских условиях [6] и отсутствие социальной поддержки [4, 5].

Помимо факторов риска, существуют и защитные факторы, ассоциированные с более низкой вероятностью психических расстройств во время пандемии. Среди них — своевременное распространение и получение актуальной и точной информации, связанной с COVID-19 [6, 8], проведение профилактических мероприятий, снижающих риск инфекции, таких как частое мытье рук, ношение маски и уменьшение частоты контактов с другими людьми [5–7], а также высокий уровень доверия врачам [5]. Кроме того, меньше были подвержены симптомам тревоги и депрессии люди, которым оказывали большую социальную поддержку [5, 6], а также те, у кого было больше времени для отдыха во время пандемии [6].

В одном из крупных международных исследований, основной целью которого было изучение частоты и факторов риска развития инсомнии в период пандемии COVID-19, оценивали также распространенность тревожно-депрессивных расстройств. Было обследовано 22 330 респондентов 18–95 лет (средний возраст 41,9 года), проживающих в 13 странах (Австрия, Бразилия, Канада, Китай, Финляндия, Франция, Италия, Япония, Норвегия, Польша, Швеция, Великобритания, США) на четырех континентах. О клинических симптомах инсомнии сообщили 36,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 36,0–37,4) респондентов, частота симптомов была значительно выше среди женщин, а также среди лиц молодого возраста (18–34 года (38,5%) и 35–54 года (38,6%)) по сравнению с респондентами в возрасте старше 55 лет (33%, $p < 0,001$). Кроме того, были отмечены и региональные особенности: среди жителей Бразилии, Канады, Норвегии, Польши, США и Великобритании нарушения сна встречались чаще по сравнению с жителями азиатских стран. Также риск инсомнии был выше у участников, которые сообщили о наличии COVID-19. В общей выборке у 25,6% (95% ДИ 25,0–26,2) участников были отмечены признаки вероятной тревоги и у 23,1% (95% ДИ 22,5–23,6) — вероятной депрессии [1].

Особый интерес представляет частота психических нарушений у различных категорий населения, и прежде всего у тех, кто находится «по разные стороны болезни» — медицинских работников и пациентов с COVID-19. На рис. 3 представлены данные о распространенности тревожных и депрессивных расстройств среди больных COVID-19, медицинских работников и населения в целом по результатам проведенных исследований.

Пандемия COVID-19 и связанное с ней значительное ограничение доступности очных медицинских консультаций привели к быстрому развитию телемедицинских технологий. В США во время эпидемии COVID-19 более половины (56,8%) от общего числа посещений психиатра осуществлялись удаленно, с помощью телемедицины, а психические заболевания, такие как биполярное расстройство (55%), депрессия (52,6%) и тревога (53,9%), стали состояниями с наибольшей долей применения дистанционной медицинской помощи среди всех консультаций [10].

Таким образом, при обзоре имеющихся научных данных мы можем говорить о пандемии COVID-19 как о факторе, глобально негативно влияющем на психологическое здоровье населения. Выделение групп лиц, которые испытывают наиболее интенсивное чувство угрозы и психологи-

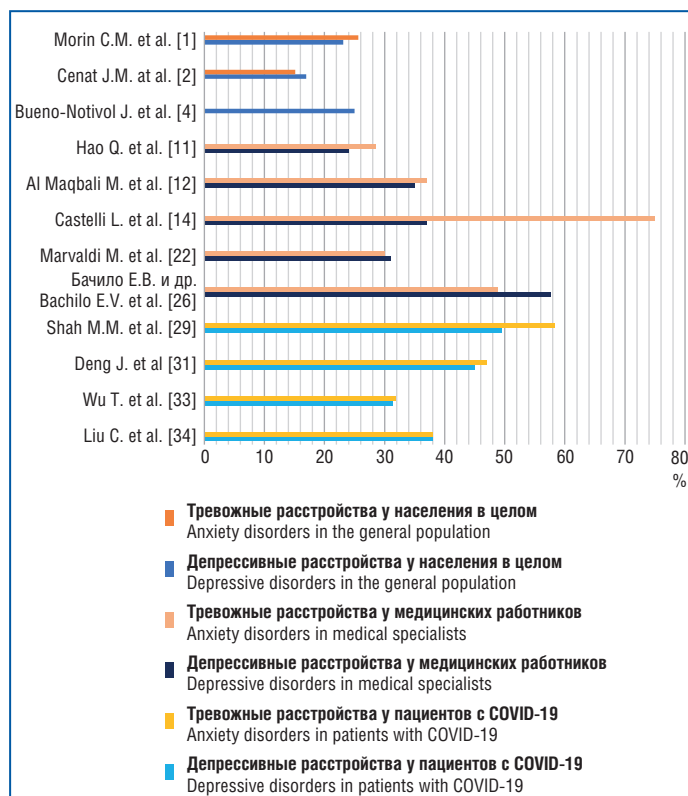


Рис. 3. Распространенность тревожных и депрессивных расстройств среди населения в целом, медицинских работников и пациентов с COVID-19

Fig. 3. Prevalence of anxiety and depressive disorders among the general population, medical specialists and patients with COVID-19

ческий дистресс, последствия которого мировое сообщество может ощущать на себе еще длительное время, важно и необходимо для планирования точечного воздействия и профилактики, в том числе с использованием дистанционных медицинских технологий.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Особое внимание уделяется влиянию пандемии COVID-19 на психическое здоровье медицинских работников. Данные об общей распространенности психических нарушений у этой когорты в опубликованных исследованиях значительно отличаются между собой. Средняя частота тревоги среди медработников составила 28,6% (95% ДИ 22,4–36,4) с диапазоном от 10,8 до 87,5%, частота симптомов депрессии — 24,1% (95% ДИ 16,2–32,1) с диапазоном от 4,2 до 50,4% [11]. Такой значительный разброс результатов объясняется разнообразием применяемых шкал для оценок тревоги и депрессии, особенностями исследуемых групп, образа жизни и системы здравоохранения в различных странах [12].

Так, по данным Y. Li et al. [13], оценка общей распространенности тревоги была самой высокой в исследовании с использованием шкалы госпитальной тревоги и депрессии (HADS) и составила 32% (95% ДИ 10,8–58,1), а также при применении краткого опросника для самостоятельного скрининга и измерения тяжести генерализованного тревожного расстройства (GAD-7) — 20,8% (95% ДИ 17,2–24,7). Самая низкая оценка распространенности тревоги была полу-

чена в случае применения шкалы самооценки тревоги Цунга (SAS) — 10,1% (95% ДИ 5,6–15,6). Самая высокая совокупная оценка распространенности депрессии была получена в исследованиях с использованием шкалы HADS — 29,2% (95% ДИ 16,3–60,2), а также опросника оценки здоровья пациента (PHQ-9) — 21,9% (95% ДИ 16,2–28,2). Самая низкая оценка распространенности депрессии зафиксирована в исследованиях с использованием шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) — 18,7% (95% ДИ 9,6–30).

Среди значимых факторов риска расстройств тревожно-депрессивного спектра у медицинских работников выделяют следующие: высокая скорость распространения COVID-19 [12], контакт с зараженными пациентами или его высокий риск [11, 13–17], более молодой возраст [14, 16–18], женский пол [11, 14, 16–18], меньший стаж работы [14, 17], наличие в анамнезе психических заболеваний [16] и органической патологии [11, 17], недостаток социальной поддержки [17], работа в отделениях/госпиталях для лечения пациентов с COVID-19 [17]. При этом в ряде публикаций отмечены рост частоты и выраженности психических нарушений с увеличением частоты контактов с инфицированными пациентами [15, 18–21]. Таким образом, повышенная рабочая [11, 21] и физическая нагрузка [16], неадекватные средства индивидуальной защиты [16, 17, 21] и риск инфицирования COVID-19 [11, 16, 21] приводят к серьезному психологическому стрессу у медицинских работников. Дополнительные факторы риска развития тревоги — инсомния в анамнезе [17], проживание в сельской местности [11, 17], работа в отделениях интенсивной терапии и недостаток знаний о COVID-19 [17]. Значимую роль в развитии психических нарушений играют также определенные социально-демографические факторы. Например наличие у медицинского работника детей повышало риск развития тревоги, а риск развития депрессии был выше среди одиноких/незамужних/неженатых сотрудников [17].

Отмечено, что распространенность тревожно-депрессивных расстройств среди медицинских сестер встречается чаще, чем среди врачей [11, 17, 18], что можно объяснить более частыми и длительными контактами медицинских сестер с пациентами [11, 16, 17]. При работе среднего медицинского персонала в отделениях реанимации во время эпидемии COVID-19 дополнительными стрессовыми факторами могла быть работа с умирающими пациентами и больными в критическом состоянии, а также больший риск заражения коронавирусной инфекцией по сравнению с другим персоналом [21]. Распространенность тревожно-депрессивных нарушений у медицинских сестер не только превышает аналогичные показатели в общей популяции, но и результаты, полученные во время предыдущих пандемий ближневосточного респираторного синдрома (ББРС, MERS), тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS), что может быть связано с быстрым распространением COVID-19 и потенциальной летальностью инфекции [12].

В метаанализе M. Marvaldi et al. [22] 56,5% (95% ДИ 30,6–80,5) медицинских работников испытывали состояние острого стресса, 20,2% (95% ДИ 9,9–33,0) — посттравматический стресс, а 44% (95% ДИ 24,6–64,5) столкнулись с нарушениями сна. При этом, по данным анкетирования, острый и посттравматический стресс среди медицинских работников был ассоциирован с большим количеством неожиданных смертей, непредсказуемостью ежедневной нагрузки, физической усталостью, нехваткой средств индивидуальной защиты, необходимостью оправдывать ожида-

ния пациентов и их родственников в непредвиденных ситуациях, разлукой с семьями и беспокойством о собственном самочувствии и здоровье близких [17, 18, 22, 23, 24].

Представляет исследовательский интерес отдельное изучение инсомнии как наиболее часто нарушения сна, сопряженного с дневным дискомфортом и снижением результативности труда. Инсомния может быть обусловлена как различными психическими расстройствами, такими как посттравматическое стрессовое расстройство и депрессия, так и высокой рабочей нагрузкой (включая работу в ночные часы) [22]. Кроме того, факторами риска инсомнии у медицинских работников являются женский пол [17], работа в должности медицинской сестры [17], заболевания внутренних органов в анамнезе [11, 17] и более молодой возраст (≤ 30 лет) [17]. К увеличению частоты нарушений сна приводят также прямой контакт с больными COVID-19 [11, 17], боязнь инфицирования [17], работа в изоляторе [17] и проживание в сельской местности [11, 17].

Интересный подход применен в исследовании H. Cai et al. [25] при анкетировании 534 сотрудников госпиталей в г. Ухань (Китай). Среди участвующих в анкетировании медицинских работников были выделены 4 возрастные группы — 18–30 лет, 31–40 лет, 41–50 лет и старше 50 лет — с целью оценки возрастных различий в триггерах стресса. Основными стрессогенными факторами, актуальными для всех возрастных групп, были беспокойство о личной безопасности, о своих семьях, о смерти инфицированных пациентов, о безопасности коллег, а также отсутствие эффективного лечения COVID-19. Медицинские сотрудники в возрасте 31–40 лет больше всего, по сравнению с другими группами, беспокоились о возможности заражения своей семьи. В возрастной группе 41–50 лет наиболее важным было переживание за собственную безопасность. Персонал старше 50 лет испытывал наибольшие переживания по поводу смерти инфицированных пациентов и недостатка средств индивидуальной защиты, а также утомления из-за увеличения продолжительности рабочего дня.

Одно из наиболее значимых исследований по данной проблематике в Российской Федерации — работа Е.В. Бачило и др. [26], в которой опубликованы результаты интернет-опроса, посвященного оценке психического здоровья медицинских работников, выявлению потенциальных факторов риска и потребности в сфере психосоциальной поддержки в период пандемии COVID-19. В опросе приняли участие 812 респондентов, 41,1% участников работали в зонах высокого риска заражения, подавляющая часть (81%) выборки была представлена женщинами. Общая распространенность симптомов тревоги (доля респондентов, набравших >5 баллов по шкале GAD-7) составила 48,77%, а общая распространенность симптомов депрессии (>5 баллов по шкале PHQ-9) — 57,63%, причем частота депрессии среди врачей составила 59,75%, среди медицинских сестер — 50,36%, среди немедицинских работников — 56%, среди санитарных работников — 14,29% без статистически значимых различий по полу (см. таблицу). Показатели среднего и высокого уровней тревожности были характерны для более молодых (20–39 лет) респондентов, а участники опроса старше 50 лет демонстрировали в большинстве случаев отсутствие или минимальный уровень тревожности. Большинство лиц с умеренно выраженными симптомами депрессии были в возрасте 20–39 лет.

По сравнению с частотой психических дисфункций, представленной в различных метаанализах работ зару-

Таблица. Распространенность тревожных и депрессивных симптомов среди медицинских работников в период пандемии COVID-19 (n=812) [26]**Table.** Prevalence of anxiety and depressive signs among medical specialists during the COVID-19 pandemic (n=812) [26]

Степень выраженности симптомов / Severity of symptoms	Встречаемость, n (%) / Occurrence, n (%)
GAD-7	
Отсутствие / минимальный уровень тревожности (0–4 баллов) / Absence of anxiety / low anxiety (0–4 points)	416 (51,23)
Тревожность (>5 баллов) / Anxiety (>5 points)	396 (48,77)
- умеренный уровень тревожности (5–9 баллов) / mild anxiety (5–9 points)	263 (32,39)
- средний уровень тревожности (10–14 баллов) / moderate anxiety (10–14 points)	87 (10,71)
- высокий уровень тревожности (15–21 балл) / severe anxiety (15–21 points)	46 (5,67)
PHQ-9	
Нет проявлений депрессии (0 баллов) / No signs of depression (0 points)	101 (12,43)
Минимальная депрессия (1–4 балла) / Low depression (1–4 points)	243 (29,93)
Депрессия (≥5 баллов) / Depression (≥5 points)	468 (57,63)
- легкая (5–9 баллов) / mild (5–9 points)	220 (27,09)
- умеренная (10–14 баллов) / moderate (10–14 points)	141 (17,36)
- тяжелая (15–19 баллов) / severe (15–19 points)	78 (9,61)
- крайне тяжелая (20–27 баллов) / extremely severe (20–27 points)	29 (3,57)

бежных коллег из Китая, Индии, Турции, США [11–13, 16, 22], уровень распространенности тревоги и депрессии среди медицинских работников РФ был выше среди как врачебного, так и сестринского персонала. При этом, вне зависимости от страны проживания, подчеркивается значимость молодого возраста как фактора риска развития психических нарушений у медицинских работников [14, 16, 17, 26].

В публикации M.S. Spoorthy et al. [18], посвященной оценке психического здоровья медицинских работников в период пандемии, подчеркивается, что внимание властей, независимо от географического региона, продолжает оставаться в «соматической сфере», при этом игнорируются неудовлетворенные психологические потребности. Определенные инициативы для удовлетворения таких потребностей были предприняты китайским правительством. Национальная комиссия здравоохранения КНР в 2020 г. выпустила экстренное «Руководство по психологическому вмешательству при пневмонии, вызванной COVID-19», также были реализованы определенные стратегии по снижению психологической нагрузки на работников здравоохранения, в том числе создание групп психологического вмешательства, использование сменных обязанностей, онлайн-платформы для медицинских консультаций [18]. Актуальность данной стратегии поддерживают и медицинские работники РФ, 87,4% которых при анкетировании указали на необходимость регулярной психологической поддержки в период пандемии [26]. При подпороговых и легких психических нарушениях персонал медицинских учреждений предпочитает получать информацию по психологической помощи из медиа-источников, а при более серьезных изменениях — обращаться к профильным специалистам [20].

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ КОРОНАВИРУСОМ SARS-CoV-2

Взаимосвязь психических нарушений и частоты госпитализаций, а также смертности среди пациентов с COVID-19 была изучена в нескольких исследованиях [27–29]. По данным G. Fond et al. [27], смертность среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, была выше при наличии

психических расстройств: скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 1,38 (95% ДИ 1,15–1,65). F. Ceban et al. [28] пришли к выводу, что не только риск смерти (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,34–1,69), но и риск госпитализации при COVID-19 значительно выше у респондентов с ранее существовавшими расстройствами настроения (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,12–1,53). При этом высокая оценка по шкале HADS отнесена к значимым предикторам тяжести и неблагоприятного исхода COVID-19, наряду с возрастом, артериальной гипертензией, аномальными частотой сердечных сокращений и частотой дыхательных движений, уровнями ферритина и гликемии крови, сатурацией гемоглобина [29].

В то же время не было обнаружено достоверной связи между ранее диагностированными нарушениями настроения и такими неблагоприятными событиями, как госпитализация в отделение реанимации, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, проведение искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации и сердечно-легочной реанимации [28]. В исследовании B. Vai et al. [30] было показано отсутствие значимой корреляции между смертностью от COVID-19 и расстройствами тревожного спектра (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,73–1,56), хотя в том же исследовании была выявлена взаимосвязь между смертностью и применением как противотревожных препаратов (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,22–5,44), так и антидепрессантов (ОШ 2,23, 95% ДИ 1,06–4,71). Эти данные в целом свидетельствуют в пользу гипотезы о положительной ассоциации между наличием психической дисфункции и смертностью пациентов от COVID-19. Таким образом, пациентов с психическими расстройствами можно рассматривать как группу высокого риска тяжелых форм COVID-19, требующую повышенного внимания [27]. Несмотря на важность активного выявления и лечения психических отклонений у таких пациентов, в настоящее время в реальной клинической практике им уделяется недостаточно внимания.

По результатам метаанализа J. Deng et al. [31] на основе данных, опубликованных до сентября 2020 г., распространенность депрессии, тревоги и нарушений сна у пациентов с COVID-19 составляла 45% (95% ДИ 36–54), 47% (95% ДИ

37–57) и 34% (95% ДИ 19–50) соответственно. К возможным причинам тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с COVID-19 относят страх перед последствиями перенесенной инфекции [32, 33], беспокойство по поводу стигматизации или дискриминации из-за COVID-19 [29, 33–35], а также необходимость соблюдения карантина [29, 33]. Среди пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, с тревогой и депрессией более часто встречались лица с психическими заболеваниями [35, 36], эндокринной патологией в анамнезе [36], пациенты старше 50 лет [37], безработные [36], люди с низким уровнем образования [37], а также те, у кого члены семьи были заражены SARS-CoV-2 [37–39]. Кроме того, факторами риска были снижение уровня сатурации кислорода (менее 93–95%) [37, 38] и любые клинические признаки течения COVID-19 у обследуемого [35]. Данные о гендерных различиях распространенности тревожно-депрессивных расстройств отличаются: в некоторых исследованиях отмечена лишь тенденция к более частой встречаемости таких расстройств у женщин по сравнению с мужчинами [32, 34], в других работах выявлены статистически значимые различия, свидетельствующие о большей распространенности среди женщин [36, 39, 40].

Общепризнана взаимосвязь тревоги и депрессии у соматических пациентов, что подтверждается и при COVID-19, где коморбидность двух этих состояний встречается в трети случаев наряду с расстройствами сна, которые, в свою очередь, могут усугублять симптомы тревоги и депрессии. При этом применение антидепрессантов по основному показанию является одной из успешных терапевтических стратегий и для дополнительной коррекции инсомнии [34, 41–43]. На основании данных, полученных с января по декабрь 2020 г., С. Liu et al. [34] оценили распространенность инсомнии, а также симптомов депрессии и тревоги среди пациентов с COVID-19, которые составили 48% (95% ДИ 11–85), 38% (95% ДИ 25–51) и 38% (95% ДИ 24–52) соответственно. Недостатком исследования является применение шкал самооценки психического здоровья, а также ограниченность данных — использовались данные, поступившие преимущественно из Китая, в то время как информация из других крупных стран, таких как США и Индия, к тому моменту еще не была получена, что осложняло представление целостной картины.

В настоящее время продолжается накопление данных о том, что пациенты, перенесшие COVID-19, могут длительно страдать от постковидного синдрома. Последний, согласно определению ВОЗ, включает признаки и симптомы, развившиеся у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от начала COVID-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом². Среди наиболее часто упоминаемых проявлений — одышка, усталость, anosmia или гипосмия, дисгевзия (расстройство вкуса), кашель и боль в грудной клетке, а среди симптомов в области психического здоровья — тревога, депрессия, снижение концентрации внимания, забывчивость и нарушения сна [44, 45]. При этом, по данным Q. Han et al. [44], при анализе 18 работ, включивших в себя данные наблюдений в течение одного года за 8591 пациентом, перенесшим COVID-19, распростра-

ненность депрессии составила 23% (95% ДИ 12–34), тревоги — 22% (95% ДИ 15–29), инсомнии — 12% (95% ДИ 7–17). Отмечено, что в группе риска находились женщины и пациенты с тяжелым течением COVID-19 [44].

Известно, что вовлечение пациента в профилактическое поведение при хронических неинфекционных заболеваниях зависит от множества факторов, в том числе тяжести заболевания, социальной поддержки, адекватной информированности и самооценки состояния здоровья. Большая вовлеченность пациента позволяет достичь более высокой эффективности профилактических мероприятий [46, 47]. Среди техник для купирования тревоги, депрессии и нарушений сна во время COVID-19 изучены прогрессивная мышечная релаксация, упражнения йоги, дыхательные упражнения, натуропатические методики (паровые ингаляции, полоскание горла соленой водой, гелиотерапия), когнитивно-поведенческая психотерапия, которые проводились преимущественно в формате онлайн. Применение дистанционных технологий у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, получило широкое распространение в связи с опасностью передачи инфекции при очном контакте, необходимостью соблюдать режим самоизоляции и патогенностью инфекции [48–52].

N. Wei et al. [48] разработали комплексную интернет-программу и оценили ее эффективность в отношении симптомов депрессии и тревоги у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2. Программа включала в себя обучение расслабленному дыханию, навыкам самонаблюдения тела, методу «объятие бабочки» и аудиоинструкцию. Испытуемым в группе вмешательства (13 человек) было предложено слушать аудио при помощи мобильных телефонов и выполнять упражнения каждый день в течение двух недель, что занимало по 50 мин ежедневно. Участники контрольной группы (13 человек) получали стандартную поддерживающую терапию. По результатам двухнедельного рандомизированного контролируемого исследования в группе, выполняющей упражнения программы, было показано статистически значимое снижение оценки депрессии ($p=0,0026$) и тревоги ($p=0,033$) по шкале Гамильтона как через 7, так и через 14 дней ($p=0,005$ и $p=0,001$ соответственно) [48].

Результаты исследования K. Liu et al. [49] также свидетельствуют о положительном эффекте вовлечения пациента с COVID-19 в коррекцию психологической дисфункции с помощью методики прогрессивной мышечной релаксации. Группа из 51 пациента была разделена на экспериментальную и контрольную подгруппы, средний возраст участников составил 50,41 года. До начала эксперимента были оценены тревога по шкале тревоги Спилбергера и качество сна по шкале самооценки состояния сна. Участники экспериментальной группы были обучены методике прогрессивной мышечной релаксации по Джекобсону, а затем занимались по ней в течение 20–30 мин дважды в день (в полдень и перед сном) на протяжении пяти дней подряд. По итогам столь непродолжительного исследования уже было выявлено статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение выраженности тревоги и улучшение качества сна в экспериментальной группе.

Эффективность йоги и натуропатии у пациентов с COVID-19 продемонстрирована в работе [50]. В исследование включили 130 человек с психическими нарушения-

² World Health Organization: Overview [Internet]. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (Электронный ресурс). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-casedefinition-2021.1-rus.pdf>. Russian (дата обращения: 24.04.2022).

ми различной степени тяжести, у 33% из которых наблюдались симптомы пограничной депрессии, у 9,2% — тяжелая депрессия, у 40% — пограничная тревога и у 12,3% — сильная тревога. Средний возраст участников составил 44 года. Тревогу и депрессию оценивали с помощью шкал HADS и CAS. Упражнения из йоги и натуропатические методики (паровые ингаляции, полоскание горла соленой водой и гелиотерапия) применяли в течение двух недель утром. Обучение осуществлялось как очно, так и с помощью электронного видеомодуля для более эффективного самообучения и дальнейшей практики. Для контроля выполнения рекомендаций использовали журнал учета. У всех пациентов после вмешательства значительно снизились показатели тревоги по шкале HADS ($p < 0,05$), депрессии по шкале HADS ($p < 0,04$) и шкале CAS ($p < 0,01$).

Таким образом, учитывая высокую значимость тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с COVID-19, которые оказывают комплексное негативное влияние как на качество жизни, так и на прогноз, в том числе на выживаемость, актуальность их своевременного выявления и коррекции не вызывает сомнений, причем значимую роль здесь играют экономически доступные методы самодиагностики и самопомощи.

Патофизиология психических нарушений при COVID-19

В настоящее время точные методы воздействия коронавируса SARS-CoV-2 на центральную нервную систему (ЦНС) остаются неясными [53]. Выдвигаются гипотезы о возможном проникновении вируса в ЦНС за счет ретроградного транспорта по обонятельному нерву [54, 55], попадании вируса через рецепторы АПФ-2, расположенные не только в легочной ткани, но и в эндотелии церебральных капилляров, нейронах и клетках глии, а также о воздействии на ЦНС периферически синтезированных медиаторов воспаления за счет их проникновения через гематоэнцефалический барьер, в том числе при его разрушении [9, 53–56]. В частности, вызванная вирусом воспалительная реакция может привести к дисфункции гематоэнцефалического барьера, что приводит к инфильтрации иммунными клетками и повреждению тканей ЦНС, о чем свидетельствуют случаи лимбического энцефалита и поражения ствола головного мозга во время COVID-19 [54]. Кроме того, периферически синтезированные воспалительные цитокины могут усиливать свое воздействие на головной мозг, действуя на клетки микроглии, которые сами увеличивают продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления [53].

Еще одна потенциальная точка воздействия на ЦНС — влияние на нейротрофины, которое может способствовать развитию депрессии [53, 56]. В частности, одна из гипотез, объясняющих патофизиологию депрессии, придает большое значение нейротрофическим веществам, таким как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF), изменение концентрации которых связано с повышением уровня воспалительных цитокинов. Выброс в кровь при COVID-19 таких воспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) 1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), приводит к уменьшению продукции BDNF и NGF, что в свою очередь нарушает функционирование лобной коры и гиппокампа, приводя к развитию депрессии [53, 56].

Есть мнение, что повышенный синтез цитокинов может быть обусловлен не только воздействием самого ко-

ронавируса, но и острым психологическим стрессом в ответ на развитие COVID-19². Предполагается, что он приводит к повышению уровней ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α в плазме крови. Этот механизм, а также патофизиологический стресс вследствие затруднения дыхания, ассоциированный с выбросом эндогенных глюкокортикоидов и кортикотропного гормона, приводят к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вызывая развитие тревоги и депрессии [55–58]. Суммируя вышесказанное, можно заключить, что результаты приведенных исследований, в отличие от классического взгляда, рассматривающего депрессию как дисбаланс нейромедиаторов, позволяют трактовать ее в том числе как иммуноопосредованное заболевание, что обуславливает необходимость разработки альтернативных методов лечения и профилактики психических дисфункций с учетом новых данных об их этиологии и патогенезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы, связанные с пандемией COVID-19, остаются по-прежнему злободневными, приобретая новые патофизиологические оттенки, в том числе в рамках постковидного синдрома. С учетом высокой распространенности психических дисфункций, а именно тревожных, депрессивных расстройств, нарушений сна, острого, посттравматического стресса, дистресса как у пациентов, так и у представителей медицинского сообщества, актуальность их своевременного выявления и лечения сложно переоценить. Залогом успешности коррекции данных нарушений служит комплексный подход, включающий, наряду с полноценной фармакотерапией, спектр психотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий с широким использованием дистанционных технологий, которые должны войти в число мер, имеющих первостепенную значимость на всех этапах оказания медицинской помощи.

Литература / References

1. Morin C.M., Bjorvatn B., Chung F. et al. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study. *Sleep Med.* 2021;87:38–45. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.07.035.
2. Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K. et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021;295:113599. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113599.
3. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
4. Bueno-Notivol J., Gracia-García P., Olaya B. et al. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol.* 2021;21(1):100196. DOI: 10.1016/j.ijchp.2020.07.007.
5. Hossain M.M., Tasnim S., Sultana A. et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res.* 2020;9:636. DOI: 10.12688/f1000research.24457.1.
6. Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55–64. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.001.
7. Solomou I., Constantinidou F. Prevalence and Predictors of Anxiety and Depression Symptoms during the COVID-19 Pandemic and Compliance with Precautionary Measures: Age and Sex Matter. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):4924. DOI: 10.3390/ijerph17144924.
8. Ho C.S., Chee C.Y., Ho R.C. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Beyond Paranoia and Panic. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49(3):155–160. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.202043.

9. Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Дерисхева Д.А. Нейропсихиатрические особенности текущей пандемии COVID-19 (анализ зарубежных публикаций 2020 года). Медицинский алфавит. 2020;(33):58–61. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-33-58-61.
- [Maddonov P.G., Khidirova L.D., Derisheva D.A. Neuropsychiatric features of current COVID-19 pandemic (analysis of foreign publications in 2020). Medical alphabet. 2020;(33):58–61 (in Russ.)). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-33-58-61.
10. Patel S.Y., Mehrotra A., Huskamp H.A. et al. Variation In Telemedicine Use And Outpatient Care During The COVID-19 Pandemic In The United States. *Health Aff (Millwood)*. 2021;40(2):349–358. DOI: 10.1377/hlthaff.2020.01786.
11. Hao Q., Wang D., Xie M. et al. Prevalence and Risk Factors of Mental Health Problems Among Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:567381. DOI: 10.3389/fpsy.2021.567381.
12. Al Maqbali M., Al Sinani M., Al-Lenjawi B. Prevalence of stress, depression, anxiety and sleep disturbance among nurses during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2021;141:110343. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2020.110343.
13. Li Y., Scherer N., Felix L., Kuper H. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0246454. DOI: 10.1371/journal.pone.0246454.
14. Castelli L., Di Tella M., Benfante A. et al. The psychological impact of COVID-19 on general practitioners in Piedmont, Italy. *J Affect Disord*. 2021;281:244–246. DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.008.
15. Hurst K.T., Ballard E.D., Anderson G.E. et al. The mental health impact of contact with COVID-19 patients on healthcare workers in the United States. *Psychiatry Res*. 2022;308:114359. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114359.
16. Sahebi A., Nejadi-Zarnaqi B., Moayedi S. et al. The prevalence of anxiety and depression among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: An umbrella review of meta-analyses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;107:110247. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110247.
17. Chutiyami M., Cheong A.M.Y., Salihu D. et al. COVID-19 Pandemic and Overall Mental Health of Healthcare Professionals Globally: A Meta-Review of Systematic Reviews. *Front Psychiatry*. 2022;12:804525. DOI: 10.3389/fpsy.2021.804525.
18. Spoorthy M.S., Pratapa S.K., Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102119. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102119.
19. Chen Y., Zhou H., Zhou Y., Zhou F. Prevalence of self-reported depression and anxiety among pediatric medical staff members during the COVID-19 outbreak in Guiyang, China. *Psychiatry Res*. 2020;288:113005. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113005.
20. Kang L., Ma S., Chen M. et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun*. 2020;87:11–17. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.028.
21. Mokhtari R., Moayedi S., Golitaleb M. COVID-19 pandemic and health anxiety among nurses of intensive care units. *Int J Ment Health Nurs*. 2020;29(6):1275–1277. DOI: 10.1111/inm.12800.
22. Marvaldi M., Mallet J., Dubertret C. et al. Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;126:252–264. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.024.
23. Lu W., Wang H., Lin Y., Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2020;288:112936. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112936.
24. Wong T.W., Yau J.K., Chan C.L. et al. The psychological impact of severe acute respiratory syndrome outbreak on healthcare workers in emergency departments and how they cope. *Eur J Emerg Med*. 2005;12(1):13–18. DOI: 10.1097/00063110-200502000-00005.
25. Cai H., Tu B., Ma J. et al. Psychological Impact and Coping Strategies of Frontline Medical Staff in Hunan Between January and March 2020 During the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei, China. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924171. DOI: 10.12659/MSM.924171.
26. Бачило Е.В., Новиков Д.Е., Ефремов А.А. Оценка психического здоровья медицинских работников в период пандемии COVID-19 в России (результаты интернет-опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):104–109. DOI: 10.17116/jnevro2021121031104.
- [Bachilo E.V., Novikov D.E., Efremov A.A. Mental health assessment of medical workers during the COVID-19 pandemic in Russia: results of an online survey. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(3):104–109 (in Russ.)). DOI: 10.17116/jnevro2021121031104.
27. Fond G., Nemani K., Etchecopar-Etchart D. et al. Association Between Mental Health Disorders and Mortality Among Patients With COVID-19 in 7 Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1208–1217. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2274.
28. Ceban F., Nogo D., Carvalho I.P. et al. Association Between Mood Disorders and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(10):1079–1091. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1818.
29. Shah M.M., Abbas S., Khan J.Z. et al. Psychological and Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Outcomes. *Cureus*. 2021;13(11):e19458. DOI: 10.7759/cureus.19458.
30. Vai B., Mazza M.G., Delli Colli C. et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(9):797–812. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7.
31. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. DOI: 10.1111/nyas.14506.
32. Zarghami A., Farjam M., Fakhraei B. et al. A Report of the Telepsychiatric Evaluation of SARS-CoV-2 Patients. *Telemed J E Health*. 2020;26(12):1461–1465. DOI: 10.1089/tmj.2020.0125.
33. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;281:91–98. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.117.
34. Liu C., Pan W., Li L. et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia symptoms among patients with COVID-19: A meta-analysis of quality effects model. *J Psychosom Res*. 2021;147:110516. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110516.
35. Kang E., Lee S.Y., Kim M.S. et al. The Psychological Burden of COVID-19 Stigma: Evaluation of the Mental Health of Isolated Mild Condition COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 2021;36(3):e33. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e33.
36. Kim J.W., Kang H.J., Jhon M. et al. Associations Between COVID-19 Symptoms and Psychological Distress. *Front Psychiatry*. 2021;12:721532. DOI: 10.3389/fpsy.2021.721532.
37. Kong X., Kong F., Zheng K. et al. Effect of Psychological-Behavioral Intervention on the Depression and Anxiety of COVID-19 Patients. *Front Psychiatry*. 2020;11:586355. DOI: 10.3389/fpsy.2020.586355.
38. Saidi I., Koumeka P.P., Ait Batahar S., Amro L. Factors associated with anxiety and depression among patients with Covid-19. *Respir Med*. 2021;186:106512. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106512.
39. Ma Y.F., Li W., Deng H.B. et al. Prevalence of depression and its association with quality of life in clinically stable patients with COVID-19. *J Affect Disord*. 2020;275:145–148. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.033.
40. Kosovoali B.D., Mutlu N.M., Gonen C.C. et al. Does hospitalisation of a patient in the intensive care unit cause anxiety and does restriction of visiting cause depression for the relatives of these patients during COVID-19 pandemic? *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14328. DOI: 10.1111/ijcp.14328.
41. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2016;2:41–51. [Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;2:41–51 (in Russ.).]
42. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. DOI: 10.1111/jsr.12594.
43. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D. et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–349. DOI: 10.5664/jcsm.6470.
44. Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022;11(2):269. DOI: 10.3390/pathogens11020269.
45. Nasserie T., Hittle M., Goodman S.N. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111417. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
46. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(6):718–724. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-6-718-724.
- [Platonov D.Y., Kostjuk T.A., Brandt A.I., Tsygankova O.V. Determinants of preventive behavior regarding cardiovascular diseases and risk factors in patients with essential hypertension and chronic ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(6):718–724 (in Russ.)). DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-6-718-724.

47. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. Профилактическая медицина. 2012;15(1):26–31.
[Platonov D.I., Kostyuk T.A., Brandt A.I., Tsygankova O.V. Comprehensive evaluation of preventive behavior related to cardiovascular diseases and their risk factors in patients with hypertensive disease and chronic coronary heart disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(1):26–31 (in Russ.).]
48. Wei N., Huang B.C., Lu S.J. et al. Efficacy of internet-based integrated intervention on depression and anxiety symptoms in patients with COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):400–404. DOI: 10.1631/jzus.B2010013.
49. Liu K., Chen Y., Wu D. et al. Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101132. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101132.
50. Jenefer Jerrin R., Theebika S., Panneerselvam P. et al. Yoga and Naturopathy intervention for reducing anxiety and depression of Covid-19 patients — A pilot study. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;11:100800. DOI: 10.1016/j.cegh.2021.100800.
51. Al-Alawi M., McCall R.K., Sultan A. et al. Efficacy of a Six-Week-Long Therapist-Guided Online Therapy Versus Self-help Internet-Based Therapy for COVID-19-Induced Anxiety and Depression: Open-label, Pragmatic, Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health*. 2021;8(2):e26683. DOI: 10.2196/26683.
52. D'Onofrio G., Ciccone F., Placentino G. et al. Internet-Based Psychological Interventions during SARS-CoV-2 Pandemic: An Experience in South of Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5425. DOI: 10.3390/ijerph19095425.
53. Perlmutter A. Immunological Interfaces: The COVID-19 Pandemic and Depression. *Front Neurol*. 2021;12:657004. DOI: 10.3389/fneur.2021.657004.
54. Nakamura Z.M., Nash R.P., Laughon S.L., Rosenstein D.L. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(5):25. DOI: 10.1007/s11920-021-01237-9.
55. De Sousa Moreira J.L., Barbosa S.M.B., Vieira J.G. et al. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110159. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110159.
56. Da Silva Lopes L., Silva R.O., de Sousa Lima G. et al. Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? *Acta Neurol Belg*. 2021;121(5):1117–1122. DOI: 10.1007/s13760-021-01748-5.
57. Хидирова Л.Д., Федорук В.А., Васильев К.О. Роль новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в манифестации мультисистемного воспалительного синдрома. Профилактическая медицина. 2021;24(6):110–115. DOI: 10.17116/profmed202124061110.
[Khidirova L.D., Fedoruk V.A., Vasiliev K.O. Role of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in the manifestation of multisystem inflammatory syndrome. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(6):110–115 (in Russ.).] DOI: 10.17116/profmed202124061110.
58. Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д. и др. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. *Лечащий Врач*. 2022;3(25):49–58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008.
[Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D. et al. Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;(3):49–58 (in Russ.).] DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Литвиненко Полина Игоревна — врач клинический фармаколог ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина»; 630003, Россия, г. Новосибирск, Владимировский спуск, д. 2а; ORCID iD 0000-0002-5823-2555.

Цыганкова Оксана Васильевна — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Хидирова Людмила Даудовна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-кардиолог ГБУЗ НСО НОККД; 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6, корп. 8; ORCID iD 0000-0002-1250-8798.

Старичкова Анастасия Алексеевна — старший лаборант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-терапевт ГБУЗ НСО «НОГ № 2 ВВ»; 630005, Россия, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 95а; ORCID iD 0000-0002-8093-2371.

Контактная информация: Цыганкова Оксана Васильевна, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы. Рег. № 122031700094-5.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.10.2022.

Поступила после рецензирования 11.11.2022.

Принята в печать 06.12.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Polina I. Litvinenko — clinical pharmacologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2a, Vladimirovsky slope, Novosibirsk, 630003, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5823-2555.

Oksana V. Tsygankova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1 B, Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Lyudmila D. Khidirova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny avenue, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; cardiologist, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary; 6, Zalessky str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1250-8798.

Anastasia A. Starichkova — Senior Laboratory Assistant of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; general practitioner, Novosibirsk Military Regional Hospital No. 2; 95a, Sem'i Shamshinykh str., Novosibirsk, 630005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8093-2371.

Contact information: Oksana V. Tsygankova, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Financial Disclosure: the work was partly supported within the framework of the state financed topic Reg. No. 122031700094-5.

There is no conflict of interest.

Received 18.10.2022.

Revised 11.11.2022.

Accepted 06.12.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-5

Бупиرون в терапии аддиктивных расстройств: прошлое, настоящее, будущее

Н.Н. Петрова

СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Бупиرون — представитель инновационного класса анксиолитиков небензодиазепинового ряда, применяется для монотерапии или в рамках комбинированной с антидепрессантами терапии генерализованного тревожного расстройства, а также для аугментации антидепрессивной терапии. Обзор посвящен применению бупирона в лечении зависимостей: алкогольной, никотиновой, опиоидной. Приводятся результаты экспериментальных исследований влияния бупирона на употребление алкоголя. Описаны механизмы действия бупирона, лежащие в основе его эффектов, в качестве дополнительного средства терапии зависимостей. Подчеркивается, что азапирон бупиرون обладает незначительным аддиктивным потенциалом, имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, не вызывает симптомов отмены. Раскрывается проблема коморбидности тревоги и алкогольной зависимости и обосновывается целесообразность комплексной терапии таких пациентов. Бупиرون, частичный агонист рецепторов 5-HT_{1A} и антагонист дофаминовых рецепторов D₂, D₃ и D₄, способствует снижению потребления алкоголя, облегчает синдром отмены героина. Отмечен низкий потенциал бупирона вызывать зависимость, что может быть связано с отсутствием воздействия на опиатные рецепторы. Обосновывается, что воздействие на дофаминергические рецепторы 3-го подтипа может стать новой стратегией лечения аддикций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бупиرون, тревога, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, аддикции.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Петрова Н.Н. Бупиرون в терапии аддиктивных расстройств: прошлое, настоящее, будущее. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):644–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-5.

Bupirone in the treatment of addictive disorders: past, present, future

N.N. Petrova

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Bupirone is a representative of an innovative class of anxiolytics (non-benzodiazepine series), used for monotherapy or as part of combined therapy with antidepressants for generalized anxiety disorder, as well as for augmentation of antidepressant therapy. The article is devoted to the bupirone use in the treatment of addictions connected with alcohol, nicotine, opioid. Experimental study results of the bupirone effect on alcohol consumption are presented. The article also describes bupirone mechanisms of action underlying its effects as the additional means for addiction therapy. It is emphasized that azapirone bupirone has little addictive potential, has a favorable safety and tolerability profile, and does not cause withdrawal symptoms. Comorbidity problem of anxiety and alcohol dependence is revealed and complex therapy expediency of such patients is substantiated. Bupirone, a partial agonist of 5-HT_{1A} receptors and an antagonist of dopamine receptors D₂, D₃ and D₄, helps to reduce alcohol consumption, facilitates opioid withdrawal syndrome. It is noted that bupirone has low potential to cause dependence, which may be due to the lack of effect on opiate receptors. It is proved that the effect on dopaminergic receptors of the 3rd subtype can become a new treatment tactics for addiction therapy.

KEYWORDS: bupirone, anxiety, alcohol abuse, alcohol dependence, addictions.

FOR CITATION: Petrova N.N. Bupirone in the treatment of addictive disorders: past, present, future. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):644–649 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-5.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Национального института по борьбе со злоупотреблением наркотиками, примерно половина людей с психическими расстройствами в какой-то момент жизни употребляют наркотики или алкоголь¹, при этом депрессия и тревога являются наиболее распространенными психическими расстройствами у пациентов с двойным диагнозом. Расстройства, связанные с употреблением алкоголя, вклю-

чают алкогольную зависимость и злоупотребление алкоголем. Злоупотребление алкоголем продолжает представлять серьезную угрозу для общества, а алкогольная зависимость является одним из самых распространенных психических расстройств в мире [1]. Злоупотребление алкоголем может быть диагностировано только при отсутствии алкогольной зависимости и определяется в DSM-IV-TR как клинически значимое появление в течение 12 мес.

¹ NIDA. 2021, August 3. Introduction. (Electronic resource.) URL: <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/common-comorbidities-substance-use-disorders/introduction> (access date: 12.06.2023).

по крайней мере одного из следующих признаков: повторяющийся характер употребления алкоголя, который мешает выполнять обязанности на работе, в школе или дома; ставит человека в физически опасные ситуации; приводит к юридическим проблемам; вызывает или усугубляет постоянные или повторяющиеся социальные или межличностные конфликты. Диагноз алкогольной зависимости примерно в 2–4 раза более вероятен у лиц, у которых диагностированы тревожные расстройства [2, 3], в то время как злоупотребление алкоголем может встречаться реже по сравнению с лицами без тревожных расстройств [4]. Общенациональное репрезентативное исследование, проведенное в США, установило, что показатели распространенности сопутствующих алкогольной зависимости и тревожных расстройств в течение жизни достигают 35,8% среди мужчин и 60,7% среди женщин [2]. Напротив, Европейское исследование эпидемиологии психических расстройств показало, что уровень распространенности этих сопутствующих заболеваний за 12-месячный период в шести европейских странах составил всего 0,1% [5]. Тем не менее одновременное возникновение этих расстройств связано с более тяжелыми симптомами, большей частотой рецидивов и соответствующим ростом числа обращений к специалистам в области охраны психического здоровья [6]. Имеются также эпидемиологические данные о худшем прогнозе и повышенной частоте рецидивов у пациентов с тревожными расстройствами, участвующих в программах лечения алкоголизма [7, 8]. Согласно мнению экспертов стратегии лечения, нацеленные как на тревожные расстройства, так и на алкогольную зависимость, могут быть эффективными у пациентов с этой коморбидной психопатологией [9, 10], речь идет о препаратах, действующих на нейромедиаторные системы, участвующие в генезе и тревожных расстройств, и расстройств, связанных с употреблением алкоголя [11].

В целом в настоящее время приходится констатировать недостаточность данных для обоснованных рекомендаций по лечению аффективных или тревожных расстройств, сочетанных с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ. Клинические исследования лекарств для лечения тревожных расстройств часто исключают людей с сопутствующей алкогольной зависимостью, что ограничивает возможность обобщения их результатов [12]. Небольшой объем выборок в исследованиях препаратов, применяемых пациентами с двойным диагнозом, не позволяет выявить существенные различия в эффективности лечения [13].

БУСПИРОН В ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Показана роль серотонина, или 5-гидрокситриптамина (5-НТ), в употреблении алкоголя и в развитии таких психических расстройств, как депрессия и тревога [14]. Буспирон, частичный агонист рецепторов 5-НТ_{1A} и антагонист дофаминовых рецепторов (DR) D₂, D₃ и D₄, исторически использовался для снижения употребления алкоголя у людей и животных [15–17]. Исследования на крысах показали, что буспирон и антагонист рецепторов 5-НТ_{2C} SB242084 улучшают социальное взаимодействие во время отмены жидкой этаноловой диеты [18]. Считается, что препараты 5-НТ могут быть эффективными при алкогольной зависимости за счет противотревожных, а не антиалкоголь-

ных механизмов действия [19]. В эксперименте показано, что буспирон и другие частичные агонисты рецепторов 5-НТ_{1A}, такие как тандоспирон, облегчают тревожноподобное поведение при отмене алкоголя [20, 21]. Буспирон оказывает заметное анксиолитическое действие, которое сопровождается уменьшением тревожноподобного поведения, в диапазоне доз от 2,5 до 5,0 мг/кг [22].

Исследование эффектов буспирона у пациентов с коморбидными алкогольной зависимостью и тревогой показывает, что препарат способен значимо снижать тревогу [23]. J.C. Ipser et al. [13] провели обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в специализированных реестрах Кокрейновской группы по депрессии, тревоге и неврозам (CCDANCTR) и Кокрейновской группы по наркотикам и алкоголю (CDAG). Были включены 5 плацебо-контролируемых РКИ по фармакотерапии (290 пациентов, из них 70% мужчин). У пациентов, включенных в исследования, были диагностированы расстройства, связанные с употреблением алкоголя, а также посттравматическое стрессовое расстройство (2 исследования), социальное тревожное расстройство (2 исследования) или генерализованное тревожное расстройство (ГТР, 1 исследование). В четырех исследованиях оценивали эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): сертралина и пароксетина; в одном РКИ изучалась эффективность буспирона. Продолжительность лечения варьировала от 8 до 24 нед. Буспирон превосходил плацебо в снижении тяжести симптомов тревоги в течение 12 нед. Максимальное снижение тяжести симптомов тревожного расстройства было достигнуто через 6 нед. при применении пароксетина и 12 нед. при применении буспирона, с сохранением эффективности препарата до 16 нед. при применении пароксетина и 24 нед. при применении буспирона.

Результаты, полученные J.C. Ipser et al. [13], согласуются с более ранним обзором T.S. Malec et al. [19], посвященным влиянию буспирона на алкогольную зависимость у больных алкоголизмом с сопутствующими тревожными расстройствами. В группе, принимавшей буспирон, по сравнению с получавшими плацебо, наблюдалось значительное улучшение, в частности в отношении тревоги, депрессии, раздражительности, межличностных взаимодействий. Обзор выявил положительное влияние буспирона на приверженность лечению (уменьшал количество пациентов, которые выпадали из исследования вследствие «запоя»). В целом исследование показало, что буспирон повышает эффективность лечения больных с алкогольной зависимостью, но не за счет снижения потребления алкоголя, а за счет положительного влияния на сопутствующие психопатологические симптомы в виде тревожных и аффективных проявлений. Авторы сделали вывод, что благоприятный профиль безопасности и отсутствие взаимодействия с алкоголем делают буспирон полезным дополнительным фармакологическим средством при лечении алкоголизма [19].

Проведенное с участием 61 больного алкоголизмом с сопутствующими тревожными расстройствами РКИ показало, что терапия буспироном характеризовалась лучшим удержанием пациентов в 12-недельном лечении, снижением тревоги, более медленным возвращением к тяжелому потреблению алкоголя и меньшим количеством дней употребления алкоголя в течение периода наблюдения (6 мес.). Полученные результаты позволили сделать вывод о хорошем эффекте буспирона в лечении

пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной тревогой [24].

В то же время есть мнение, что бупирон значительно уменьшает потребление алкоголя и в ближайшем будущем может стать полезным дополнением в лечении алкогольной зависимости [25]. Имеются указания на положительный эффект бупирона в отношении воздержания от алкоголя. Бупирон сравнивали с плацебо в ходе двойного слепого 8-недельного исследования с участием 50 амбулаторных пациентов с легким или умеренным злоупотреблением алкоголем. Пациентов оценивали изначально и в конце исследования с использованием психометрических шкал и показателей алкогольного поведения: интервью о поведении в отношении употребления алкоголя (DBI), шкалы тяги к алкоголю, рейтинговой шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A), рейтинговой шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) и Анкеты врача. Начальная доза бупирона составила 5 мг 3 р/сут (15 мг/день) и с гибким режимом дозирования поднималась до максимальной дозы 30 мг/день. Средняя суточная доза бупирона составила 20,5 мг. Эффективность удалось оценить у 45 пациентов (24 принимали бупирон, 21 — плацебо). Частота прекращения лечения была ниже ($p=0,002$) при применении бупирона: 12 пациентов, получавших плацебо, и 2 пациента, принимавших бупирон, прекратили прием из-за отсутствия эффекта ($p=0,001$). Не было ни одного случая прекращения приема препарата из-за побочных реакций. Бупирон снижал тягу к алкоголю на 40% ($p=0,001$) в сочетании со снижением показателей HAM-A и HAM-D ($p=0,006$) и улучшал экспертную оценку общей психопатологии. Лечение бупироном также ассоциировалось со снижением показателей DBI на 57%. Статистическое сравнение с данными DBI в группе плацебо было невозможно из-за высокой частоты прекращения лечения в группе плацебо. Результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки и высокой частоты прекращения приема плацебо. В то же время полученные данные свидетельствуют о том, что бупирон эффективен как вспомогательное лекарственное средство при лечении алкоголизма и его применение сопровождается уменьшением тяги к алкоголю [15].

Возможности бупирона были подтверждены в рамках экспериментального исследования [26] по изучению серотониновой регуляции прерывистого и непрерывного употребления алкоголя у самцов и самок мышей C57BL/6J при системном введении бупирона и SB242084. Целью исследования была оценка терапевтического потенциала новых серотонинергических соединений при лечении расстройств, связанных с употреблением алкоголя, путем изучения влияния SB242084 и бупирона на прерывистое и постоянное потребление алкоголя у самцов и самок мышей. Взрослым самцам и самкам мышей C57BL/6J давали две бутылки на выбор с 20% этанолом в режимах прерывистой или постоянной доступности. Вода была доступна для всех животных в любое время. Тест на содержание наркотиков состоял из внутривенных инъекций 0,3, 1 и 3 мг/кг SB242084 или 1, 3 и 10 мг/кг бупирона с последующей оценкой потребления алкоголя и воды. Для контроля влияния препарата на тревожноподобное и двигательное поведение наибольшую дозу каждого соединения вводили перед свободной активностью в открытом поле. SB242084 дозозависимо снижал употребление алкоголя

при периодическом употреблении алкоголя у самцов мышей, но существенно не влиял на употребление алкоголя у мышей, имевших непрерывный доступ. В целом полученные результаты, хотя и требуют подтверждения в последующих исследованиях, свидетельствуют о терапевтическом потенциале соединений, блокирующих рецептор 5-HT_{2C}, при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя. Бупирон, частичный агонист рецепторов 5-HT_{1A}, снижал периодическое потребление алкоголя и двигательную активность у самцов и самок в открытом поле. Полагают, что снижение потребления алкоголя после лечения бупироном может быть связано с его неспецифическими свойствами.

БУПИРОН В ТЕРАПИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДРУГИХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Сфера применения бупирона в области аддиктологии не ограничивается только расстройствами, связанными с употреблением алкоголя. В настоящее время рассматривается возможность использования в лечении наркотической зависимости модулирования дофаминергической передачи. Полагают, что воздействие на DRD₃ [27] и DRD₄ [28] может стать новой стратегией лечения аддикции. В пользу роли DRD₃ в лечении зависимости свидетельствует ряд фактов. Во-первых, анатомия системы DRD₃ предполагает, что она может быть связана с зависимостью: DRD₃ связан с вентральной мезолимбической дофаминовой системой переднего мозга [29]. Таким образом, DRD₃ особенно хорошо подходит для влияния на вознаграждение, эмоции и мотивацию и, в более широком смысле, на механизмы поиска наркотиков и механизмы рецидивов. Во-вторых, по сравнению с DRD₂, DRD₃ реализуют уникальный, возможно противоположный функциональному, ответ на повторное воздействие дофамина, наблюдающееся при злоупотреблении наркотиками. Исследования с использованием животных моделей зависимости ранее показали низкую экспрессию D₂-подобных рецепторов в стриатуме, а исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у людей, зависимых от кокаина, метамфетамина, алкоголя и никотина, подтвердили эти результаты [30]. Напротив, доклинические данные демонстрируют активацию экспрессии DRD₃ после воздействия препаратов, повышающих дофаминовую активность, включая кокаин, никотин и алкоголь [27]. В-третьих, в нескольких посмертных исследованиях сообщалось о более высоких уровнях DRD₃ в головном мозге лиц, погибших от передозировки кокаина, по сравнению с теми, кто не употреблял кокаин [31, 32]. В-четвертых, недавно полученные данные ПЭТ показывают, что уровни DRD₃ выше у лиц, злоупотребляющих психостимуляторами, в областях, богатых DRD₃, включая вентральное бледное тело, черную субстанцию и бледный шар [33]. Наконец, в моделях на животных показано, что селективные антагонисты снижают склонность к злоупотреблению различными наркотиками, включая психостимуляторы, никотин, алкоголь и героин, и рецидивы их употребления. Была выдвинута гипотеза, что DRD₃ модулирует мотивацию к поиску наркотиков и в значительной степени способствует рецидиву болезни [34, 35].

В этом контексте представляет интерес мнение J. Bergman et al. [36] о том, что бупирон, как и некоторые

его метаболиты, помимо известных фармакологических эффектов на серотониновые рецепторы, проявляет выраженный антагонизм в отношении DRD₃ и DRD₄ и, таким образом, может способствовать прекращению употребления наркотиков. Важно учесть, что бупирон является уже одобренным препаратом с известным профилем побочных эффектов, что может ускорить его потенциальное клиническое применение для лечения зависимостей. Следует подчеркнуть, что бупирон был разработан как антипсихотический препарат, действующий на DRD₂ [37]. Считается, что его анксиолитические эффекты опосредованы свойствами частичного агониста рецептора 5-HT_{1A}. Однако поскольку данные ПЭТ у людей свидетельствовали о низкой (<26%) занятости 5-HT_{1A} бупироном в клинических дозах [38], а DRD₃ связан с тревогой [39], некоторые терапевтические эффекты бупирона могут быть опосредованы DRD₃ [40, 41]. Анализ данных ПЭТ у приматов показал, что бупирон занимает 70–90% рецепторов 5-HT_{1A} при введении однократной дозы 5 мг/кг [42]. Эти данные позволяют предположить, что бупирон, введенный в дозе, одобренной для клинического применения (около 1 мг/кг), займет от 50 до 85% DRD₃. Тщательные фармакологические исследования и использование трансгенных животных позволяют в будущем определить рецепторы, ответственные за эффекты бупирона. Особый интерес представляет потенциальная роль DRD₄. Известно, что селективный DRD₄-антагонист (L-745, 870) значительно ослабляет восстановление поиска никотина, вызванное как никотин-ассоциированными сигналами, так и праймированием никотина, при этом не влияя на прием никотина [28]. Это говорит о том, что блокирование DRD₄ может ослаблять поведение, связанное с поиском наркотиков, — явление, которое может отражаться в эффектах бупирона. В перспективе необходимо определить, насколько избирательны эти эффекты и сохраняются ли они после длительного введения препарата [43]. В эксперименте показано, что внутримышечное введение бупирона блокирует DRD₂ и DRD₃. При пероральном применении препарат селективно блокирует более 80% DRD₃, что предполагает применение для терапии аддикции более высоких доз, чем для лечения тревоги (в 2–3 раза выше, до 60 мг) [44]. Как показывают предшествующие исследования, эти дозы безопасны и хорошо переносятся [40].

В рамках разработки нового подхода к детоксикации после приема опиатов исследовали эффективность бупирона при лечении острого синдрома отмены героина. Выбор бупирона как препарата, взаимодействующего с серотонинергической системой, был обусловлен предположением, что снижение серотонинергической нейротрансмиссии связано с симптомами отмены опиатов. В двойном слепом исследовании 29 госпитализированных героиновых наркоманов были рандомизированы на 4 группы: плацебо (1); метадон (2); бупирон 30 мг/сут (3); бупирон 45 мг/сут (4). Для всех пациентов исследование началось с 5-дневного периода стабилизации метадоном, закончившегося на дозе 30 мг. Затем с 6-го по 12-й день в группе 1 принимали плацебо, а в группе 2 постепенно снижали дозу метадона. Прием бупирона ввиду отсроченности эффекта начинали в 1-й день в группах 3 и 4 и продолжали после прекращения приема метадона до 12-го дня. На 13-й день прием препаратов и плацебо был прекращен, и пациенты наблюдались в течение 14-го дня. Симптомы отмены оценивали с помощью Шкалы субъективной отмены опиатов (SOWS)

и Объективной шкалы отмены опиатов (OOWS). Показатели SOWS и OOWS были значительно выше в группе плацебо, чем в группах 2, 3 и 4. Не выявлено существенных различий в показателях SOWS и OOWS при сравнении группы метадона с каждой из двух групп бупирона или при сравнении двух групп бупирона между собой. Авторы подчеркивают, что использование бупирона может быть особенно полезным в амбулаторных условиях, когда рекомендуемая для дезинтоксикации продолжительность снижения дозы метадона может быть длительной. Таким образом, небольшое исследование показало, что бупирон, неопиоидный препарат, не вызывающий привыкания, с благоприятным профилем побочных эффектов и отсутствием симптомов отмены в дозах 30 и 45 мг, был так же эффективен, как и метадоновая терапия, в облегчении симптомов отмены у героиновых наркоманов [45]. Данное направление применения бупирона особенно важно, поскольку, в отличие от метадона, бупирон имеет благоприятный профиль безопасности, низкий аддиктивный потенциал, не является опиоидом и не вызывает симптомов отмены [45].

Коррекция абстинентной тревоги под действием бупирона может оказаться полезной в терапии не только алкогольной, но и никотиновой зависимости. Курильщики (n=101) были разделены на группы с высоким и низким уровнем тревожности на основе шкальной оценки и случайным образом распределены для получения бупирона или плацебо двойным слепым методом. После недельного базового курса курильщики в течение 8 нед. получали медикаментозную (бупирон до 60 мг/сут или плацебо) и групповую когнитивно-поведенческую терапию. Предполагалось, что ремиссии никотиновой зависимости удастся достичь в течение 4 нед. после начала лечения. Прием препаратов продолжался еще в течение 4 нед. после окончания группового лечения. Результаты показали, что бупирон способствовал воздержанию от курения, но только среди курильщиков, которые исходно характеризовались относительно высоким уровнем тревожности. Воздерживались от курения в течение 1 мес. 88 и 61% курильщиков в группах бупирона и плацебо с высокой тревожностью, и 60 и 89% курильщиков в группах бупирона и плацебо с низкой тревожностью соответственно. По прошествии 12 мес. число воздерживающихся от курения в группах с высокой и низкой тревожностью, получавших бупирон и плацебо, снизилось до 12, 23, 41 и 36% соответственно. Не выявлено различий в симптомах отмены, побочных эффектах приема лекарств или соблюдении требований [46].

В исследовании [47] показатель достижения ремиссии каннабиноидной зависимости был низким, существенно не различаясь в группах бупирона и плацебо. Однако результаты этого исследования показали, что пол может быть фактором, влияющим на ответ на бупирон, поскольку у женщин результаты терапии каннабиноидной зависимости при использовании бупирона были хуже, чем у женщин, принимавших плацебо. Было показано, что бупирон не имеет преимуществ перед плацебо в отношении симптомов отмены каннабиса или подавления влечения.

Бупирон: новый взгляд на хорошо известный препарат

Бупирон — частичный агонист 5-HT — был получен в 1968 г., запатентован для медицинского применения в 1975 г. и получил одобрение FDA для лечения ГТР

в 1986 г. [48]. Препарат появился в России в конце 2014 г. (Спитомин®). Он используется преимущественно для монотерапии и в качестве препарата второй линии после СИОЗС для лечения ГТР, для аугментации антидепрессивной терапии, а также для терапии тревоги в структуре алкогольного абстинентного синдрома. Исследования бупирона при лечении зависимости возродили интерес к этому хорошо известному препарату.

Бупиرون — представитель инновационного класса анксиолитиков небензодиазепинового ряда — серотонинергических анксиолитиков, или азапирионов. Анксиолитическое действие бупирона основано на модуляции серотониновой, дофаминовой и норадреналиновой систем нейромедиации, связано со стимуляцией пресинаптических серотониновых ауторецепторов и, в отличие от СИОЗС, не зависит от характера базального выброса серотонина [49]. Важно, что бупиرون сопоставим по своей противотревожной активности с бензодиазепинами, в частности диазепамом, но в отличие от них не вызывает седативного, снотворного и миорелаксирующего эффекта. Бупиرون не нарушает когнитивные функции, скорость психомоторных реакций и не вызывает зависимости и синдрома отмены [44]. Анксиолитическое действие бупирона позволяет достичь терапевтического эффекта уже в течение первых 7–14 дней лечения тревожных расстройств. Благоприятные фармакокинетические параметры дают возможность принимать препарат с другими лекарственными средствами, в том числе и пожилым пациентам, и пациентам с сопутствующей соматической патологией.

В нескольких исследованиях показано, что потенциал бупирона вызывать зависимость низок. Отмечается, что бупиرون в дозе 40 мг с низкой вероятностью оказывает подкрепляющее действие на лиц, употребляющих запрещенные наркотики; доза препарата в 10 мг не отличалась от плацебо или 10 мг диазепама, т. е. бупиرون не вызывает чувства эйфории в отличие от некоторых других седативных препаратов. По-видимому, он не воздействует на опиатные рецепторы, что делает физическую зависимость еще менее вероятной. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что азапирионы бупиرون и гепиرون обладают незначительным потенциалом злоупотребления².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бупиرون — небензодиазепиновый анксиолитик класса азапирионов с доказанным эффектом в лечении тревоги — имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, не вызывает зависимости, особенно полезен для пациентов с коморбидными тревожными и аддиктивными расстройствами. Перспективно применение бупирона для коррекции тревоги в структуре абстинентного синдрома как при алкогольной, так и при никотиновой зависимости; для уменьшения симптомов отмены опиатов; уменьшения тяги к алкоголю в рамках комбинированного лечения алкоголизма. Возможности применения бупирона для терапии аддикций связаны с серотонинергическим и дофаминергическим действием. Важным обоснованием перспективности использования бупирона для лечения зависимостей служат экспериментальные исследования, свидетельствующие о выраженном антагонизме препарата в отношении DRD₃ и DRD₄.

Литература / References

1. Rehm J., Shield K.D. Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease. *Biomedicine*. 2019;7(4):99. DOI: 10.3390/biomedicines7040099.
2. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A. et al. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4):313–321. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830160031005.
3. Hasin D.S., Stinson F.S., Ogburn E., Grant B.F. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830–842. DOI: 10.1001/archpsyc.64.7.830.
4. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W. et al. Depressive and anxiety disorders predicting first incidence of alcohol use disorders: results of the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2013;74(12):1233–1240. DOI: 10.4088/JCP.12m08159.
5. Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;420:28–37. DOI: 10.1111/j.1600-0047.2004.00328.x.
6. Kessler R.C., Nelson C.B., McGonagle K.A. et al. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*. 1996;66(1):17–31. DOI: 10.1037/h0080151.
7. Driessen M., Meier S., Hill A. et al. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(3):249–255. DOI: 10.1093/alcalc/36.3.249.
8. Kushner M.G., Abrams K., Thurax P. et al. Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(8):1432–1443. DOI: 10.1097/01.alc.0000175072.17623.f8.
9. Stewart S.H., Conrod P.J. Anxiety disorder and substance use disorder co-morbidity: common themes and future directions. In: *Anxiety and Substance Use Disorders: the Vicious Cycle of Comorbidity*. Series in Anxiety and Related Disorders. New York: Springer; 2008:239–257.
10. Smith J.P., Randall C.L. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Res*. 2012;34(4):414–431. PMID: 23584108.
11. Liappas J., Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Rabavilas A. Mirtazapine and venlafaxine in the management of collateral psychopathology during alcohol detoxification. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(1):55–60. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.10.005.
12. Hoertel N., Le Strat Y., Blanco C. et al. Generalizability of clinical trial results for generalized anxiety disorder to community samples. *Depress Anxiety*. 2012;29(7):614–620. DOI: 10.1002/da.21937.
13. Ipser J.C., Wilson D., Akindipe T.O. et al. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD007505. DOI: 10.1002/14651858.CD007505.pub2.
14. Marcinkiewicz C.A., Dorrier C.E., Lopez A.J., Kash T.L. Ethanol induced adaptations in 5-HT_{2c} receptor signaling in the bed nucleus of the stria terminalis: implications for anxiety during ethanol withdrawal. *Neuropharmacology*. 2015;89:157–167. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.09.003.
15. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology*. 1989;22 Suppl 1:49–59. DOI: 10.1159/000284626.
16. Hedlund L., Wahlström G. Buspirone as an inhibitor of voluntary ethanol intake in male rats. *Alcohol Alcohol*. 1996;31(2):149–156. DOI: 10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008126.
17. Kranzler H.R., Meyer R.E. An open trial of buspirone in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(5):379–380. PMID: 2677064.
18. Overstreet D.H., Knapp D.J., Moy S.S., Breese G.R. A 5-HT_{1A} agonist and a 5-HT_{2c} antagonist reduce social interaction deficit induced by multiple ethanol withdrawals in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167(4):344–352. DOI: 10.1007/s00213-003-1425-y.
19. Malec T.S., Malec E.A., Dongier M. Efficacy of buspirone in alcohol dependence: a review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(5):853–858. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb05263.x.

² Rehabcenter. Buspar (Buspirone) Abuse And Addiction Treatment. (Electronic resource.) URL: <https://www.rehabcenter.net/buspirone/> (access date: 12.06.2023).

20. Lowery-Gionta E.G., Marcinkiewicz C.A., Kash T.L. Functional alterations in the dorsal raphe nucleus following acute and chronic ethanol exposure. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(3):590–600. DOI: 10.1038/npp.2014.205.
21. Belmer A., Patkar O.L., Lanoue V., Bartlett S.E. 5-HT_{1A} receptor-dependent modulation of emotional and neurogenic deficits elicited by prolonged consumption of alcohol. *Sci Rep*. 2018;8(1):2099. DOI: 10.1038/s41598-018-20504-z.
22. Rodgers R.J., Cutler M.G., Jackson J.E. Behavioural effects in mice of subchronic buspirone, ondansetron and tianeptine. II. The elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;56(2):295–303. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00242-0.
23. Gimeno C., Dorado M.L., Roncero C. et al. Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorder: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Treatment. *Front Psychiatry*. 2017;8:173. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00173.
24. Kranzler H.R., Burleson J.A., Del Boca F.K. et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(9):720–731. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950090052008.
25. The Recovery Village. Alcohol Rehab. M. Carmona, ed. (Electronic resource.) URL: <https://www.therecoveryvillage.com/alcohol-abuse/treatment-rehab/> (access date: 12.06.2023).
26. Ko Y.E., Hwa L.S. Serotonin regulation of intermittent and continuous alcohol drinking in male and female C57BL/6J mice with systemic SB242084 and buspirone. *Alcohol Alcohol*. 2023;58(3):280–288. DOI: 10.1093/alcal/agad019.
27. Heidbreder C.A., Newman A.H. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1187:4–34. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x.
28. Yan Y., Pushparaj A., Le Strat Y. et al. Blockade of dopamine d4 receptors attenuates reinstatement of extinguished nicotine-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):685–696. DOI: 10.1038/npp.2011.245.
29. Sokoloff P., Giros B., Martres M.P. et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. 1990;347(6289):146–151. DOI: 10.1038/347146a0.
30. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J. et al. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1(Suppl 1):3–8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022.
31. Mash D.C. Are neuroadaptations in D3 dopamine receptors linked to the development of cocaine dependence? *Mol Psychiatry*. 1997;2(1):7–8. PMID: 9154209.
32. Mash D.C. D3 receptor binding in human brain during cocaine overdose. *Mol Psychiatry*. 1997;2(1):5–6. PMID: 9154208.
33. Boileau I., Payer D., Houle S. et al. Higher binding of the dopamine D3 receptor-preferring ligand [11C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin in methamphetamine polydrug users: a positron emission tomography study. *J Neurosci*. 2012;32(4):1353–1359. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4371-11.2012.
34. Heidbreder C.A., Gardner E.L., Xi Z.X. et al. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(1):77–105. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.12.033.
35. Le Foll B., Goldberg S.R., Sokoloff P. The dopamine D3 receptor and drug dependence: effects on reward or beyond? *Neuropharmacology*. 2005;49(4):525–541. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2005.04.022.
36. Bergman J., Roof R.A., Furman C.A. et al. Modification of cocaine self-administration by buspirone (buspar®): potential involvement of D3 and D4 dopamine receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):445–458. DOI: 10.1017/S1461145712000661.
37. Apter J.T., Allen L.A. Buspirone: future directions. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):86–93. DOI: 10.1097/00004714-199902000-00014.
38. Rabiner E.A., Gunn R.N., Wilkins M.R. et al. Drug action at the 5-HT_{1A} receptor in vivo: autoreceptor and postsynaptic receptor occupancy examined with PET and [carbonyl-(11)C]WAY-100635. *Nucl Med Biol*. 2000;27(5):509–513. DOI: 10.1016/S0969-8051(00)00120-7.
39. Diaz M.R., Chappell A.M., Christian D.T. et al. Dopamine D3-like receptors modulate anxiety-like behavior and regulate GABAergic transmission in the rat lateral/basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(5):1090–1103. DOI: 10.1038/npp.2010.246.
40. Kim S.W., Fowler J.S., Skolnick P. et al. Therapeutic doses of buspirone block D3 receptors in the living primate brain. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(8):1257–1267. DOI: 10.1017/S1461145714000194.
41. Leggio G.M., Camillieri G., Platania C.B. et al. Dopamine D3 receptor is necessary for ethanol consumption: an approach with buspirone. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(8):2017–2028. DOI: 10.1038/npp.2014.51.
42. Farde L., Ginovart N., Ito H. et al. PET-characterization of [carbonyl-11C]WAY-100635 binding to 5-HT_{1A} receptors in the primate brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;133(2):196–202. DOI: 10.1007/s002130050391.
43. Le Foll B., Boileau I. Repurposing buspirone for drug addiction treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):251–253. DOI: 10.1017/S1461145712000995.
44. Левин О.С. Применение буспилона в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;4:83–87. DOI: 10.17116/jnevro20151154183-87.
- [Levin O.S. The use of buspirone in clinical practice. *Journal of neurology and psychiatry*. 2015;4:83–87 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151154183-87.
45. Buydens-Branchey L., Branchey M., Reel-Brander C. Efficacy of buspirone in the treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(3):230–236. DOI: 10.1097/01.jcp.0000162804.38829.97.
46. Cinciripini P.M., Lapitsky L., Seay S. et al. A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(3):182–191. DOI: 10.1097/00004714-199506000-00006.
47. McRae-Clark A.L., Baker N.L., Gray K.M. et al. Buspirone treatment of cannabis dependence: A randomized, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2015;156:29–37. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.013.
48. Garakani A., Murrrough J.W., Freire R.C. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2021;19(2):222–242. DOI: 10.1176/appi.focus.19203.
49. Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005;19(6):567–596. DOI: 10.1177/0269881105059253.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Петрова Наталия Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ORCID iD 0000-0003-4096-6208.

Контактная информация: Петрова Наталия Николаевна, e-mail: petrova_nn@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.07.2023.

Поступила после рецензирования 07.08.2023.

Принята в печать 28.08.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Natalia N. Petrova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, St. Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4096-6208.

Contact information: Natalia N. Petrova, e-mail: petrova_nn@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 17.07.2023.

Revised 07.08.2023.

Accepted 28.08.2023.

СПИТОМИН®

Буспирон таблетки 10 мг № 60

Анксиолитик с антидепрессивным действием



Инструкция по медицинскому применению ЛП Спитомин (таблетки), РУ П N013159/01



Действие буспирона развивается постепенно. Терапевтический эффект начинает проявляться между 7-м и 14-м днями терапии, а максимальный эффект достигается только примерно через 4 недели после начала лечения.

Схема приема Спитомина¹

День приема	Суточная доза	Утро	...	Вечер
1-2 день	15 мг	☾		●
3-4 день	20 мг	●		●
5-6 день	25 мг	●		☾ ●
7-8 день	30 мг	● ☾		☾ ●
...	Максимальная 60 мг	● ● ●		● ● ●

Буспирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и при дальнейшем приеме препарата исчезают. В некоторых случаях необходимо снижение дозы.

ООО «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, <https://ru.egis.health/>



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2023 ГОДА

Зарегистрироваться
по QR-коду



Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.org>

Официальная эл. почта 18-го НКТ: congress@rnmot.org

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-6

Обзор нейротропных эффектов витаминов группы В

А.А. Верткин, Г.Ю. Кнорринг, З.К. Алиев

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Значимость болевых синдромов очевидна, причем не только в медицинском, но и в социальном плане. Неудовлетворенность эффективностью болеутоления, разнообразные патогенетические механизмы диктуют необходимость поиска новых и/или дополнительных анальгетических агентов. Ранее убедительно была показана роль нейротропных витаминов группы В, потенцирующих обезболивающую терапию, обладающих и собственным потенциалом, в том числе и дополнительными эффектами. Однако роль витаминов этой группы оказалась значительно важнее и охватывает широкий спектр жизненно важных аспектов функционирования организма в целом и нервной системы в частности. В обзоре рассмотрено значение витаминов в обеспечении энергетического обмена нервной ткани, в регуляции ключевых процессов в нейронах, в метаболизме ключевых нейромедиаторов, структурных компонентов, а также в удалении нейротоксических субстанций. Подчеркивается синергичное воздействие данных витаминов, описывается их роль в нормальном состоянии и при развитии патологии, в том числе опосредованной витаминodefицитами. Анализируются имеющиеся данные применения всей палитры витаминов группы В, как экспериментальные, так и клинические, при лечении болевых синдромов, патологии центральной и периферической нервной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боль, нервная система, нейродегенерация, витамины группы В, тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолиевая кислота, цианокобаламин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Верткин А.А., Кнорринг Г.Ю., Алиев З.К. Обзор нейротропных эффектов витаминов группы В. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):650–657. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-6.

Neurotropic B vitamins effects: overview

A.L. Vertkin, G.Yu. Knorring, Z.K. Aliev

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The importance of pain syndromes is obvious not only medically but also socially. Dissatisfaction with the pain relief efficacy, a variety of pathogenetic mechanisms dictate the need to search for new and/or additional analgesics. Previously, the role of neurotropic B vitamins, potentiating analgesic therapy, and having their base potential, including additional effects, was convincingly shown. However, the role of vitamins in this group turned out to be much more important and covers a wide range of vital aspects of the body functioning as a whole and the nervous system in particular. The article considers the importance of vitamins in the following: ensuring the energy metabolism of nervous tissue, regulation of neurons key processes, key neurotransmitters metabolism, structural components, as well as removal of neurotoxic substances. The article also emphasizes synergistic, cooperative effect of these vitamins, as well as it describes their role in the normal state and in the pathology development, including those mediated by vitamin deficiencies. The available data on the use of the entire B vitamins palette, both experimental and clinical, in the treatment of pain syndromes, pathology of the central and peripheral nervous system is analyzed.

KEYWORDS: pain, nervous system, neurodegeneration, B vitamins, thiamine, riboflavin, pyridoxine, folic acid, cyanocobalamin.

FORCITATION: Vertkin A.L., Knorring G.Yu., Aliev Z.K. Neurotropic B vitamins effects: overview. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):650–657 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-6.

ВВЕДЕНИЕ

Болевые синдромы широко распространены в клинической практике и являются одной из проблем неврологии. Например, крупнейшее транснациональное исследование, оценивавшее бремя заболеваний (Global Burden of Disease Study), именно боль в спине указало как основную причину снижения качества жизни во всем мире и в России. Почти треть (28,4%) жителей Земли в возрасте 20–69 лет указывают на наличие болей в спине, а около 85% упоминают как минимум об одном эпизоде сильных болей за свою жизнь [1]. В новом тысячелетии боль в спине стала одной из главных причин нетрудоспособности и финансо-

вых затрат (анализировались частота, распространенность и число лет, прожитых с нарушением здоровья), поднявшись более чем на 100 позиций рейтинга за 27 лет (с 1990 по 2017 г.) [2].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) относит боли в спине к XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», блоку «Дорсопатии», куда включены болевые синдромы, связанные с функциональными нарушениями и дегенеративными процессами в структурах позвоночно-двигательных сегментов, из них наиболее злободневна дорсалгия в поясничном отделе позвоночника (шифр по МКБ-10 —

M54.5), которой страдают 50–90% взрослого населения [3–5]. В большинстве (около 90%) случаев возникновение боли не связано с угрожающим жизни системным заболеванием или травмой, она признается неспецифической, таким больным не требуется вмешательство узких специалистов, и их может вести терапевт или врач общей практики (ВОП) [6]. Акцент на ведущей роли терапевта/ВОП в курации таких больных отражен в междисциплинарных документах: «Консенсусе по ведению больных с болью в нижней части спины», утвержденном Советом экспертов в сентябре 2017 г. и Конгрессом терапевтов в ноябре 2017 г., и Консенсусе «Профилактика и лечение боли в спине в различных профессиональных группах», утвержденном Советом экспертов в октябре 2019 г. и Конгрессом терапевтов в ноябре 2019 г. [3, 6].

Сложность и многофакторность патогенеза дорсопатии требуют воздействия на причинные факторы и использования полимодальных средств и/или комбинирования лекарств. В лечении боли в спине, наряду с общепризнанными немедикаментозными методами, применяются также НПВП, адъювантные лекарственные средства, обладающие миорелаксирующим эффектом, и витамины группы В в различных сочетаниях [3, 5–9].

Базисные представления о потенцировании обезболивающего действия НПВП витаминами группы В и их комбинациями были сформулированы на основе классических исследований [10]. Наиболее изученными и широко применяемыми являются витамины В₁, В₆, В₁₂, которые в литературе объединяются термином «нейротропные», однако и остальные представители этой группы обладают широким спектром эффектов, необходимых для построения и функционирования нервной ткани [9, 11]. Далее будут более детально рассмотрены ключевые свойства отдельных представителей витаминов группы В с акцентом на их роли в обеспечении функций нервной системы и возможностях их использования для обезболивания, а также в лечении и профилактике патологии нервной системы.

Витамин В₁ (тиамин)

Витамин В₁ — ключевой участник энергетического обмена в скелетной мышечной ткани, печени, почках и сердце; подчеркивается приоритет обеспечения тиаминотропных функций нервной системы как одной из наиболее активных функционирующих тканей. В клетках-мишенях тиамин подвергается фосфорилированию при участии тиаминкиназы, с образованием фосфорных эфиров (ТМФ, ТПФ, ТТФ) [12]. Даже в дебюте недостаточности В₁ возникающий дефицит энергии блокирует транскетолазные реакции со снижением количества восстановленного никотинамидадениндинуклеотида и рибозо-5-фосфата, необходимых для биосинтеза жирных кислот, холестерина, аминокислот и нуклеиновых кислот, а также ряда гормонов. Углубление дефицита тиамин приводит к накоплению кетокилотов, оказывающих токсическое воздействие на нервную ткань, гепатоциты и другие клетки. Дефицит тиамин нарушает метаболизм в нейронах, трансинаптическую передачу в ЦНС, синтез ДНК [11, 12]. Клинически дефицит витамина В₁ проявляется развитием дистрофических и дегенеративных изменений, деменцией. Диетическая коррекция малоэффективна, дефицитарность требует применения лекарственных средств и БАД с целью компенсации недостаточности [13].

Витамин В₂ (рибофлавин)

Биологическое значение рибофлавина обусловлено его содержанием в составе окислительно-восстановительных ферментов — флавиновых дегидрогеназ (класс оксидоредуктазы), занимающих ключевое место в энергетическом обмене — окислении жирных кислот, окислительном декарбоксилировании пирувата и α-кетоглутарата, окислении сукцината в цикле Кребса (сукцинатдегидрогеназа).

Недостаток рибофлавина проявляется поражением кожи и слизистых (например, ротовой полости), миастенией, конъюнктивитами и васкуляризацией роговицы глаза [12]. Дефицит рибофлавина вызывает серьезные функциональные и структурные изменения коры надпочечников, костного мозга с нарушением синтеза гемоглобина и развитием анемии. Также описывается снижение цветовой и световой чувствительности сетчатки глаза. Применение рибофлавина в неврологической практике характеризуется как нейропротективное, с эффектами снижения окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, нейrogenного воспаления, эксайтотоксичности глутамата и содержания гомоцистеина (рис. 1).

Рибофлавин снижает окислительный стресс через антиоксидантные механизмы. Во-первых, рибофлавин участвует в работе глутатионредуктазы по восстановлению окисленного глутатиона, повышая уровни восстановленного (активного) глутатиона. Во-вторых, рибофлавин обладает независимым антиоксидантным действием благодаря своей восстановленной форме (дигидрорибофлавин). В-третьих, рибофлавин обладает способностью повышать уровень антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутазы и каталазы. В-четвертых, рибофлавин необходим для образования пиридоксальфосфата, активного витамина В₆, обладающего собственной антиоксидантной активностью (рис. 1А).

Кроме того, рибофлавин воздействует на нейrogenное воспаление прямо или косвенно, ингибируя NF-κB и белок группы высокой подвижности В₁ (HMGB1), ядерные факторы, участвующие в воспалительных процессах, демонстрируя прямую противовоспалительную активность. Также многие ферменты в пути биосинтеза витамина D являются рибофлавин-зависимыми ферментами, таким образом, рибофлавин проявляет свою непрямую противовоспалительную активность через важную роль в синтезе витамина D, который является мощным противовоспалительным агентом (рис. 1В).

Рибофлавин повышает внутримитохондриальные уровни флавинадениндинуклеотида (FAD), что нормализует митохондриальную функцию (рис. 1С).

Рибофлавин-зависимые ферменты являются важными этапами синтеза метилтетрагидрофолата (MTHF) и PLP, которые необходимы для действия ферментов, метаболизирующих гомоцистеин, метионинсинтазы и цистатионин-β-синтазы соответственно. Рибофлавин снижает повышенный уровень гомоцистеина, минимизируя его патогенные эффекты (рис. 1D).

Кроме того, рибофлавин обладает способностью бороться с эксайтотоксичностью глутамата, ингибируя эндогенное высвобождение глутамата нейронами, снижая потенциал эксайтотоксичности. Рибофлавин и PLP способствуют увеличению выживаемости нейронов на фоне глутаматной токсичности, детерминируют триптофан-кинуриновый путь, модулирующий потенциал эксайтотоксичности глутамата (рис. 1E) [14].



Рис. 1. Основные эффекты рибофлавина в цикле нейротоксичности (адаптировано по [14]). Объяснения в тексте

Fig. 1. Main effects of riboflavin in the neurotoxicity cycle (adapted from [14]). Explanations in the text

Клиническими мишенями рибофлавина признаны головная боль [15], мигрень (как лечение, так и профилактика приступов) [14, 16, 17] и болезнь Паркинсона [14].

Витамин B₃ (НИАЦИН, НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА, ВИТАМИН PP)

Витамин B₃ — участник НАД- и НАДФ-содержащих метаболических каскадов, обеспечивающих перенос электронов при преобразовании пищи в энергию. Ниацин способствует защите клеток мозга, восстановлению поврежденных клеток и ДНК, увеличивает выработку оксида азота, расслабляющего мозговые сосуды и улучшающего кровообращение, обладает антиоксидантным эффектом, устраняя свободные радикалы [18]. Витамин B₃ улучшает когнитивные функции, стимулирует выработку дофамина, норэпинефрина и серотонина, используется для улучшения памяти, концентрации внимания, купирования беспокойства. Исследования продемонстрировали, что применение ниацина способствует функциональному восстановлению после травматических и ишемических поражений ЦНС [19], а также играет антиоксидантную роль [20], оказывает и нейропротективный эффект [21].

Витамин B₄ (ХОЛИН)

По современным представлениям холин витамином не является, хотя более 70 лет назывался таковым. Существует эндогенный путь биосинтеза холина *de novo* посредством последовательного метилирования фосфатидилэтаноламина с использованием S-аденозилметионина в качестве донора метила [22]. Холин в организме

используется для биосинтеза разнообразных фосфолипидов, например фосфатидилхолина и сфингомиелина, составляющих около 40–50% от общего содержания фосфолипидов в клетках и тканях [23]. Холин участвует в холинергической нейротрансмиссии, ускоряет синтез и высвобождение ацетилхолина, участвующего в сохранении памяти, управлении мышцами и многих других функциях [22, 23]. Дефекты холинергической нейротрансмиссии, дегенерация холинергической системы связаны со снижением когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера [24], однако прием холина устраняет эти нарушения [24, 25].

Витамин B₅ (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Витамин B₅ представляет собой соединение амида пантотеновой кислоты и аминокислоты бета-аланина. При поступлении с пищей витамин всасывается в тонком кишечнике, там же частично синтезируется кишечной микробиотой. Проникнув в системный кровоток, пантотенат поглощается эритроцитами и по мере необходимости расходуется клетками для синтеза коферментов пальмитоилсинтазы: 4-фосфопантотеина и коэнзима А, играющего важнейшую роль в липидном, белковом, углеводном обмене [26]. В головном мозге ацетил-КоА необходим для синтеза сложных жирно-ацильных компонентов миелина и нейротрансмиттера ацетилхолина, дефицит проявляется общей астенией, дегенеративными нарушениями [27]. Субклинический гиповитаминоз B₅ имеет неспецифические проявления. Со стороны нервной системы отмечаются утомляемость, рассеянность, бессонница, головокружения, цефалгии, парестезии [28].

Витамин В₆ (пиридоксин)

Этот витамин объединяет 3 производных пиримидина: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Активной формой является пиридоксаль-5-фосфат, выступающий коферментом более чем в 100 известных ферментативных взаимодействиях [11, 12, 26].

Витамин В₆ принимает участие в метаболизме аминокислот, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования ЦНС и периферической нервной системы. Пиридоксин обеспечивает синаптическую передачу, регулирует процессы возбуждения/торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нервов, а также в синтезе катехоламинов.

Описаны следующие механизмы действия витамина В₆ на организм:

- ♦ энергетический метаболизм клеток и синтез АТФ (ответ на гипоксию, катаболизм гликогена и глюконеогенез, метаболизм 2-оксоглутарата и глиоксилата, биосинтез пирувата);

- ♦ метаболизм аминокислот (цистеин, фенилаланин, аланин, аспартат, серин, глутамат, триптофан, лизин) и синтез связанных с ними медиаторов; серотонина, дофамина, норадреналина, адреналина и одной из ключевых молекул нервной системы — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Известно, что недостаток ГАМК вызывает:

- повышение возбудимости ноцицепторов и снижение болевого порога;
- рост возбудимости мотонейронов и возникновение мышечного спазма;
- снижение порога судорожной готовности;

- ♦ обеспечение структуры и функций нейронов (биосинтез сфинголипидов, миелина, ГАМК и транспортных белков в осевых цилиндрах);

- ♦ гомеостаз синергичных витамину В₆ микронутриентов (таких как магний, тетрагидрофолат, гем, селен, молибдоптерин) [29–31].

Дефицит витамина В₆ выражается в возникновении судорожных пароксизмов, связанных с нарушением синтеза ГАМК и развитием нейропатий вследствие демиелинизации нервных волокон из-за нарушения синтеза сфингомиелина [12, 29–31].

Витамин В₇ (биотин)

Витамин В₇ поддерживает работу нервной системы, обеспечивает метаболизм глюкозы и липидов. Ключевое значение опосредовано участием в работе ацетилкарбоксилазы — биотин-зависимого фермента, который катализирует карбоксилацию ацетила-СоА, что играет роль как при патологии ЦНС, так и при периферической нейропатии [32]. Получены обнадеживающие результаты применения высоких доз биотина при рассеянном склерозе [33, 34].

Витамин В₈ (инозит, инозитол, миоинозитол)

Ключевым в функциях витамина В₈ признается участие (совместно с другими коферментами и витаминами) в энергетическом обмене углеводов и липидов, в том числе в нервной системе [35, 36]. Отмечено нарушение химических характеристик ткани головного мозга у пациентов с хронической болью в пояснице (снижение уровней миоинозитола и холина) [37].

Витамин В₉ (фолиевая кислота)

Фолиевая кислота и фолаты в качестве нутриента исторически связываются с влиянием на процессы формирования плода, профилактикой врожденных пороков развития, в частности патологии нервной трубки [38]. Это подчеркивает огромное значение фолатов в функционировании быстрорастущих тканей, кроветворении, а также в метаболизме гомоцистеина, метилировании ДНК, эпигенетическом регулировании [39]. В кардиологическом и неврологическом аспектах серьезное значение отводится влиянию гомоцистеина на процессы атерогенеза, фибринолиза, токсическому влиянию на кардиомиоциты, нервную ткань и т. п. [39–41]. Дефицит микронутриентов и витаминов В₉ и В₁₂, в частности, ассоциирован с деменцией [41–43].

Витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота)

Витамин В₁₀ играет важную роль в синтезе фолиевой кислоты (витамин В₉), также принимает участие в метаболизме гомоцистеина (детоксикационное действие), нормализует обменные процессы в соединительной ткани. Является предшественником биосинтеза важных кофакторов — тетрагидрофолата и тетрагидрометаноптерина, таким образом участвуя в синтезе пуринов и пиримидинов и, следовательно, РНК и ДНК [44, 45].

Витамин В₁₂ (кобаламин)

Второе название относится ко всем формам химически родственных кобальтсодержащих соединений, самыми распространенными из которых являются гидроксикобаламин и цианокобаламин. Именно цианокобаламин применяется в производстве лекарств и БАД, так как легче кристаллизуется, устойчив к окислению воздухом [29]. Витамин В₁₂ участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток; необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза миелина. Анализ В₁₂-зависимых белков [46] позволил детализировать эффекты кобаламина:

- ♦ метаболизм жиров (холестерин и жирные кислоты с короткой цепью);
- ♦ кроветворение (метилирование ДНК, метаболизм фолатов, дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, переработка гомоцистеина);
- ♦ метаболизм микронутриентов (фолатов, витаминов D, гема, экспрессия фолат-зависимых генов);
- ♦ нейропротективный и нейротрофический эффекты (ответ на повреждение аксонов, регенерация аксонов, точный ответ на оксид азота, метаболизм глутатиона).

Витамин В₁₂ — один из немногих водорастворимых витаминов, способных к накоплению в печени в форме аденозилкобаламина, поэтому дефицит кобаламина развивается медленнее, а компенсируется дольше, чем другие витаминдефициты. Недостаток витамина В₁₂ нарушает активность зависимых белков, снижая выживаемость нейронов и способствуя гипоксии нервной ткани. Эпидемиологические исследования обнаруживают дефицит кобаламина приблизительно у 20% обследованных в промышленно развитых странах, с акцентом на старшие возрастные группы [31]. Проявления гиповитаминоза выражаются сенсорной полинейропатией (примерно 40%), различными

психическими нарушениями (22–23%), физической астенией (около 20%), снижением когнитивных функций (25–30%) и V_{12} -дефицитной анемией (около 33%) [47, 48]. Психические нарушения при дефиците кобаламина в пожилом возрасте опосредованы нарушениями синтеза миелина и нейромедиаторов [19, 49], а разнообразные поражения центральной и периферической нервной системы связаны с поражением проводящих путей спинного мозга и периферических нервов [20].

КОМБИНИРОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ

Потенцирующее действие антиноцицептивного эффекта НПВП с помощью высоких доз витаминов группы В подтверждено в ряде классических клинических исследований [50–54]. Как комбинация, так и изолированное назначение витаминов группы В обладает собственным анальгетическим потенциалом [30]. Показано, что эти витамины имеют схожие с НПВП механизмы действия, например блокируют эффекты медиаторов воспаления [55], уменьшают синтез простагландинов [9, 56] и замедляют метаболизм НПВП через ингибирование каталитической активности цитохрома C450 3A4 [57].

Сочетанная терапия НПВП и витаминами группы В способствует быстрейшему купированию болевого синдрома и пролонгирует положительный эффект [51, 58, 59]. Одновременное применение с анальгетиками и НПВП сокращает сроки лечения и уменьшает потребность в дополнительном использовании обезболивающих препаратов [59–63].

Прием витаминного комплекса ($V_1 + V_6 + V_{12}$) для профилактики рецидивов боли в спине в течение 6 мес. обусловил статистически значимое по сравнению с плацебо уменьшение количества рецидивов, а в случаях возникновения боли интенсивная боль наблюдалась в 2 раза реже в группе принимающих витамины по сравнению с группой плацебо [64].

Отмечается метаболическое взаимодействие комбинации $V_9 + V_{12}$, которое выражается в развитии биохимических и клинических симптомов, общих как для дефицита фолиевой кислоты, так и для дефицита витамина V_{12} [65]. Подчеркивается роль именно комбинации в силу единства и взаимосвязанности метаболических путей и клинико-фармакологических эффектов витаминов V_9 и V_{12} [66]. Проведены исследования по оценке эффекта комбинаций витаминов группы В, в частности комбинации $V_9 + V_{12}$ при деменции, когнитивных нарушениях [67, 68], продемонстрировавшие позитивный результат [69]. Исследования также подчеркивают роль витаминов группы В в развитии возрастных и нейродегенеративных заболеваний [70, 71], в обеспечении медиаторного баланса ЦНС, в том числе применительно к регуляции болевой чувствительности [6]. Многочисленные и достаточно сложные взаимосвязи витаминов группы В позволяют говорить о сочетанном воздействии их на структурные и функциональные элементы нервной системы, энергетический обмен, при этом очевидно, что и «минорные» представители группы обладают важными функциями в витаминном ансамбле. Признавая убедительность исследований «ведущих скрипок» (V_1 , V_6 , V_{12}), необходимо помнить и об остальных витаминах. Ключевой и в норме, и при патологических состояниях следует признать роль витаминов группы В в энергетическом обмене (мозг потребляет около 20% всей энергии) и регуляции фолатного и метионинового циклов [72, 73].

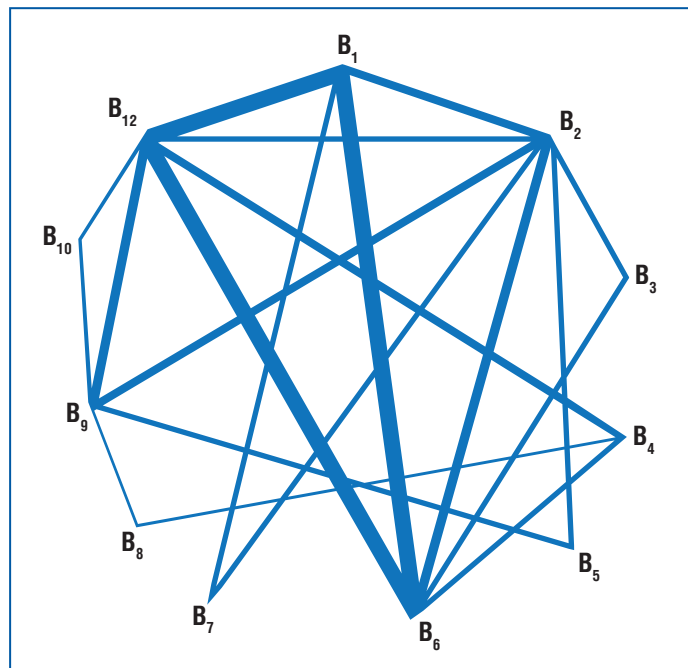


Рис. 2. Ключевые взаимосвязи между витаминами группы В

Fig. 2. Key associations between B vitamins

Появившийся на отечественном рынке комплекс Комплигам В расширяет возможности оказания помощи больным с болевыми синдромами, хроническими заболеваниями нервной системы за счет компенсации дефицитарных состояний, восстановления метаболических и функциональных резервов нервной ткани. На рисунке 2 схематично отражены ключевые взаимосвязи между представителями витаминов группы В.

Показана возможность и эффективность этапного применения В-витаминных комплексов, в том числе в программах реабилитации после проведенного лечения [9, 11, 52, 72]. Перспективными представляются разработка и применение схем ступенчатой комбинированной терапии больных, начиная с парентеральных форм и с последующим переходом на таблетированные формы. Доказанные эффекты таких схем включают в себя ускорение купирования болевого синдрома, снижение потребности в обезболивающих препаратах, продление ремиссии и уменьшение выраженности обострения при хронических болевых синдромах [51, 59, 60, 64, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный опыт применения схем противовоспалительной терапии с использованием НПВП и препаратов нейротропных витаминов позволяет рекомендовать эти подходы как при ведении пациентов с острыми болевыми синдромами, так и в терапии длительно существующих болей в спине, при нейродегенеративных заболеваниях, различных вариантах нейропатии. Комбинирование нескольких витаминов группы В показано также при дефицитарных состояниях при нарушениях диеты, заболеваниях ЖКТ, реконвалесценции после тяжелых заболеваний, что способствует коррекции нарушений метаболизма, особенно в нервной ткани, восстановлению структурных повреждений (например, ремиелинизация), снижению проявлений

нейротоксичности. Ступенчатая терапия (инъекции и последующее применение пероральных форм препаратов) позволяет обеспечивать быстрое достижение результата при сохранении комплаентности пациентов.

Литература / References

1. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J. et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. DOI: 10.1007/s00586-017-5099-2.
2. 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. и др. Профилактика и лечение боли в спине: Консенсусы экспертов. *Доктор.Ру.* 2020;19(9):45–52.
[Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu. Prevention and Treatment of Back Pain: Experts' Consensus Recommendations. *Doctor.Ru.* 2020;19(9):45–52 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52.
4. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутона в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(2):24–30. DOI: 10.17116/jnevro202112102124.
[Samartcev I.N., Zhivolupov S.A., Barantsevich E.R., Danilov A.B. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(2):24–30 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112102124.
5. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению миδοкалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(12):104–109. DOI: 10.17116/jnevro2015115112104-109.
[Skoromets A.A., Guekht A.B., Galanov D.V. et al. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(12):104–109 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2015115112104-109.
6. Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия.* 2018;2(20):8–17.
[Vyortkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L. et al. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (Clinical recommendations). *Therapy.* 2018;2(20):8–17 (in Russ.).
7. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 г. *Медицинский совет.* 2018;18:76–84. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
[Karateev A.E., Lila A.M., Dydykina I.S. et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Medical Council.* 2018;(18):76–84 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
8. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *РМЖ.* 2014;11:844–848.
[Kukushkin M.L. Algorithms for diagnosing and treating back pain. *RMJ.* 2014;11:844–848 (in Russ.).
9. Кнорринг Г.Ю., Алиев З.К. Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов. *Медицинский алфавит.* 2020;1(1):28–30. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-28-30.
[Knorring G.Yu., Aliev Z.K. Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects. *Medical alphabet.* 2020;1(1):28–30 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-28-30.
10. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsulensyndromen. *Klin Wochenschr.* 1990;68:107–115. DOI: 10.1007/BF01646857.
11. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (В1, В6, В12) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли.* 2019;17(3):39–45. DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31.
[Kukushkin M.L. Vitamins of group B (B1, B6, B12) in complex therapy of pain syndromes. *Russian journal of pain.* 2019;17(3):39–45 (in Russ.). DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31.
12. Geissler C., Powers H., Human Nutrition. 13th ed. Oxford: Oxford University Press; 2017.
13. Lanska DJ. Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. *Handb Clin Neurol.* 2010;95:445–476. DOI: 10.1016/S0072-9752(08)02130-1.
14. Marashly E.T., Bohlega S.A. Riboflavin Has Neuroprotective Potential: Focus on Parkinson's Disease and Migraine. *Front Neurol.* 2017;8:333. DOI: 10.3389/fneur.2017.00333.
15. Grazzi L., Toppo C., D'Amico D. et al. Non-pharmacological approaches to headaches: non-invasive neuromodulation, nutraceuticals, and behavioral approaches. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1503. DOI: 10.3390/ijerph18041503.
16. Chen Y.S., Lee H.F., Tsai C.H. et al. Effect of Vitamin B2 supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* 2022;25(9):1801–1812. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1904542.
17. Maizels M., Blumenfeld A., Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache.* 2004;44(9):885–890.
18. Manor J., Calame D., Gijavanekar C. et al. NAXE deficiency: A neurometabolic disorder of NAD(P)HX repair amenable for metabolic correction. *Mol Genet Metab.* 2022;136(2):101–110. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.04.003.
19. Hoane M.R., Akstulewicz S.L., Toppen J. Treatment with vitamin B3 improves functional recovery and reduces GFAP expression following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 2003;20(11):1189–1199. DOI: 10.1089/089771503770802871.
20. Kamat J.P., Devasagayam T.P.A. Nicotinamide (vitamin B3) as an effective antioxidant against oxidative damage in rat brain mitochondria. *Redox Rep.* 1999;4(4):179–184. DOI: 10.1179/135100099101534882.
21. Maiese K., Chong Z.Z. Nicotinamide: Necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003;24(5):228–232. DOI: 10.1016/S0165-6147(03)00078-6.
22. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. PMID: 23193625.
23. Zempleni J., Suttie J.W., Gregory J.F. III, Stover P.J. *Handbook of Vitamins:* 5th ed. CRC Press; 2013:459–477. DOI: 10.1201/b15413.
24. Baskin D.S., Browning J.L., Pirozzolo F.J. et al. Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56(9):121–123. DOI: 10.1001/archneur.56.9.1121.
25. Franco-Maside A., Caamaño J., Gómez M.J., Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find. Exp Clin Pharmacol.* 1994;16(8):597–607.
26. Биологические функции пантотеновой кислоты. Пантотеновая кислота и мозг. Новые возможности метаболической и диетической терапии. В кн.: *Материалы международного симпозиума.* Под ред. член-корр. А.Г. Мойсеёнок. Гродно; 2013.
[Biological functions of pantothenic acid. Pantothenic acid and the brain. New opportunities for metabolic and dietary therapy. In: *Proceedings of the international symposium.* A.G. Moiseyev, ed. Grodno; 2013 (in Russ.).
27. Xu J., Patassini S., Begley P. et al. Cerebral deficiency of vitamin B5 (d-pantothenic acid; pantothenate) as a potentially-reversible cause of neurodegeneration and dementia in sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;527(3):676–681. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.015.

28. Tahiliani A.G., Beinlich C.J. Pantothenic acid in health and disease. *Vitam Horm.* 1991;46:165–228. DOI: 10.1016/s0083-6729(08)60684-6.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2017;(1):40–51.
[Gromov O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017;(1):40–51 (in Russ.).]
30. Clayton P.T. B(6)-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2–3):317–326. DOI: 10.1007/s10545-005-0243-2.
31. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭП; 2004.
[Spirichev V.B. Vitamins, vitamin-like and mineral substances: Directory. М.: МСФР; 2004 (in Russ.).]
32. Mock D.M. Biotin: From Nutrition to Therapeutics. *J Nutr.* 2017;147(8):1487–1492. DOI: 10.3945/jn.116.238956.
33. Espiritu A.I., Remalante-Rayco P.P.M. High-dose biotin for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103159. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103159.
34. Tourbah A., Lebrun-Frenay C., Edan G. et al. MS-SPI study group. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2016;22(13):1719–1731. DOI: 10.1177/1352458516667568.
35. Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(10):1181–96. DOI: 10.1080/17425255.2016.1206887.
36. Chatree S., Thongmaen N., Tantivejkul K. et al. Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism. *Molecules.* 2020;25(21):5079. DOI: 10.3390/molecules25215079.
37. Zhao X., Xu M., Jorgenson K., Kong J. Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: A systematic review. *Neuroimage Clin.* 2016;13:33–38. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.11.006.
38. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom. (Kyoto).* 2017;57(5):138–141. DOI: <https://doi.org/10.1111/cga.12233>.
39. Stover P.J. Physiology of Folate and Vitamin B 12 in Health and Disease. *Nutr Rev.* 2004;62(Pt 2):S3–12; discussion S13. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00070.x.
40. Zheng W., Li W., Qi H. et al. Adjunctive folate for major mental disorders: A systematic review. *J Affect Dis.* 2020;267:123–130. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.096.
41. Werder S.F. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:159–195. DOI: 10.2147/NDT.S6564.
42. Conzade R., Koenig W., Heier M. et al. Prevalence and Predictors of Subclinical Micronutrient Deficiency in German Older Adults: Results from the Population-Based KORA-Age Study. *Nutrients.* 2017;9:1276. DOI: 10.3390/nu9121276.
43. Andres E., Loukili N.H., Noel E. et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171(3):251–259. DOI: 10.1503/cmaj.1031155.
44. Zarafonetic C.J. Therapeutic possibilities of para-amino-benzoic acid. *Ann Intern Med.* 1949;30(6):1188–1211. DOI: 10.7326/0003-4819-30-6-1188.
45. Торшин И.Ю., Громова О.А. О неврологических функциях и синергизме витаминов В1, В6, В12. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):56–64. DOI: 10.17116/pain2022001156.
[Torshin I.Yu., Gromova O.A. Neurological functions and synergism of vitamins B1, B6 and B12. *Russian journal of pain.* 2022;20(1):56–64 (in Russ.).] DOI: 10.17116/pain2022001156.
46. Blundo C., Marin D., Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci.* 2011;32:101–105. DOI: 10.1007/s10072-010-0419-x.
47. Bopp-Kistler I., Ruegger-Frey B., Grob D., Six P. Vitamin B12 deficiency in geriatrics. *Praxis.* 1999;88(45):1867–1875.
48. Roy B., Trivedi R., Garg R.K. et al. Assessment of functional and structural damage in brain parenchyma in patients with vitamin B12 deficiency: a longitudinal perfusion and diffusion tensor imaging study. *Magn Reson Imaging.* 2015;33(5):537–543. DOI: 10.1016/j.mri.2015.02.012.
49. Wolters M., Ströhle A., Hahn A. [Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences]. *Z Gerontol Geriatr.* 2004;37(2):109–135 (in German). DOI: 10.1007/s00391-004-0169-6.
50. Баранцевич Е.Р., Яковлев А.А., Гаврилова Е.А. и др. Исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами группы В у пациентов с острой дорсалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(10):53–57. DOI: 10.17116/jnevro202112110167.
- [Barantsevich E.R., Yakovlev A.A., Gavrilova E.A. et al. Study of the clinical efficacy and safety of the scheme of step therapy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and a complex of B vitamins in patients with low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(10):53–57 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro202112110167.
51. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M.W. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. *Klin Wochenschr* 1990;68:116–120. DOI: 10.1007/BF01646858.
52. Lettko M., Schwieger G., Pudel V. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Neurofenac gegen Diclofenac, zum Nachweis der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung.* 1986;8:22–30.
53. Mibielli M.A. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(11):2589–2599. DOI: 10.3111/13696990903246911.
54. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998;12(2):136–141. DOI: 10.1007/s004820050136.
55. Franca D.S., Souza A.L. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157–164. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01038-X.
56. Еременко Н.Н. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатии. *РМЖ.* 2015;12:674.
[Eremenko N.N. The place of B vitamins and lipoic acid in the pharmacotherapy of polyneuropathy. *RMJ.* 2015;12:674 (in Russ.).]
57. Chiu C., Low T., Tey Y. et al. The efficacy and safety of intra-muscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Singapore Med J.* 2011;52(12):868–873.
58. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and E vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arh.* 2015;69(2):103–106. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.103-106.
59. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(10):30–35.
[Levin O.S., Moseikin I.A. Vitamin B complex (Milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(10):30–35 (in Russ.).]
60. Alipour A.O., Sadeghi M., Khan Z.H. et al. Comparison of Analgesic Effects of B Vitamins and Diclofenac plus B Vitamins During General Anesthesia and PACU. *Arch Anesth & Crit Care.* 2015;1(2):42–45.
61. Márquez M., Guzman S., Soto H. Systemic Review on the Use of Diclofenac/B Complex as an Anti-Inflammatory Treatment with Pain Relief Effect for Patients with Acute Lower Back Pain. *J Pain Relief.* 2015;4:216–221. DOI: 10.4172/21670846.1000216.
62. Ponce-Monter H.A., Ortiz M.I., Garza-Hernández A.F. et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat.* 2012;2012:104782. DOI: 10.1155/2012/104782.
63. Schwieger G. Zur Frage der Rezidivprophylaxe von schmerzhaften rbelssäulensyndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierter Doppelblindstudie Neurobion forte (Vitamin B1, B6, B12) gegen Placebo. In: Zöllner N., Fassel H., Jurna I., eds. *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie.* Steinkopff, Heidelberg. 1988:169–181. DOI: 10.1007/978-3-642-72427-5_16.
64. Shane B., Stokstad E.L. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu Rev Nutr.* 1985;5:115–141. DOI: 10.1146/annurev.nu.05.070185.000555.
65. Weir D.G., Scott J.M. Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate. *Br Med Bull.* 1999;55(3):669–682. DOI: 10.1258/0007142991902547.

66. Malouf M., Grimley E.J., Areosa S.A. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514.
67. Kwok T., Wu Y., Lee J. et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr.* 2020;39(8):2399–2405. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.005.
68. Wu Y., Smith A.D., Refsum H., Kwok T. Effectiveness of B Vitamins and Their Interactions with Aspirin in Improving Cognitive Functioning in Older People with Mild Cognitive Impairment: Pooled Post-Hoc Analyses of Two Randomized Trials. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(10):1154–1160. DOI: 10.1007/s12603-021-1708-1.
69. Nogueira-de-Almeida C.A., Zotarelli-Filho I.J., Nogueira-de-Almeida M.E. et al. Neuronutrients and central nervous system: a systematic review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2023;23(1):1–12. DOI: 10.2174/1871524923666221121123937.
70. Ravi K.R., Lovekesh S., Amandeep T. et al. Role of Vitamins in Neurodegenerative Diseases: A Review, *CNS & Neurological Disorders. Drug Targets.* 2022;21(9):766–773. DOI: 10.2174/187152732066621119122150.
71. Malan T.P. Jr, Porreca F. Lipid mediators regulating pain sensitivity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005;77(1–4):123–130. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2004.09.008.
72. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy — A Review. *Nutrients.* 2016;8(2):68. DOI: 10.3390/nu8020068.
73. Hanna M., Jaqua E., Nguyen V., Clay J. B Vitamins: functions and uses in medicine. *Perm J.* 2022;26(2):89–97. DOI: 10.7812/TPP/21.204.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Верткин Аркадий Львович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1; ORCID iD 0000-0001-8975-8608.

Кнорринг Герман Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4391-2889.

Алиев Заур Курбаналиевич — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1.

Контактная информация: Кнорринг Герман Юрьевич, e-mail: knorring@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 19.07.2023.

Поступила после рецензирования: 11.08.2023.

Принята в печать: 05.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Arkadiy L. Vertkin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, & Emergency, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8975-8608.

German Yu. Knorring — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, and Emergency, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4391-2889.

Zaur K. Aliev — assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, & Emergency, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

Contact information: German Yu. Knorring, e-mail: knorring@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 19.07.2023.

Revised 11.08.2023.

Accepted 05.09.2023.

БАД к пище «Комплекс» товарного знака «КомплигамВ®»

В12

Цианокобаламин
9 мкг

КомплигамВ®
Табл. 1 гр. №30
Комплекс

КОМПЛЕКСНАЯ ПОМОЩЬ НЕЙРОНАМ

**11 ВАЖНЫХ
ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩИХ
ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В**

Применяется в качестве БАД при⁷:

- ✚ хронической боли в спине^{1,2}
- ✚ синдроме хронической усталости^{3,4}
- ✚ поддержке умственной работоспособности, памяти и внимания^{5,6}



Парааминобензойная кислота (100 мг)

В10

Фолиевая кислота (600 мкг)

В9

Инозит (250 мг)

В8

Биотин (150 мкг)

В7

Пиридоксин (6 мг)

В6

Пантотеновая кислота (15 мг)

В5

Холин (100 мг)

В4

Ниацинамид (60 мг)

В3

Рибофлавин (6 мг)

В2

Тиамин (5 мг)

В1

Реклама. Рекламодатель ЗАО «ФармФирма «Сотекс», ИНН7715240941

CoP P № AM.01.07.01.003.R.000923.07.23 от 04.07.2023.

1. Elma Ö, Brain K, Dong HJ. The Importance of Nutrition as a Lifestyle Factor in Chronic Pain Management: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Oct 9;11(19):5950. doi: 10.3390/jcm11195950. PMID: 36233817; PMCID: PMC9571356; 2. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. Nutr Neurosci. 2023 Mar;26(3):235-253. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35156556; 3. Björklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. Biomed Pharmacother. 2019 Jan;109:1000-1007. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.076. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30551349; 4. Heap LC, Peters TJ, Wessely S. Vitamin B status in patients with chronic fatigue syndrome. J R Soc Med. 1999 Apr;92(4):183-5. doi: 10.1177/014107689909200405. PMID: 10450194; PMCID: PMC1297139; 5. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Csipo T, Forrai J, Dosa N, Peterfi A, Lehoczi A, Tarantini S, Varga JT. Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases. Nutrients. 2022 Dec 22;15(1):47. doi: 10.3390/nu15010047. PMID: 36615705; PMCID: PMC9824801; 6. Sheng LT, Jiang YW, Pan XF, Feng L, Yuan JM, Pan A, Koh WP. Association Between Dietary Intakes of B Vitamins in Midlife and Cognitive Impairment in Late-Life: The Singapore Chinese Health Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020 May 22;75(6):1222-1227. doi: 10.1093/geronl/gglz125. PMID: 31094422; PMCID: PMC7243584; 7. Применяется в качестве дополнительного источника витаминов группы В, источника холина, инозита, парааминобензойной кислоты; не обладает лечебно-профилактическим эффектом в отношении указанных заболеваний.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

11 – 12 декабря 2023 г.

Место проведения:

г. Москва, ул. Новый Арбат, д.36

Подробная информация на сайте:

frmcongress.ru

Информационная поддержка:

ПОЛИКЛИНИКА



МЕДФОРУМ

Медицинский
САФВИТ

Технический организатор:
ООО «МЦРК»

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-8

Ведение пациента с жалобами на головокружение на первичном приеме

А.В. Амелин¹, С.В. Лиленко^{2,3}, М.В. Замерград^{4,5}, А.Л. Гусева⁶, О.В. Зайцева⁷, В.А. Воронов³, Д.Ю. Демиденко³, М.И. Корешкина⁸, Д.А. Овчинников⁹

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

⁵ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», Москва, Россия

⁶РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁷ФГБУ НМИЦО ФМБА России, Москва, Россия

⁸ООО «Медицинская коллегия АдельМед», Санкт-Петербург, Россия

⁹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Головокружение и расстройства равновесия представляют собой одну из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Обследование при головокружении и расстройствах равновесия в первую очередь складывается из анализа жалоб, анамнестических данных и нейровестибулярного исследования. В настоящее время применяется алгоритм, основанный на выделении трех вестибулярных синдромов: острого, рецидивирующего и хронического, а также на анализе триггеров головокружения и сопутствующих симптомов. На первичном приеме пациента с головокружением и расстройствами равновесия в первую очередь важно определить, какой вестибулярный синдром — острый, рецидивирующий или хронический — присутствует. Кроме того, используя методы отоневрологического исследования, определить наличие или отсутствие симптомов поражения центральной нервной системы или лабиринта. При этом надо понимать, что заболевания нервной системы, сопровождающиеся головокружением, могут представлять особую опасность для пациента и должны быть исключены в первую очередь. Для лечения и реабилитации пациентов с головокружением наиболее эффективен индивидуальный подбор терапии и программы вестибулярной реабилитации с учетом характера поражения вестибулярной системы, остроты процесса, возраста, физического и эмоционального состояния. Вестибулярная реабилитация позволяет значительно уменьшить выраженность головокружения и улучшить показатели устойчивости у пациентов с вестибулярными нарушениями. Для улучшения вестибулярной компенсации целесообразно использовать лекарственную терапию — бетагистина дигидрохлорид 48 мг/сут в лекарственной форме с модифицированным высвобождением для лучшей приверженности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головокружение, расстройство равновесия, острый вестибулярный синдром, хронический вестибулярный синдром, рецидивирующий вестибулярный синдром, бетагистин, нейровестибулярное исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Амелин А.В., Лиленко С.В., Замерград М.В., Гусева А.Л., Зайцева О.В., Воронов В.А., Демиденко Д.Ю., Корешкина М.И., Овчинников Д.А. Ведение пациента с жалобами на головокружение на первичном приеме. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):658–665. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-8.

Patient management with complaints of vertigo at the first visit

A.V. Amelin¹, S.V. Lilenko^{2,3}, M.V. Zamergrad^{4,5}, A.L. Guseva⁶, O.V. Zaitseva⁷, V.A. Voronov³, D.Yu. Demidenko³, M.I. Koreshkina⁸, D.A. Ovchinnikov⁹

¹I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St. Petersburg, Russian Federation

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵I.V. Davydovskiy City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁷National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁸Adelmed Medical Board LLC, St. Petersburg, Russian Federation

⁹V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Vertigo and balance disorders are one of the most common causes of patients seeking medical help. Vertigo and balance disorders study primarily consists of the following: complaint report, anamnestic data and neurovestibular study. Currently, an algorithm is used based on the identification of three vestibular syndromes: acute, recurrent and chronic, as well as on the analysis of vertigo triggers and concomitant symptoms. Primarily, it is important to determine which vestibular syndrome is acute, recurrent or chronic at the first patient visit with vertigo and balance disorders. Besides, using the otoneurological examination methods is essential for determining the presence or absence of signs

concerning the central nervous system disorder or the labyrinth. At the same time, it should be understood that the nervous system disorders accompanied by vertigo can pose a particular danger to the patient and should be excluded first of all. For the treatment and rehabilitation of patients with vertigo, individual selection of therapy and vestibular rehabilitation programs is most effective, taking into account the origin of vestibular disorder, the progression severity, as well as the age, physical and emotional condition. Vestibular rehabilitation can significantly reduce the vertigo severity and improve resistance indicators in patients with vestibular disorders. To improve vestibular compensation, it is advisable to use drug therapy with betahistine dihydrochloride, 48 mg per day, in a modified-release dosage form for better adherence.

KEYWORDS: dizziness, balance disorder, acute vestibular syndrome, chronic vestibular syndrome, recurrent vestibular syndrome, betahistine, neurovestibular study.

FOR CITATION: Amelin A.V., Lilenko S.V., Zamergard M.V., Guseva A.L., Zaitseva O.V., Voronov V.A., Demidenko D.Yu., Koreshkina M.I., Ovchinnikov D.A. Patient management with complaints of vertigo at the first visit. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(10):658–665 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-8.

ВВЕДЕНИЕ

Головокружение и расстройства равновесия представляют собой одну из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Распространенность этих симптомов в течение жизни достигает 30%. Около 65% пациентов с жалобами на расстройства равновесия — женщины. По статистике, в группе пациентов, страдающих головокружением, смертность примерно в 1,7 раза выше, чем в общей популяции [1, 2].

Диагностика заболеваний, вызывающих головокружение и расстройства равновесия, почти всегда вызывает трудности, поскольку эти симптомы могут быть основным проявлением целого ряда разнородных заболеваний, среди которых наблюдаются как жизнеугрожающие (инсульт, новообразования головного мозга или острый менингогенный лабиринтит), так и относительно доброкачественные (например, мигрень или отолитиаз). Разработка оптимального подхода к обследованию пациентов с головокружением и расстройствами равновесия — первостепенная задача, решение которой существенно повысит эффективность оказания помощи таким пациентам.

ПОДХОДЫ К ОБСЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

Обследование при головокружении и расстройствах равновесия в первую очередь складывается из анализа жалоб, анамнестических данных и нейровестибулярного обследования [3, 4].

Подход, основанный на анализе только жалоб пациента на головокружение или неустойчивость, в дифференциальной диагностике периферической и центральной вестибулярной дисфункции продемонстрировал крайнюю ненадежность за многие годы использования. Головокружение в виде ощущения вращения обусловлено возникновением у пациента спонтанного нистагма, имеющего быструю фазу, которую пациент не фиксирует, и медленную фазу, которая субъективно воспринимается как иллюзорное смещение окружающей обстановки или самого себя в пространстве. Неустойчивость, многообразная в жалобах, проявляется линейным смещением пациента или окружающей реальности как в покое, так и при разных движениях головы и тела. Этот вариант расстройств равновесия (например, в виде отклонения тела в положении стоя и, особенно, при ходьбе в сторону медленной фазы спонтанного нистагма) часто сопровождается выраженное головокружение [5].

Более надежным считается алгоритм, основанный на выделении *трех — остро, рецидивирующего и хронического — вестибулярных синдромов*, а также на анализе триггеров головокружения и сопутствующих симптомов.

ОСТРЫЙ ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ

Острый вестибулярный синдром проявляется впервые возникшим, спонтанно развивающимся, как правило, нарастающим ощущением головокружения, сопровождающимся вегетативными симптомами (тошнота, рвота, повышение артериального давления, потливость) и продолжающимся не менее суток.

Направление обследования в этом случае определяется предполагаемым провоцирующим фактором. При его наличии диагностика осуществляется путем выявления возможных заболеваний, проявлением или осложнением которых и является острый вестибулярный синдром (описываемый пациентом как головокружение). Например, при черепно-мозговой травме проводят КТ височных костей головы и МРТ головного мозга для выявления перелома пирамиды височной кости или внутричерепной гематомы. При боли в ухе, особенно при наличии сукровично-гнояного отделяемого из слухового прохода, исключают острый лабиринтит как осложнение острого отита или обострения хронического гнойного воспаления среднего уха. При наличии сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, нарушения сердечного ритма, заболевания крови) необходимо исключить острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). При анамнестическом указании на перенесенную в недавнем прошлом (как правило, 2 нед. назад) респираторную вирусную инфекцию можно предположить развитие острого вестибулярного нейронита. В таких случаях обращают особое внимание на сопутствующие симптомы, свидетельствующие о поражении центральных участков вестибулярной системы, а также на результаты клинического отоневрологического осмотра. К симптомам поражения центральной нервной системы (ЦНС), на которые необходимо обращать внимание в первую очередь, относятся: нарушение сознания, судороги, впервые возникшая сильная головная боль, очаговые неврологические расстройства (например, асимметрия лица, нарушение речи, расстройство глотания, парезы), выраженное нарушение равновесия (пациент не может без поддержки сидеть).

При клиническом осмотре особое внимание уделяется положению глазных яблок, ограничению их произвольных движений, спонтанному и вызванному взором нистагму, одному из важнейших проявлений повреждения центральной или периферического отделов вестибулярной системы. Нистагм представляет собой непроизвольные быстрые ритмичные движения глаз, имеющие как минимум одну медленную фазу [6]. При наличии в нистагменном цикле одной медленной фазы такая глазодвигательная реакция расценивается как клонический спонтанный нистагм. Маятникообразный спонтанный нистагм, имеющий 2 мед-

ленные фазы, бывает врожденным или возникает вследствие поражения определенных структур ствола мозга, (например, при рассеянном склерозе), опухоли задней черепной ямки или инсульта. Периферический клонический спонтанный нистагм в абсолютном большинстве случаев характеризуется горизонтальным или горизонтально-ротаторным направлением, которое остается неизменным при изменении направления взгляда, усиливается при взоре в сторону в быстрой фазе нистагма (закон Александра) и подавляется при фиксации взгляда на предмете, (например, неврологическом молоточке) или усиливается при отсутствии фиксации взгляда (например, в очках Френзеля). Строго вертикальный нистагм, направленный вверх или вниз, а также горизонтальный нистагм, меняющий направление при изменении направления взгляда, свидетельствуют о поражении ЦНС.

Вторым важным исследованием, необходимым для диагностики острого вестибулярного синдрома, является тест Хальмаги — Куртойза (тест импульсного поворота головы). Пациента просят зафиксировать взгляд на предмете, располагающемся перед ним (например, неврологическом молоточке), или на переносице врача. После чего врач быстро («импульсно») поворачивает голову пациента в обе стороны на 15–20 градусов от среднего положения. При сохранном вестибуло-окулярном рефлексе взор остается фиксированными на предмете. При поражении периферической части вестибуло-окулярного рефлекса поворот головы в сторону пораженного уха не компенсируется, внешне это проявляется поворотом глаз вместе с поворотом головы. Сохранный вестибуло-окулярный рефлекс с двух сторон в этом тесте может указывать на мозжечковое происхождение головокружения.

Высокоспецифичным тестом, указывающим на поражение центральных вестибулярных структур на уровне ствола головного мозга, является тест на скрытое вертикальное косоглазие. Этот тест легко проводится при помощи поочередного прикрывания глаз окклюдером или ладонью. При наличии скрытого косоглазия глазные яблоки при этой пробе попеременно смещаются по вертикали вверх (гиперфория) или вниз (гипофория).

Применение различных сочетаний этих клинических тестов доказало высокую диагностическую значимость в топической диагностике острого вестибулярного синдрома [7]. Алгоритм HINTS (английская аббревиатура: Head Impulse Test — Nystagmus — Test of Skew — тест Хальмаги, оценка спонтанного нистагма и тест скрытого вертикального косоглазия) используется для диагностики острого вестибулярного синдрома, возникшего вследствие инсульта, и превышает по чувствительности и специфичности МРТ головного мозга в первые 72 ч появления вестибулярной симптоматики [8, 9]. Алгоритм STANDING (английская аббревиатура: SponTaneous, positional, Nystagmus Direction, head Impulse test, **standing**) представляет собой комплексный анализ спонтанного и позиционного нистагма с использованием очков Френзеля, оценку его направления при изменении взгляда, тест Хальмаги и способность пациента самостоятельно стоять и ходить [10]. У этого алгоритма 95% чувствительности и 96% специфичности в диагностике центральных причин при остром головокружении [11]. Протокол нейровестибулярного исследования «АЛГОРИТМ», включающий последовательное выполнение диагностических мероприятий и, одновременно, мнемотехнику, облегчающую запоминание нужной информации

путем образования ассоциаций, успешно используется для топической диагностики периферического и центрального вестибулярного расстройства [12].

При остром вестибулярном синдроме и результатах клинических тестов, свидетельствующих о центральной вестибуло-мозжечковой дисфункции, пациент обследуется и ведется по протоколу ОНМК, а при необходимости в спорных случаях с добавлением углубленного компьютеризованного вестибулометрического обследования — видеонистагмографии, видеоимпульсного теста, электроокулографии, динамической постурографии.

При острой вестибулярной дисфункции (с наличием спонтанного нистагма, нарушения статического и динамического равновесия) по периферическому типу и при отсутствии сопутствующих центральных признаков наиболее вероятным основным клиническим диагнозом становится острый вестибулярный нейронит [13].

Ведение пациента с вестибулярным нейронитом включает раннее назначение вестибулярных супрессантов (транквилизатор или антигистаминное средство) и противорвотных средств [14]. Эти препараты могут тормозить центральную вестибулярную компенсацию, в связи с чем длительность их приема ограничена в подавляющем большинстве случаев до 2–3 дней [15, 16]. Дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования глюкокортикостероидов при вестибулярном нейроните [17–19]. Эффективным и безопасным методом лечения пациентов с вестибулярным нейронитом является вестибулярная реабилитация — система регулярных физических упражнений, направленных на восстановление поврежденного вестибуло-окулярного рефлекса и габитуацию симптомов. Вестибулярная гимнастика выполняется с первых дней заболевания (сразу после стихания острой симптоматики) ежедневно самостоятельно самим пациентом, под периодическим контролем специалиста, который оценивает прогресс и своевременно усложняет выполняемый комплекс реабилитационных упражнений [20, 21]. В процессе вестибулярной реабилитации обоснована способствующая ее стимуляции обоснованная медикаментозная терапия, к которой относится использование бетагистина дигидрохлорида (бетагистин) до достижения стабильной динамической компенсации вестибулярной функции [22, 23]. Бетагистин в суточной дозировке 48 мг/сут улучшает не только гидро- и гемодинамику внутреннего уха, но также модулирует активность вестибулярных ядер ствола мозга, влияя на H_3 -гистаминовые рецепторы вестибулярного нерва, улучшая высвобождение и циркуляцию гистамина, восстанавливает баланс активности нейронов вестибулярных ядер и снижает импульсную активность покоя ампулярных рецепторов [24–27]. Продолжительность вестибулярной реабилитации в сочетании с сопутствующей медикаментозной терапией в среднем составляет 2–3 мес., но в ряде случаев может потребоваться и более длительный период. В случае длительной терапии особенно важно удобство приема препаратов. В этом случае применение формы бетагистина 48 мг с модифицированным высвобождением (МВ) вещества для приема 1 р/сут может повысить приверженность пациентов лечению, что особенно важно при длительной терапии. Бетагистин 48 мг с МВ характеризуется двухфазным высвобождением: начальной фазой с быстрым высвобождением 24 мг для достижения необходимой терапевтической концентрации бетагистина

тагистина и последующим замедленным высвобождением 24 мг, обеспечивающим пролонгированное действие [28]. В исследовании В.А. Парфенова и соавт. [29] показано, что лекарственная форма бетагистина 48 мг с МВ не уступает традиционной по эффективности и имеет сопоставимый с ней благоприятный профиль безопасности. При этом наблюдается меньше нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и ЦНС (головная боль), что было статистически подтверждено проведением дополнительного анализа и, вероятно, связано с более медленным высвобождением активного вещества [28, 29].

Рецидивирующий вестибулярный синдром

Рецидивирующий вестибулярный синдром представляет собой повторяющиеся эпизоды головокружения или расстройства равновесия, различной длительности, чередующиеся со «светлыми промежутками», когда симптомы полностью отсутствуют. Длительность приступов может колебаться от нескольких секунд до нескольких суток. Как правило, пациенты склонны преувеличивать длительность приступов, поскольку после окончания сильного головокружения зачастую сохраняются тошнота, ощущение неустойчивости, общая слабость. Тем не менее окончанием приступа следует считать именно тот момент, когда прекратились головокружение и рвота, появилась возможность самостоятельно встать и пройти. Длительность приступов составляет от 5 до 60 с при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении (ДППГ); от нескольких минут до нескольких часов при транзиторной ишемической атаке (ТИА); от 20 мин до 12 ч при болезни Меньера; от 5 мин до 3 сут при вестибулярной мигрени. До 1 ч может продолжаться псевдоголовное головокружение при панической атаке. При вестибулярной мигрени приступ головокружения может быть спонтанным, позиционным, визуальным индуцированным и вызванным движением головы. Примерно у 30% пациентов приступы головокружения длятся минуты, у 30% — часы и еще у 30% — несколько дней. В остальных 10% случаев приступы длятся всего несколько секунд и, как правило, повторяются при движении головы, зрительной стимуляции или после изменения положения головы. Головокружение может возникать до и после, но наиболее часто — во время приступа головной боли [30]. Диагноз вестибулярной мигрени ставят на основе критериев диагностики Международной классификации головной боли 3-го издания и Международной классификации вестибулярных расстройств (ICVD) [31, 32].

При уточнении триггера приступа отдельный акцент следует сделать на позиционном характере головокружения, задав вопрос: «В каком положении тела (лежа, сидя, стоя) беспокоит головокружение?» и уточнив: «Какие движения головой инициируют головокружение?». При ответе пациента, что головокружение возникает после укладывания (чаще — на правый или левый бок) и усаживания основным предположительным диагнозом становится ДППГ. Для подтверждения диагноза ДППГ выполняют позиционные тесты, цель которых — провокация приступа головокружения и наблюдение позиционного нистагма. На приеме у оториноларинголога и невролога целесообразно использовать пробу с поочередным укладыванием на правый и левый бок [33]. Проводится она следующим образом: пациент усаживается на середину кушетки, доктор поворачивает

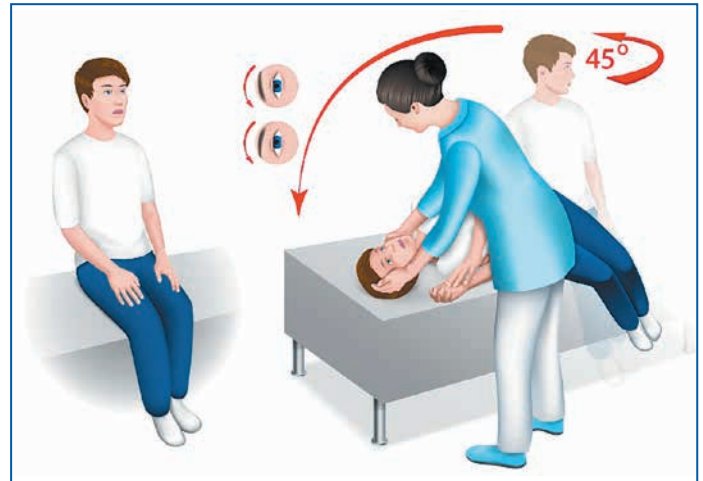


Рисунок. Проба с укладыванием на правый бок [34]

Figure. Right side lying test [34]

его голову на 45 градусов в одну сторону и укладывает на противоположный бок, наблюдая за возникновением позиционного нистагма. Затем проба повторяется зеркально с укладыванием на другой бок. При возникновении после укладывания, например, на правый бок (см. рисунок) головокружения и характерного позиционного вертикального (вверх) и торсионного (в сторону нижерасположенного, в данном случае правого, уха) нистагма продолжительностью около 20–30 с можно с уверенностью говорить о наличии каналолиаза правого заднего полукружного канала [34]. Чувствительность пробы существенно повышается при использовании очков Френзеля или видеоокулографии.

В остром периоде (2–3 дня) ДППГ физического вмешательства врача не требуется. Пациенту назначается вестибулярный покой. При выраженной тошноте и головокружении однократно принимаются вестибулярные супрессанты, а затем пациенту назначается курс бетагистина с МВ для профилактики рецидива. При соблюдении данного правила в 80% случаев ДППГ проходит без вмешательства профильного специалиста. Основой лечения при сохранении позиционного головокружения через 3 дня является выполнение репозиционных процедур в кабинете головокружений или у профильного специалиста.

Важно понимать, что ДППГ не исключает наличия у пациента других состояний и болезней вестибулярной системы.

В случае рецидивирующего ДППГ (в межприступном периоде) рекомендуют бетагистин с МВ и витамин D (после проверки его уровня в крови) с целью возможного положительного действия на синтез отолитов и профилактику рецидивов заболевания [35]. Кроме того, лекарственные средства могут применяться симптоматически для уменьшения головокружения и тошноты в процессе репозиционных процедур. В таких случаях за 40–50 мин до процедуры назначают вестибулярные супрессанты (например, дименгидринат) и противорвотные средства (например, метоклопрамид) [36].

Чрезвычайно важным является уточнение сопутствующих симптомов, возникающих до, во время или после приступа головокружения. Так, для болезни Меньера характерно появление или усиление односторонних нарушений слуха (шум, заложенность уха, снижение слуха), для вестибулярной мигрени — типичной мигренозной головной боли,

фото- или фонофобии, зрительной ауры, для ТИА — сопутствующих неврологических нарушений (например, гемипарезов или дизартрии).

Последующее обследование и ведение пациента зависит от предположительного диагноза. При подозрении на болезнь Меньера требуется консультация оториноларинголога для исключения заболеваний наружного и среднего уха, проведение аудиологического обследования для подтверждения сенсоневрального характера тугоухости, проведение МРТ внутренних слуховых проходов и мостомозжечковых углов для исключения вестибулярной шванномы. При подозрении на вестибулярную мигрень пациенту рекомендуется консультация невролога для подтверждения мигрени и исключения других, в том числе жизнеугрожающих, причин головной боли. При подозрении на ТИА требуются всестороннее обследование на наличие факторов риска цереброваскулярных заболеваний и незамедлительное начало лечения для профилактики рецидивов ТИА. Паническое расстройство в большинстве случаев является диагнозом исключения и требует тщательного всестороннего обследования пациента для исключения других причин головокружения, так как может проявляться дополнительными симптомами, характерными для любой из перечисленных патологий.

Купирование приступа головокружения при болезни Меньера и вестибулярной мигрени не отличается от такового при вестибулярном нейроните, так как направлено на облегчение и ликвидацию тягостных симптомов, а не на их профилактику. В острый период используются вестибулярные супрессанты и противорвотные средства в пероральной или парентеральной форме.

Основное лечение направлено на предотвращение рецидива приступов и достижение стойкой ремиссии заболевания. При болезни Меньера первый этап лечения — консервативный. Он включает немедикаментозные методы (отказ от курения, гипосолевая диета) и лекарственное лечение (длительный прием бетагистина в дозе 48 мг/сут) и различные схемы назначения диуретиков (ацетазоламид, триамтерен). Только при неэффективности консервативной терапии рассматриваются хирургические методы лечения (транстимпанальное введение глюкокортикостероидов или гентамицина, операции на эндолимфатическом мешке и др.).

Профилактическое лечение при вестибулярной мигрени главным образом осуществляется по тем же принципам и теми же лекарственными средствами, что и при обычной мигрени. Приступы вестибулярной мигрени становятся реже и смягчаются при использовании β-адреноблокаторов, топирамата, вальпроевой кислоты, венлафаксина, амитриптилина, моноклональных антител к рецептору или белку CGRP [37].

Хронический вестибулярный синдром

Для хронического вестибулярного синдрома характерно ежедневное ощущение головокружения или неустойчивости, которые сохраняются не менее 3 мес. В положении сидя и лежа головокружение и неустойчивость прекращаются. Уточняют, когда возникают нарушения равновесия или что их усиливает: ходьба, повороты головы, физическая активность, пребывание на улице, в местах большого скопления людей (ресторанах, театрах, стадионах и т. д.). Из сопутствующих симптомов обращают внимание на боли и онемение в ногах (что может указывать на полинейропатию), двустороннюю тугоухость (может сопутствовать двусторонней вестибулопатии), психические расстройства (панические атаки, депрессия), онкологические или системные заболевания в анамнезе (возможные аутоиммунные поражения внутреннего уха и мозжечка).

Самой распространенной причиной хронического вестибулярного синдрома является функциональное головокружение — персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ). В основе этого заболевания лежит дезадаптация различных звеньев вестибулярной системы, в результате чего при отсутствии структурных поражений пациент испытывает выраженный дискомфорт во время движения. Триггером ПППГ нередко становятся панические атаки, острые или эпизодические вестибулярные синдромы, которые, впрочем, не могут объяснить постоянного ощущения головокружения, свойственного ПППГ. Диагноз ПППГ ставится на основании клинических диагностических критериев, а также исключения соматических заболеваний (анемия, гипотиреоз и др.), психических и хронических вестибулярных заболеваний, способных вызвать похожие симптомы. При ПППГ проводится вестибулярная реабилитация (при невыраженных формах может заменяться занятиями любительским спортом, включающим активные движения (скандинавская ходьба, бег, плавание, игры с мячом, танцы и др.)) в сочетании с медикаментозным и немедикаментозным лечением у психотерапевта (психиатра).

Другая причина хронического вестибулярного синдрома — двусторонняя вестибулопатия. Заболевание проявляется осциллопсией и неустойчивостью, исчезающими в покое, например в положении сидя или лежа. Заболевание обусловлено двусторонним повреждением лабиринтов или вестибулярной части преддверно-улиткового нерва. Более чем в половине случаев установить причину двусторонней вестибулопатии не представляется возможным даже при самом тщательном обследовании. Среди известных причин двусторонней вестибулопатии — воздействие ототоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов или препаратов платины). В пожилом возрасте нередко развивается пресбивестибулопатия — менее глубокое, чем при двусторонней вестибулопатии, снижение функции обоих лабиринтов, обусловленное возрастными дегенеративными явлениями в рецепторном аппарате, нервных волокнах и вестибулярных ядрах. Заподозрить двустороннюю вестибулопатию можно при выявлении положительного двустороннего теста Хальмаги, а достоверно подтвердить — только при инструментальном вестибулярном обследовании (видеоимпульсный тест, битермальный калорический тест или вращательная проба). Лечение при двусторонней вестибулопатии определяется вызвавшим ее заболеванием. При идиопатической форме акцент делается на вестибулярную реабилитацию, включающую упражнения на замещение поврежденного вестибуло-окулярного рефлекса и тренировку постуральной устойчивости. Пациент выполняет комплекс упражнений ежедневно и постоянно, что позволяет поддерживать достаточный уровень устойчивости и снизить риск падений.

Дифференциальный диагноз хронического вестибулярного синдрома прежде всего проводят с заболеваниями, вовлекающими ствол мозга и мозжечок, а также с полинейропатиями. При повреждениях ствола мозга и мозжечка

ка нередко появляется спонтанный нистагм, по направлению и характеру которого и можно заподозрить поражение ЦНС. Типичные особенности центрального спонтанного нистагма — вертикальное или торсионное (вокруг сагиттальной оси) его направления, изменение направления при разных положениях взгляда (взор-индуцированный горизонтальный нистагм), отсутствие усиления при осмотре в очках Френзеля.

Лечение при заболеваниях ствола мозга и мозжечка в основном определяется их этиологией. Симптоматическое лечение направлено на уменьшение амплитуды спонтанного нистагма и, соответственно, уменьшение осциллопсии. С этой целью применяются клоназепам, баклофен или габапентин.

Несмотря на разнообразие причин хронического вестибулярного синдрома, одним из основных методов лечения в этой группе заболеваний является вестибулярная реабилитация, т. е. активация оставшихся вестибулярных рецепторов в лабиринтах внутреннего уха, замещение поврежденного вестибуло-окулярного рефлекса центральными компенсаторными саккадами, стимуляция биологической обратной связи при упражнениях на постуральную устойчивость. Стимуляция вестибулярной компенсации возможна при использовании бетагистина в дозировке 48 мг, а ее торможение вызывают препараты, обладающие седативным действием (бензодиазепины, вестибулярные супрессанты), использование которых в таких случаях противопоказано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на первичном приеме пациента с головокружением и расстройствами равновесия в первую очередь важно определить, какой вестибулярный синдром — острый, рецидивирующий или хронический — присутствует. Во вторую очередь, используя методы отоневрологического исследования, определить наличие или отсутствие симптомов поражения ЦНС или лабиринта. При этом надо понимать, что заболевания нервной системы, сопровождающиеся головокружением, могут представлять особую опасность для пациента и должны быть исключены в первую очередь. Для лечения и реабилитации пациентов с головокружением наиболее эффективен индивидуальный подбор лекарственной терапии и программы вестибулярной реабилитации с учетом характера поражения вестибулярной системы, остроты процесса, возраста, физического и эмоционального состояния. Вестибулярная реабилитация позволяет значительно уменьшить выраженность головокружения и улучшить показатели устойчивости у пациентов с вестибулярными нарушениями, для улучшения вестибулярной компенсации целесообразно использовать лекарственную терапию — бетагистина дигидрохлорид 48 мг/сут в лекарственной форме с МВ для лучшей приверженности.

Литература / References

1. Lawson J., Fitzgerald J., Birchall J. et al. Diagnosis of geriatric patients with severe dizziness. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(1):12–17. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb01895.x.
2. Jönsson R., Sixt E., Landahl S., Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res.* 2004;14(1):47–52. PMID: 15156096.

3. Головокружение. Под ред. Дикса М.Р., Худа Дж.Д. Пер. с англ. Безденежных Б.Н. М.: Медицина; 1987. [Dizziness. Dix M.R., Hood J.D., eds. Translation from English Beznadezhnikh B.N. M.: Medicine; 1987 (in Russ.).]
4. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение. Пер. с англ. Гузь Е.В. Под ред. Парфенова В.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Bronstein A., Lempert T. Dizziness. Translation from English Guz E.V. Parfenov V.A., ed. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
5. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика. СПб.: РИА-МИА; 2005. [Lilenko S.V., Yanov Y.K., Sitnikov V.P. Balance disorders. Part I: Etiopathogenesis and diagnosis. SPb.: RIA-MIA; 2005 (in Russ.).]
6. Eggers S.D.Z., Bisdorff A., von Brevern M. et al. Classification of vestibular signs and examination techniques: Nystagmus and nystagmus-like movements. *J Vestib Res.* 2019;29(2-3):57–87. DOI: 10.3233/VES-190658.
7. Лиленко С.В., Аникин И.А., Хамгущеева Н.Н. Острая периферическая вестибулярная дисфункция: диагностическая и лечебная тактика. *Медицинский совет.* 2020;6:114–121. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-6-114-121. [Lilenko S.V., Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N. Acute peripheral vestibular dysfunction: diagnostics and treatment. *Medical Council.* 2020;6:114–121 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-6-114-121.
8. Kattah J.C., Talkad A.V., Wang D.Z. 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;40(11):3504–3510. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.551234.
9. Carmona S., Martínez C., Zalazar G. et al. The Diagnostic Accuracy of Truncal Ataxia and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Front Neurol.* 2016;7:125. DOI: 10.3389/fneur.2016.00125.
10. Vanni S., Pecci R., Edlow J.A. et al. Differential Diagnosis of Vertigo in the Emergency Department: A Prospective Validation Study of the STANDING Algorithm. *Front Neurol.* 2017;8:590. DOI: 10.3389/fneur.2017.00590.
11. Vanni S., Nazerian P., Casati C. et al. Can emergency physicians accurately and reliably assess acute vertigo in the emergency department? *Emerg Med Australas.* 2015;27(2):126–131. DOI: 10.1111/1742-6723.12372.
12. Кудрявцева А.С., Амелин А.В., Лиленко С.В., Скоромец А.А. Дифференциальная диагностика рецидивирующих эпизодов головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(4):4–9. DOI: 10.17116/jnevro2016116414-9. [Kudriavtseva A.S., Amelin A.V., Lilenko S.V., Skoromets A.A. The differential diagnosis of recurrent episodes of vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(4):4–9 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2016116414-9.
13. Лиленко С.В., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Костевич И.В. Скрининг-тестирование и компьютеризированная вестибулометрия при вестибулярном нейроните. *Медицинский совет.* 2023;6:104–111. DOI: 10.21518/ms2022-007. [Lilenko S.V., Sugarova S.B., Lilenko A.S., Kostevich I.V. Screening testing and computerized vestibulometry in vestibular neuronitis. *Medical Council.* 2023;6:104–111 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2022-007.
14. Peppard S.B. Effect of drug therapy on compensation from vestibular injury. *Laryngoscope.* 1986;96(8):878–898. DOI: 10.1002/lary.1986.96.8.878.
15. Cesarani A., Alpini D., Monti B. et al. The treatment of acute vertigo. *Neurol Sci.* 2004;25 Suppl 1:S26–S30. DOI: 10.1007/s10072-004-0213-8.
16. Lacour M., Helmchen C., Vidal P.P. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend. *J Neurol.* 2016;263 Suppl 1:S54–S64. DOI: 10.1007/s00415-015-7903-4.
17. Ariyasu L., Byl F.M., Sprague M.S., Adour K.K. The beneficial effect of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(6):700–703. DOI: 10.1001/archotol.1990.01870060058010.
18. Shupak A., Issa A., Golz A. et al. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 2008;29(3):368–374. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181692804.
19. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Байбакова Е.В., Макоева А.А. Особенности восстановления вестибулоокулярного рефлекса при различной степени его поражения у пациентов с вестибулярным нейронитом. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(6):33–37. DOI: 10.17116/otorino20198406133.

- [Pal'chun V.T., Guseva A.L., Baybakova E.V., Makoeva A.A. Recovery of vestibulo-ocular reflex in vestibular neuronitis depending on severity of vestibulo-ocular reflex damage. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2019;84(6):33–37 (in Russ.]. DOI: 10.17116/otorino20198406133.
20. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Вестибулярная реабилитация: обоснование, показания, применение. Consilium Medicum. 2015;17(9):113–120. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.9.113-120.
- [Palchun V.T., Guseva A.L., Chistov S.D. Vestibular rehabilitation: substantiation, indications, application. Consilium Medicum. 2015;17(9):113–120 (in Russ.]. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.9.113-120.
21. Hall C.D., Herdman S.J., Whitney S.L. et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Updated Clinical Practice Guideline From the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. J Neurol Phys Ther. 2022;46(2):118–177. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000382.
22. Van de Heyning P., Betka J., Chovanec M. et al. Efficacy and Safety of Intranasal Betahistine in the Treatment of Surgery-Induced Acute Vestibular Syndrome: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Study. Otol Neurotol. 2023;44(5):493–501. DOI: 10.1097/MAO.00000000000003856.
23. Scholtz A.W., Steindl R., Burchardi N. et al. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed lowdose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. Clin Drug Investig. 2012;32(6):387–399. DOI: 10.2165/11632410-000000000-00000.
24. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. J Vestib Res. 2013;23(3):139–151. DOI: 10.3233/VES-130496.
25. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(10):102–108.
- [Zhivolupov C.A., Samartsev I.N., Syroezhkin F.A. Contemporary conception of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance). Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2013;113(10):102–108 (in Russ.].
26. Lacour M., Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. CNS Drugs. 2001;15(11):853–870. DOI: 10.2165/00023210-200115110-00004.
27. Ramos Alcocer R., Ledezma Rodríguez J.G., Navas Romero A. et al. Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo. Acta Otolaryngol. 2015;135(12):1205–1211. DOI: 10.3109/00016489.2015.1072873.
28. Замерград М.В., Морозова С.В. Современные подходы к медикаментозному лечению вестибулярного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):101–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106.
- [Zamergrad M.V., Morozova S.V. Modern approaches to drug treatment for vestibular vertigo. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2021;13(1):101–106 (in Russ.]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106.
29. Парфенов В.А., Замерград М.В., Казей Д.В., Наута Й. Исследование эффективности и безопасности новой формы бетастистина с модифицированным высвобождением в лечении вестибулярного головокружения и болезни Меньера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(12):42–48 (in Russ.]. DOI: 10.17116/jnevro202012012142.
- [Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Kazei D.V., Nauta J. A study of the efficacy and safety of a new modified-release betahistine formulation in the treatment of vestibular vertigo and Meniere's disease. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(12):42–48 (in Russ.]. DOI: 10.17116/jnevro202012012142.
30. Huang T.C., Wang S.J., Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. Cephalalgia. 2020;40(1):107–121. DOI: 10.1177/0333102419869317.
31. Lempert T., Olesen J., Furman J. et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. J Vestib Res. 2022;32(1):1–6. DOI: 10.3233/VES-201644.
32. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
33. Cohen H.S. Side-lying as an alternative to the Dix-Hallpike test of posterior canal. Otol Neurotol. 2004;25(2):130–134. DOI: 10.1097/00129492-200403000-00008.
34. Гусева А.Л. Лечебно-диагностический алгоритм при отолитиазе: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2023.
- [Guseva A.L. Treatment and diagnostic algorithm for otolithiasis: thesis. M., 2023 (in Russ.].
35. Hong X., Christ-Franco M., Moher D. et al. Vitamin D Supplementation for Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review. Otol Neurotol. 2022;43(7):e704–e711. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003586.
36. Singh G., Aggarwal A., Sahni D. et al. Comparative Effectiveness Research: Betahistine add-on Therapy with Epley's Manoeuvre Versus Epley's Manoeuvre Alone in Treating Posterior BPPV Patients. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;75(Suppl 1):204–209. DOI: 10.1007/s12070-022-03369-7.
37. Smyth D., Britton Z., Murdin L. et al. Vestibular migraine treatment: a comprehensive practical review. Brain. 2022;145(11):3741–3754. DOI: 10.1093/brain/awac264.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, невролог, руководитель отдела общей неврологии НИИ неврологии, руководитель центра диагностики и лечения головной боли ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-6437-232.

Лиленко Сергей Васильевич — д.м.н., руководитель вестибулярной лаборатории ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9858-5219.

Замерград Максим Валерьевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; заведующий центром головокружений ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»; 109240, Россия, г. Москва, ул. Яузская, д. 11; ORCID iD 0000-0002-0193-2243

Гусева Александра Леонидовна — д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-7988-4229.

Зайцева Ольга Владимировна — к.м.н., руководитель научно-клинического отдела вестибулологии и отоневрологии ФГБУ НМИЦО ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-4975-1310.

Воронов Виктор Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-3859-6298.

Демиденко Диана Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-4604-5039.

Корешкина Марина Игоревна — д.м.н., руководитель центра лечения головной боли ООО «Медицинская коллегия АдельМед»; 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4908-1193.

Овчинников Дмитрий Александрович — невролог, главный врач Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; ORCID iD 0000-0001-9430-7561.

Контактная информация: Замерград Максим Валерьевич, e-mail: zamergrad@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.08.2023.

Поступила после рецензирования 22.08.2023.

Принята в печать 12.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander V. Amelin — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Neurology, neurologist, Head of the Department of General Neurology of the Research Institute of Neurology, Head of the Center for Diagnosis and Treatment of Cephalgia, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6437-232.

Sergey V. Lilenko — Dr. Sc. (Med.), Head of the Vestibular Laboratory, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya Str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9858-5219.

Maxim V. Zamergrad — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Neurology with the Faculty of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barricadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation; Head of the Vertigo Center, I.V. Davydovskiy City Clinical Hospital; 11, Yauzskaya Str., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0193-2243.

Alexandra L. Guseva — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov Str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7988-4229.

Olga V. Zaitseva — C. Sc. (Med.), Head of the Research and Clinical Department of Vestibulology and Otoneurology, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency; 30, bldn. 2, Volokolamskoe road, Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4975-1310.

Viktor A. Voronov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3859-6298.

Diana Yu. Demidenko — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4604-5039.

Marina I. Koreshkina — Dr. Sc. (Med.), Head of the Cephalgia Therapy Center, Adelmed Medical Board LLC; 1, Michurinskaya Str., St. Petersburg, 197046, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4908-1193.

Dmitry A. Ovchinnikov — neurologist, Chief Medical Officer of the University Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov Str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9430-7561.

Contact information: Maxim V. Zamergrad, e-mail: zamergrad@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 01.08.2023.

Revised 22.08.2023

Accepted 12.09.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-9

Эффективность и безопасность применения препарата Ренобрейн® СМ у пациентов с хронической ишемией головного мозга

Е.В. Екушева^{1,2}, В.Б. Войтенков^{1,3}

¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

²НИУ «БелГУ», Белгород, Россия

³ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности препарата полипептидов коры головного мозга скота (ПКГМС) у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Материал и методы: проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 40 пациентов с ХИГМ (МКБ-10: I67.8) в возрасте от 55 до 75 лет, имеющих факторы риска цереброваскулярной патологии (артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия или атеросклероз) и сосудистое поражение головного мозга (согласно данным магнитно-резонансной томографии, протокол STRIVE v1). После рандомизации пациенты основной группы (n=20) получали стандартную терапию основного заболевания и курс препарата ПКГМС Ренобрейн® СМ по 10 мг/сут внутримышечно ежедневно, курс 10 дней. Пациенты контрольной группы (n=20) получали только стандартную терапию основного заболевания. Проводили клинико-неврологическое обследование с использованием международных опросников для оценки когнитивных и функциональных нарушений до и после курса терапии через 30–32 дня (тесты Шульте и DSST, шкалы астенического состояния и качества жизни SF-36).

Результаты исследования: препарат ПКГМС в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ХИГМ способствовал статистически значимому (p<0,05) улучшению когнитивных функций (объем, скорость переключения, концентрация и поддержание внимания, рабочая память, скорость обработки информации, исполнительные, нейродинамические и регуляторные функции), повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижению психической утомляемости и улучшению качества жизни. Произошедшие на фоне лечения в основной группе положительные изменения, вероятно, связаны с ГАМКергическим влиянием, нормализацией взаимоотношений возбуждающих и тормозных нейромедиаторов в центральной нервной системе, что приводит к функциональному восстановлению нейрональных церебральных систем.

Заключение: применение препарата ПКГМС в комплексной терапии пациентов с ХИГМ является патогенетически обоснованным, а учитывая его нейротрофическое действие наряду с высоким профилем безопасности, можно рекомендовать повторные курсы препарата и его более широкое использование у пациентов с сосудистым поражением головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая ишемия головного мозга, цереброваскулярные заболевания, недементные когнитивные нарушения, астения, пептидные биологические вещества, полипептиды коры головного мозга скота.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Екушева Е.В., Войтенков В.Б. Эффективность и безопасность применения препарата Ренобрейн® СМ у пациентов с хронической ишемией головного мозга. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):666–671. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-9.

Efficacy and safety of Renobrain® CM in patients with chronic cerebral ischemia

E.V. Ekusheva^{1,2}, V.B. Voitenkov^{1,3}

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the efficacy and safety of bovine cerebral cortex polypeptides (BCCP) in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Patients and Methods: an open multicenter randomized prospective comparative clinical trial was conducted with the participation of 40 patients with CCI (ICD-10: I67.8) aged 55 to 75 years, having risk factors for cerebrovascular pathology (hypertension, obesity, dyslipidemia or atherosclerosis) and vascular brain damage (according to the data of MRI, the STRIVE v1 protocol). After randomization, main group (n=20) received standard therapy for the underlying disease and Renobrain® CM 10 mg/day, intramuscularly, for 10 days. Control group (n=20) received only standard therapy of the underlying disease. Clinical and neurological examination was performed using international questionnaires to assess cognitive and functional disorders before and after the therapy course in 30–32 days (Schulte and DSST tests, asthenic state and life quality SF-36 scales).

Results: the BCCP, in addition to standard therapy in patients with CCI contributed to a statistically significant ($p < 0.05$) improvement in cognitive functions (volume; refocusing rate; concentration and vigilance; working memory; information processing speed; executive, neurodynamic and regulatory functions), increased exercise tolerance, reduced mental fatigue and improving the life quality. The positive changes that occurred during treatment in the main group were probably related to the GABAergic effect, relationship normalization of the excitatory and inhibitory amino acids and mediators in the central nervous system, which led to functional restoration of neuronal cerebral systems.

Conclusion: BCCP use in the complex therapy of patients with CCI is pathogenetically justified. Given its neurotrophic effect along with a high safety profile, repeated courses of such a drug and its wider use in patients with vascular brain damage can be recommended.

KEYWORDS: chronic cerebral ischemia, cerebrovascular diseases, cognitive disorder, asthenia, bovine cerebral cortex polypeptides.

FOR CITATION: *Ekusheva E.V., Voitenkov V.B. Efficacy and safety of Renobrain® CM in patients with chronic cerebral ischemia. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):666–671 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-9.*

ВВЕДЕНИЕ

Хронические цереброваскулярные заболевания являются самой частой неврологической патологией среди взрослых пациентов во всем мире и значимой клинической проблемой в общетерапевтической практике. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа хронических форм сосудистой патологии головного мозга, что связано со всеобщим старением населения и увеличением в популяции числа лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) представляет собой диффузное сосудистое или многоочаговое поражение мозга, возникающее в результате медленно прогрессирующего нарушения кровоснабжения вследствие различных патологических состояний и заболеваний, ведущими среди которых являются артериальная гипертензия и атеросклероз. Среди других значимых для формирования ХИГМ факторов рассматриваются: ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, курение и злоупотребление алкоголем. Учитывая известные факторы риска, наиболее эффективными методами профилактики ХИГМ считают лечение соматических заболеваний, лежащих в основе возникновения и прогрессирования этого патологического состояния, в частности устранение факторов, способствующих развитию дислипидемии и атеросклероза, контроль артериального давления, уровня глюкозы и массы тела, что предполагает преемственность и активное междисциплинарное взаимодействие при ведении пациентов с ХИГМ в общетерапевтической практике.

Хроническое цереброваскулярное поражение головного мозга длительное время остается бессимптомным или проявляется постепенным снижением когнитивных функций. Клиническое течение характеризуется определенной стадийностью: от начальных неспецифических проявлений, малозаметных как для врача, так и для пациента, до развернутого симптомокомплекса с выраженными двигательными и когнитивными расстройствами и дезадаптацией больного вплоть до его инвалидизации [2]. При этом именно когнитивные нарушения (КН) являются клиническим маркером прогрессирующих патологических изменений головного мозга на фоне текущего цереброваскулярного заболевания и носят преимущественно подкорковый характер [3]. Вместе с тем их своевременное выявление и адекватная терапия продолжают оставаться проблемным направлением клинической медицины, особенно в общетерапевтической практике [4].

Основными терапевтическими направлениями при ведении пациентов трудоспособного возраста с КН являются: модификация имеющихся факторов риска развития цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии, симптоматическое лечение и повышение качества жизни

пациентов [5]. Важным направлением терапии пациентов с ХИГМ является нейропротекция — использование лекарственных средств, обеспечивающих сохранность и дальнейшее полноценное функционирование нейрональных и нейротрансмиттерных церебральных систем. Одни из первых разработок данного направления терапии принадлежали отечественным исследователям В.Г. Морозову и В.Х. Хавинсону, которые еще 70-х годах XX в. совместно со специалистами завода медицинских препаратов Ленинградского мясокомбината им. С.М. Кирова (впоследствии — ООО «Самсон-Мед») начали разработку группы отечественных препаратов пептидной природы и представили первые результаты работ по изучению пептидов коры головного мозга, которые продемонстрировали возможность этих биологических веществ таргетно влиять на функционирование пораженных нейрональных церебральных систем при остром и хроническом патологическом процессе, что в последующем привело к развитию нового научного направления — пептидной биорегуляции [6, 7]. Пептиды являются низкомолекулярными биологически активными веществами, образующимися в организме человека, которые на межклеточном уровне передают закодированную в виде последовательности аминокислот и конформационных модификаций информацию [7]. Этот биологический процесс позволяет влиять на процессы дифференциации, пролиферации и межклеточных взаимодействий [7].

Среди большого числа пептидных биологически активных веществ выделяют: гормонально активные (вазопрессин, окситоцин и т. д.); регулирующие аппетит (лептин, нейропептид Y, эндорфины и т. д.); обладающие противовоспалительным и противоопухолевым (луназин), антиноцицептивным (опиоидные пептиды) влиянием; регулирующие артериальное давление и тонус сосудов (брадикинин, ангиотензин II и т. д.) и процесс пищеварения (желудочный ингибирующий пептид, гастрин и т. д.); участвующие в регуляции процессов запоминания, удержания и воспроизведения информации и связанные с поддержанием общего гомеостаза организма (дельта-сониндуцирующий пептид) [8].

Ряд пептидов обладает нейроцитопротективным эффектом — возможностью защитить нейроны от программируемой гибели (апоптоза) или замедлить этот процесс. Среди них — нейротрофический фактор, принимающий участие в процессах нейрогенеза и синаптогенеза; фактор роста нервов, отвечающий за развитие, дифференцировку и выживание холинергических нейронов; глиальный нейротрофический фактор, который принимает активное участие во взаимодействии нейрона и глии [8]. Все перечисленные вещества входят в состав препарата Ренобрейн® СМ (далее Ренобрейн), представляющего собой полипептидное лекарственное средство, состоящее

из комплекса низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Препарат оказывает ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие. Механизм действия препарата обусловлен: активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов головного мозга; оптимизацией баланса возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина; ГАМК-ергическим воздействием; способностью улучшать биоэлектрическую активность мозга и предотвращать образование свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов¹. Поскольку применение данного препарата является патогенетически обоснованным у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, нами было проведено исследование, целью которого стало изучение эффективности и безопасности препарата полипептидов коры головного мозга скота (ПКГМС) Ренобрейн у пациентов с ХИГМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе четырех исследовательских центров РФ выполнено открытое рандомизированное проспективное сравнительное клиническое исследование, в котором приняли участие 40 пациентов с ХИГМ (МКБ-10: I67.8) в возрасте от 55 до 75 лет включительно, имеющих хотя бы один сосудистый фактор риска развития цереброваскулярной патологии: артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию или атеросклероз. Отбор больных для данного исследования осуществляли на основе критериев включения, невключения и исключения с использованием шкал MoCA (Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала оценки когнитивных функций), MMSE (Mini-Mental State Examination — Краткая шкала оценки психического статуса) и HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression — шкала Гамильтона для оценки депрессии).

Критерии включения: возраст 55–75 лет, установленный диагноз ХИГМ (МКБ-10: I67.8); скомпенсированность сосудистых факторов риска на момент проведения исследования; наличие признаков сосудистого поражения мозга по данным MPT головного мозга (протокол STRIVE); подписанное информированное согласие участвовать в клиническом исследовании.

Критерии невключения: наличие аллергии/непереносимости любого из компонентов изучаемого препарата; прием лекарственных средств, имеющих антигипоксические, антиоксидантные или иные вазоактивные/метаболические влияния; выраженное нарушение когнитивных функций (менее 25 баллов по шкале MoCA и менее 24 баллов по шкале MMSE); нарушение когнитивных функций вследствие дисметаболических состояний, нейродегенеративных заболеваний и других болезней, сопровождающихся поражением центральной нервной системы; острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение одного года до скрининга; воспалительные, демиелинизирующие заболевания головного мозга во время скрининга или в анамнезе; психические, в том числе депрессивное расстройство (по шкале HDRS ≥ 14 баллов); онкологические или соматические заболевания в стадии декомпенсации, ухудшающие прогноз или угрожающие жизни пациента; беременность,

период лактации; лекарственная зависимость, алкоголизм или наркомания; неспособность пациентов следовать инструкциям врача и продолжать рекомендуемую терапию; участие в других клинико-фармакологических исследованиях менее чем за 30 дней до лечения.

Критерии исключения: невозможность или отказ пациента следовать требованиям данного исследования; возникновение нежелательного явления, требующего отмены исследуемого препарата; желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине.

Для объективизации выраженности клинических симптомов использовали общепринятые международные опросники для оценки когнитивных и функциональных нарушений: шкалы MoCA, MMSE, HDRS, тесты Шульте и DSST (Digit Symbol Substitution Test — тест замены цифровых символов), шкалу астенического состояния (ШАС) и анкету оценки качества жизни SF-36 (Short Form). Все пациенты также проходили MPT головного мозга (последовательности T₁, T₂, FLAIR и SWI) с использованием стандартного протокола описания сосудистых изменений — STRIVE (Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [9].

После скрининга пациентов на основе критериев включения, невключения и исключения с использованием шкал MoCA, MMSE и HDRS (визит 1) и выполнения MPT головного мозга с последующим клинико-неврологическим обследованием (сбор жалоб, анамнеза, осмотр, оценка неврологического статуса и тестирование с помощью шкал, тестов или анкет: Шульте, DSST, ШАС, SF-36) проводилось разделение на 2 группы методом случайных конвертов, после которого пациенты обеих групп начинали терапию. Пациенты основной группы (n=20) получали стандартную терапию основного заболевания (антигипертензивные, антиагрегантные, гиполипидемические лекарственные средства) и курс препарата Ренобрейн по 10 мг 1 р/сут внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Пациенты контрольной группы (n=20) получали только стандартную терапию имеющегося основного заболевания, которую должны были принимать строго в соответствии с предписаниями. Период наблюдения всех пациентов составил 30–32 дня, по завершении его на визите 2 осуществлялось клинико-неврологическое обследование, включающее тестирование с помощью шкал, тестов и анкет: Шульте, DSST, ШАС, SF-36, а также анализ динамики жалоб пациентов после окончания исследования и оценку удовлетворенности терапией.

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации и утвержденными приказом Минздрава России (№ 266 от 19.06.2003) правилами клинической практики в Российской Федерации. Все пациенты, включенные в исследование, подписали протокол информированного согласия.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 10 for Windows. Проводился дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием двухфакторных и однофакторных моделей. Менялись параметрические и непараметрические методы статистики с использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона соответственно. При определении значимости различий величина $p < 0,05$ принималась за статистически значимый результат.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ренобрейн® СМ. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d3cf2f3b-f317-4ca2-93aa-adbb9ad2a92b (дата обращения: 15.09.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По исходным демографическим, клиническим характеристикам и результатам проведенного МРТ головного мозга группы пациентов с ХИГМ были сопоставимы (табл. 1).

Все пациенты, участвующие в данном исследовании, предъявляли жалобы на КН той или иной степени — повышенную утомляемость при выполнении умственной и физической работы, нарушение концентрации внимания и сосредоточенности, как и переключения с одной деятельности на другую, забывчивость по сравнению с имеющимися ранее возможностями, причем выраженность КН не достигала степени дементных расстройств, что подтверждалось при помощи шкал MoCA и MMSE и не было связано с наличием психических, в том числе депрессивных, нарушений согласно шкале HDRS.

Сравнительный анализ КН у пациентов обеих групп через 30–32 дня (визит 2) продемонстрировал у пациентов основной группы статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей скорости обработки информации и исполнительных функций, рабочей памяти, концентрации и поддержания внимания (в тесте DSST), как и скорости переключения, возможности удержания и объема внимания (в тесте Шульте) по сравнению с исходными данными (рис. 1). Важно отметить, что при сравнении у пациентов обеих групп на визите 2 показателей когнитивного тестирования (результаты теста Шульте), в зависимости от имеющихся в анамнезе эпизодов COVID-19 (1 и 2 раза), была обнаружена статистически значимая положительная динамика именно в основной группе по сравнению с исходными данными (рис. 2).

Оценка выраженности астенических проявлений с использованием ШАС продемонстрировала через 30–32 дня от начала терапии достоверно лучшие показатели по сравнению с исходными данными у пациентов основной группы: 81,9 и 61,5 балла соответственно по сравнению с аналогичными в контрольной группе: 82,15 и 68,9 балла соответственно. Следует отметить, что через 30–32 дня от начала терапии представленность умеренно выраженных астенических проявлений по ШАС в основной группе составила лишь 15%, тогда как в контрольной группе — 40%. Таким образом, у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности физических и психических астенических проявлений.

Исследование качества жизни с использованием шкалы SF-36 продемонстрировало более выраженную положительную динамику через 30–32 дня от начала терапии по сравнению с исходными данными у пациентов основной группы: 27,2 и 35,6 балла соответственно по сравнению с аналогичными в контрольной группе: 27,5 и 32,9 балла соответственно (рис. 3).

Как видно из таблиц 2 и 3, у пациентов основной группы после окончания исследования ранее наблюдавшиеся симптомы не отмечены (20%) или возникали редко (65%), тогда как в контрольной группе у половины пациентов они имели место так же часто (50%). Эффект проведенной терапии через 30–32 дня большинство пациентов основной группы оценивали как хороший и отличный (85%). У пациентов контрольной группы эти показатели были более скромными, причем половина пациентов считала, что терапия имела недостаточный эффект.

Важно заметить, что прием препарата Ренобрейн не сопровождался побочными и нежелательными явлениями ни у одного пациента основной группы.

Таблица 1. Основные демографические, общеклинические характеристики и нейровизуализационные показатели пациентов с ХИГМ

Table 1. Main demographic, general clinical characteristics and neuroimaging-based indicators of patients with CCI

Показатель Indicator	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
Возраст, годы / Age, years	61,35 [55; 72]	61,65 [55; 73]
Пол, Ж/М, % / Gender, F/M, %	60/40	55/45
Верифицированные заболевания / Verified diseases		
Артериальная гипертензия, % Hypertension, %	90	80
Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия или их сочетание), % / Dyslipidemia (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or a combination thereof), %	45	50
Церебральный атеросклероз, % Cerebral atherosclerosis, %	55	65
Ожирение, % / Obesity, %	40	55
COVID-19 в анамнезе, % / History of COVID-19, %	100	100
1 эпизод COVID-19 / 1 episode of COVID-19	65	75
2 эпизода COVID-19 / 2 episodes of COVID-19	30	10
3 эпизода COVID-19 / 3 episodes of COVID-19	5	15
Госпитализация в связи с COVID-19, % Hospitalization due to COVID-19, %	40	15
МРТ-маркеры цереброваскулярных заболеваний Cerebrovascular markers from MRI		
Общая выраженность цереброваскулярных изменений, баллы / Overall severity of cerebrovascular changes, score	2,3±0,3	2,1±0,7
Оценка по шкале Fazekas, баллы Fazekas scale rating, score	2,3±0,9	2,2±1,1
Наличие микрокровоизлияний, n (%) Cerebral microhemorrhages, n (%)	3 (15)	1 (5)
Наличие лакун (в том числе в подкорковых церебральных областях), n (%) Lacunae (including in subcortical brain areas), n (%)	12 (60)	11 (55)
Оценка по шкале наличия и выраженности расширения периваскулярных пространств, баллы / Assessment scale of the presence and severity of the enlarged perivascular spaces, score	1,8±0,4	1,9±0,5

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что препарат Ренобрейн является безопасным и эффективным лекарственным средством и хорошо переносится пациентами с ХИГМ. Применение данного препарата в дополнение к стандартной терапии у пациентов с хроническим сосудистым поражением головного мозга способствует достоверному улучшению когнитивных функций (объем, скорость переключения, концентрация и поддержание внимания, рабочая память, скорость обработки информации, исполнительные, нейродинамические и регулятор-

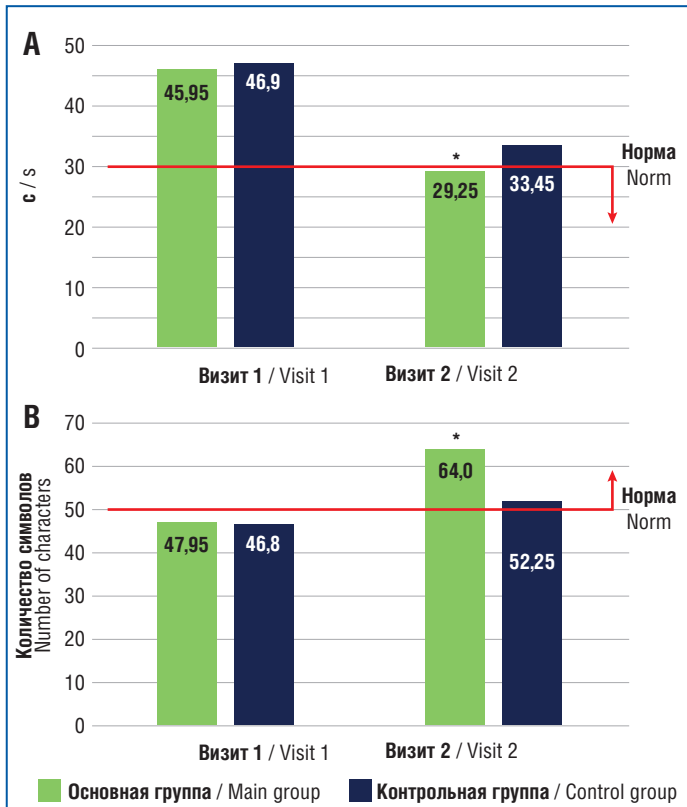


Рис. 1. Динамика показателей в тесте Шульте (А) и DSST (В) у пациентов исследуемых групп между визитами 1 и 2. Здесь и на рис. 3 * $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1

Fig. 1. Indicator follow-up in the Schulte Table (A) and DSST (B) of the studied patient groups between visits 1 and 2. Here and in Fig. 3 * $p < 0.05$ versus visit 1

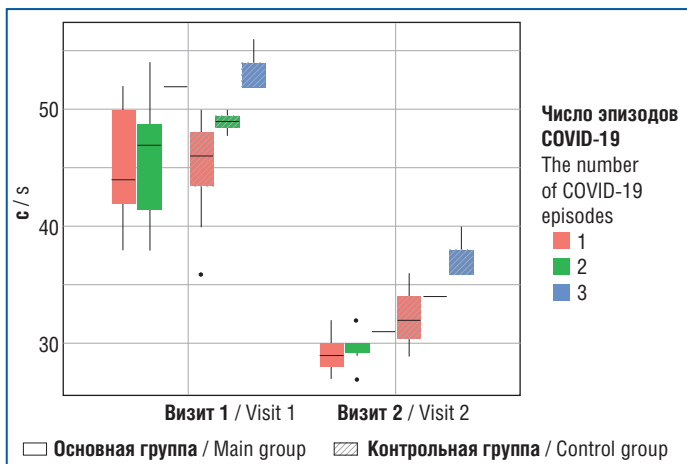


Рис. 2. Динамика показателей в тесте Шульте у пациентов исследуемых групп между визитами 1 и 2 в зависимости от количества эпизодов COVID-19

Fig. 2. Indicator follow-up in the Schulte Table of the study patient groups between visits 1 and 2, depending on the number of COVID-19 episodes

ные функции), повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижению психической утомляемости и улучшению качества жизни.

Произошедшие на фоне лечения препаратом ПКГМС положительные изменения, вероятно, связаны с ГАМК-ергическим влиянием, нормализацией взаимоотношений возбуждающих и тормозных аминокислот и медиаторов

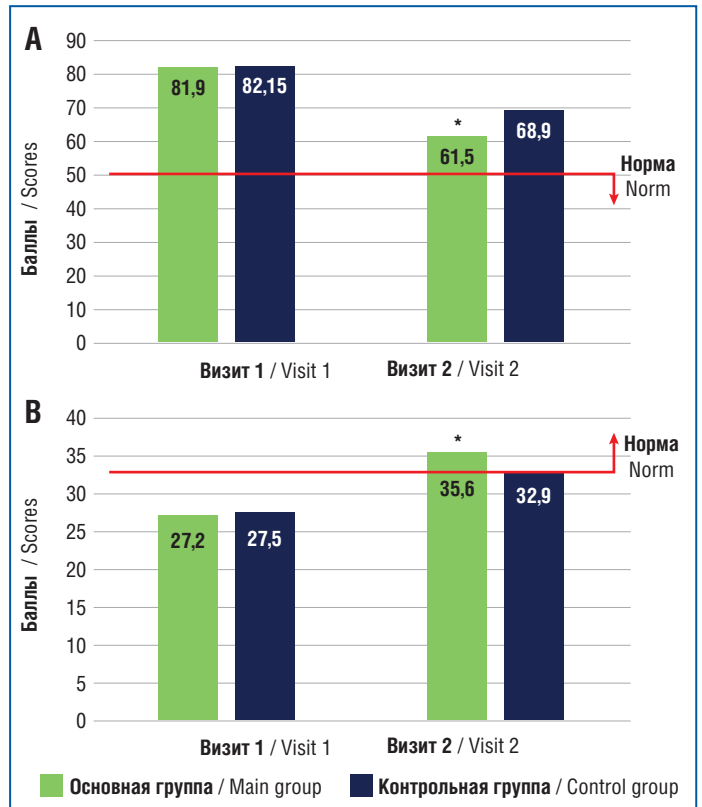


Рис. 3. Динамика показателей по ШАС (А) и анкете SF-36 (В) у пациентов исследуемых групп между визитами 1 и 2

Fig. 3. Indicator follow-up on the Asthenic State Scale (A) and the SF-36 scale (B) in patients of the studied groups between visits 1 and 2

Таблица 2. Динамика жалоб пациентов после окончания исследования

Table 2. Patient complaints after the study end

Беспокоят ли Вас ранее наблюдаемые симптомы? / Are you worried about previously observed symptoms?	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
Нет, % (n) / Absence, % (n)	20 (4)	5 (1)
Редко, % (n) / Rarely, % (n)	65 (13)	45 (9)
Часто, % (n) / Common, % (n)	15 (3)	50 (10)
Как и раньше, % (n) / As before, % (n)	-	-

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от удовлетворенности терапией после окончания исследования

Table 3. Patient management depending on satisfaction with therapy after the study end

Как Вы оцениваете эффект лечения? / How do you assess the treatment effect?	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
Лечение неэффективно, % (n) / Treatment is ineffective, % (n)	-	-
Недостаточный эффект, % (n) / Insufficient effect, % (n)	15 (3)	50 (10)
Хороший эффект, % (n) / Good effect, % (n)	50 (10)	40 (8)
Отличный эффект, % (n) / Excellent effect, % (n)	35 (7)	10 (2)

(дофамин, серотонин) в центральной нервной системе, это приводит к функциональному восстановлению нейрональных церебральных систем, в том числе фронтостриарных связей [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт многолетнего применения лекарственных средств на основе низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций имеет весомую доказательную базу, что, несомненно, расширяет возможности их эффективно-го использования в терапии пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Данные, полученные в новых клинических исследованиях, позволяют безопасно и эффективно применять пептидные биологически активные вещества при хроническом прогрессирующем церебральном поражении, улучшая когнитивное функционирование и качество жизни пациентов.

Учитывая нейротрофическое действие препарата Ренобрейн наряду с высоким профилем безопасности, можно рекомендовать повторные курсы терапии и более широкое использование у пациентов с сосудистым поражением головного мозга или ХИГМ. ▲

Литература / References

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(3):10–19. [Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(3):10–19 (in Russ.).]
2. Табеева Г.Р., Калимеева Е.Ю., Коберская Н.Н., Гереева С.И. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):36–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-36-41. [Tabeeva G.R., Kalimeeva E.Yu., Koberskaya N.N., Gereeva S.I. Possibilities of therapy for early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the PROFILE program. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):36–41 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-36-41.]
3. Van der Flier W.M., Scheltens P. Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1091–1111. DOI: 10.3233/JAD-170850.
4. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема. *РМЖ*. 2018;12(1):32–37. [Ekusheva E.V. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem. *RMJ*. 2018;12(1):32–37 (in Russ.).]
5. Екушева Е.В., Войтенков В.Б. Оценка клинической эффективности и безопасности препарата Брейнмакс в терапии пациентов с недементными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):83–89. DOI: 10.17116/jnevro202312302183. [Ekusheva E.V., Voitenkov V.B. Assessment of the safety and clinical efficacy of the Brainmax in therapy of non-demented patients with a mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(2):83–89 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202312302183.]
6. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165–177. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177. [Khavinson V.Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3):165–177 (in Russ.). DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.]
7. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований. *Успехи геронтологии*. 2012;25(4):696–708. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. [Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Communication 1. Results of experimental studies]. *Adv Gerontol*. 2012;25(4):696–708 (in Russ.). PMID: 23734519.]
8. Войтенков В.Б., Михалева И.И. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2011.

[Voitenkov V.B., Mikhaleva I.I. Delta sleep-inducing peptide: results and prospects. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2011 (in Russ.).]

9. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

10. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T., Gauthier S., eds. *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz; 2002:9–26.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Екушева Евгения Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» НИУ «БелГУ»; 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Войтенков Владислав Борисович — к.м.н., заведующий отделением функциональных методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0003-0448-7402.

Контактная информация: Екушева Евгения Викторовна, e-mail: ekushevaev@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 19.07.2023.

Поступила после рецензирования: 11.08.2023.

Принята в печать: 05.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgenia V. Ekusheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurological Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; Senior Researcher at the Laboratory "Problemy Starenia", Belgrad State University; 85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Vladislav B. Voitenkov — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostic Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; associate professor of the Department of Neurological Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0448-7402.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 19.07.2023.

Revised 11.08.2023.

Accepted 05.09.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-10

Боль после инсульта и реабилитация (клиническое наблюдение)

Н.В. Пизова¹, Н.А. Пизов², М.С. Мареев¹

¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

²ГБУЗ ЯО «КБ № 2», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Боль — один из самых частых симптомов, которые встречаются в неврологической практике. Боль после инсульта является распространенной клинической проблемой, которая недостаточно диагностируется и лечится, что связано с различиями в подходах к решению проблематики: имеются разные определения типа боли, дизайны исследований, контингенты обследованных и, зачастую, пренебрежение активным опросом пациентов в связи с этой жалобой. В данной статье описаны наиболее распространенные болевые синдромы, включая центральную постинсультную боль, постинсультную боль в плече, комплексный регионарный болевой синдром и боль, связанную со спастичностью. Представлены частота встречаемости различных типов постинсультной боли, их клинические проявления и факторы риска развития. Показаны основные направления фармакологического и нефармакологического лечения, медицинской реабилитации пациентов с постинсультными болевыми синдромами. Медицинская реабилитация пациентов с постинсультными болевыми синдромами включает оценку функционального состояния, определение целей реабилитации, выбор мер и регулярную оценку проводимых реабилитационных мероприятий с участием пациента и родственников. Представлен клинический пример, отражающий проблему — постинсультная гемиплегическая боль в плече часто встречается в практике, сохраняется на протяжении времени и требует диагностики при каждой госпитализации в реабилитационное отделение с подбором индивидуального лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постинсультные болевые синдромы, ишемический инсульт, факторы риска, медицинская реабилитация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пизова Н.В., Пизов Н.А., Мареев М.С. Боль после инсульта и реабилитация (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):672–679. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-10.

Post-stroke pain and rehabilitation (case report)

N.V. Pizova¹, N.A. Pizov², M.S. Mareev¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

²Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

Pain is one of the most common symptoms that occur in neurological practice. Pain after a stroke is a common clinical problem insufficiently diagnosed and treated, which is due to differences in methods aimed at solving the problem. For instance, there are different definitions of the pain type, study designs, examined patient cohorts and, commonly, neglects by doctors of an active patient survey on this complaint. This article describes the most common pain syndromes, including central post-stroke pain, shoulder pain after stroke, complex regional pain syndrome and pain associated with spasticity. The incidence of various post-stroke pain types, their clinical manifestations and risk factors for occurrence are presented. The article also shows main directions of pharmacological and non-pharmacological treatment, medical rehabilitation of patients with post-stroke pain syndromes. Medical rehabilitation of patients with post-stroke pain syndromes includes functional status assessment, goal setting in rehabilitation, selection of measures and regular assessment of ongoing rehabilitation activities with the patient and relatives participation. The article presents a case study that reflects the following problem — hemiplegic shoulder pain after stroke which is commonly found in practice, persists for a long-term period and requires diagnosis at each hospitalization in the department of rehabilitation with the selection of individual treatment depending on the specific clinical case.

KEYWORDS: post-stroke pain syndromes, ischemic stroke, risk factors, medical rehabilitation.

FOR CITATION: Pizova N.V., Pizov N.A., Mareev M.S. Post-stroke pain and rehabilitation (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):672–679 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-10.

ВВЕДЕНИЕ

Боль — самый частый симптом, встречающийся в неврологической практике. Боль является субъективным ощущением с выраженными индивидуальными различиями ее восприятия. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) «боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани»

(1994 г.) [1]. Различные болевые синдромы часто встречаются после инсульта [2]. Распространенность постинсультной боли (ПИБ) составляет 34–80% [3] и варьирует в разных исследованиях, что связано с различиями в дизайне исследований, определении типа боли и когортах обследованных пациентов. Существует общее мнение о том, что представленная частота ПИБ является заниженной, поскольку сами пациенты не всегда сообщают о тех или иных болевых сим-

птомах, а врачи не всегда проводят активный расспрос [4]. Однако даже при выявлении ПИБ не всегда назначается адекватное и достаточное лечение. В одном ретроспективном исследовании было обнаружено, что две трети пациентов с центральной болью получали неадекватное лечение или вообще не получали его [5]. Пациенты с болью имеют более выраженные когнитивные и функциональные нарушения [6], снижение качества жизни [2], усталость [7] и депрессию [8]. Выраженность боли коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений и депрессии [9]. Показано, что ПИБ может быть предиктором суицидов [10].

Всемирная организация здравоохранения выступила с «призывом к действию», в котором подчеркивается важность укрепления службы реабилитации как ключевой стратегии здравоохранения в XXI в. [11]. Важным является то, что здоровье должно рассматриваться не только в связи с диагнозом, но и в связи с уровнем выполняемых функций, который имеет решающее значение для субъективного восприятия пациентом своего состояния здоровья. Успешный процесс реабилитации включает оценку функционального состояния, определение целей реабилитации, выбор мер и регулярную оценку проводимых реабилитационных мероприятий с участием пациента и родственников. Необходимым ресурсом является междисциплинарная команда, обладающая набором знаний и навыков, которые обеспечивают выполнение индивидуально подобранной реабилитационной программы [12]. Реабилитация — это процесс решения проблем, оформленный в контексте целостной биопсихосоциальной модели болезни, осуществляемый с учетом интересов человека [13]. Планирование реабилитации следует за оценкой функционального состояния пациента и формулировкой цели реабилитации. Планирование основано на пожеланиях и ценностях пациента в сочетании со знаниями о прогнозе и доступных вмешательствах и ставит долгосрочные цели с решением промежуточных задач [14].

Индивидуально подобранный комплекс реабилитационных мероприятий помогает постинсультным больным восстановить утраченные навыки, но наличие ПИБ ведет к удлинению (и, как следствие, удорожанию) реабилитационного процесса. Пациенты с ПИБ в 2 раза медленнее восстанавливаются по сравнению с пациентами без боли [2, 15]. Постоянная боль у постинсультного пациента — тяжелое испытание [8]. Наличие ПИБ негативно сказывается на проведении реабилитационных мероприятий. Например, появление или усиление боли при пассивной или активной разработке паретичных конечностей у пациентов, перенесших инсульт, приводит к тому, что они начинают сопротивляться лечебным мероприятиям. Снижается мотивация, что отрицательно влияет на исходы реабилитации.

Множественные факторы способствуют развитию ПИБ, включая центральные и периферические механизмы, психологические факторы и вегетативные нарушения. Преморбидные черты пациента являются независимым фактором риска развития ПИБ [6]. Ишемический инсульт чаще ассоциирован с развитием ПИБ, чем геморрагический инсульт [15]. Локализация инсульта также играет определенную роль. Так, боль чаще развивается у пациентов, перенесших инсульт в области таламуса и ствола мозга [15]. Показано, что частота развития болевых синдромов увеличивается с возрастом пациентов [16]. Такие клинические

признаки, как повышение мышечного тонуса, снижение подвижности верхних конечностей, сенсорный дефицит, ассоциированы с развитием ПИБ [16].

Наиболее распространенными подтипами боли после инсульта являются центральная ПИБ (чаще всего это таламический синдром), боль, вызванная болезненными спазмами спастических паретичных мышц, болевой синдром при постинсультной артропатии, комплексный регионарный болевой синдром и головная боль. Одновременно у пациентов после инсульта может быть несколько типов боли [6, 15].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ПИБ

Центральная ПИБ относится к нейропатическому типу боли, которая, по определению IASP, обусловлена первичным поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы на любом уровне: от спинного мозга до коры больших полушарий [17, 18]. Центральная ПИБ является распространенным болевым синдромом, на ее долю, по разным оценкам, приходится более трети всех случаев ПИБ [19]. Так, в исследовании А. Kumar et al. [20], проведенном с участием 319 пациентов с инсультом, было обнаружено, что распространенность центральной ПИБ составляет 20,7% при поражении как таламической, так и внеталамической локализации. При этом 57,6% очагов поражения локализовались справа. В другом проспективном исследовании, Н. Harno et al. [21], выявлено, что 5,9% из 824 пациентов молодого возраста через 8,5 года после инсульта имели центральную ПИБ. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, более высокая частота ПИБ (86,1%), чем у пациентов после геморрагического инсульта (13,9%) [22]. Начало центральной ПИБ наблюдается в течение 1–3 мес. после инсульта [23], но может затянуться до 1–6 лет [24]. По данным А.Н. Bashir et al. [25], центральная ПИБ у 50% пациентов возникла через 3 мес. после инсульта. Факторы риска развития центральной ПИБ включают молодой возраст, перенесенную депрессию, курение в настоящее время и более выраженную тяжесть инсульта [6, 21]. А. Osama et al. [26] продемонстрировали в своем исследовании, что курильщики (30,4%) более склонны к развитию центральной ПИБ, чем некурящие (7,1%), при этом курение считается триггерным фактором.

Механизмы развития центральной ПИБ остаются до конца не изученной проблемой. Большинство исследователей считают, что в основе центральной ПИБ лежат 2 механизма: повышенная возбудимость нейронов в поврежденных структурах латеральной части ноцицептивной системы и неадекватное функционирование ингибирующих антиноцицептивных сенсорных путей [27].

Боль часто бывает сильной и неослабевающей, с безболевыми промежутками, не превышающими нескольких часов [28]. Болевые симптомы у пациентов с центральной ПИБ в основном проявляются дизестезией, аллодинией и гипералгией [23]. У пациентов с центральной ПИБ выявляются феномены тактильной и акционной аллодинии (восприятие неболевого раздражения как болевого), гиперпатии (включающей в себя гиперестезию и гипералгезию), а также феномен отставленной дистонии [29]. Классическая центральная ПИБ описывается пациентами как жжение, напоминающее жжение погруженной в ледяную воду руки, и часто принимает форму своеобразной температурной дизестезии [15], которая может быть

вызвана различными триггерами, такими как прикосновение, движение, стресс или холод [25]. H. Harno et al. [21] при оценке клинических характеристик центральной ПИБ у 964 пациентов показали, что гипералгезия встречается в 57% случаев, механическая аллодиния — в 51%, холодная гипералгезия — в 40%, около 70% больных не ощущали разницу в температуре от 0 до 50°. Отмечено, что у одного и того же пациента можно наблюдать несколько типов различных болевых ощущений.

Стратегия терапии центральной ПИБ включает фармакотерапевтический и нефармакотерапевтический подходы. По результатам различных исследований в качестве медикаментозной терапии возможно использование трициклических антидепрессантов (амитриптилин), селективного ингибитора обратного захвата серотонина (флувоксамин), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, милнаципран и дулоксетин). Однако применение этих препаратов после инсульта у пациентов пожилого возраста требует тщательного контроля [30, 31].

Противоэпилептические препараты в значительной степени являются препаратами выбора при лечении нейропатических болевых синдромов. Среди них габапентин и прегабалин относятся к препаратам второй линии для лечения центральной ПИБ. Назначение антидепрессанта вместе с габапентином в качестве комбинированной терапии обеспечивает более выраженное уменьшение боли, а уменьшенная доза каждого из них нивелирует побочные эффекты [31].

Опиоидный анальгетик трамадол обладает выраженной эффективностью в лечении нейропатической боли в отличие от других опиоидов [31]. В терапевтических дозах при применении трамадола не наблюдается развития зависимости в отличие от других опиоидов, таких как морфин [32].

Нефармакологические подходы включают транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), глубокую стимуляцию мозга (DBS), лечебную физкультуру и некоторые другие методы [23]. Одним из направлений реабилитационного процесса, который вызывает большой интерес в лечении двигательных нарушений, наблюдаемых после инсульта, считается зеркальная терапия [33].

Постинсультная боль в плече

Боль в плече является распространенной проблемой после инсульта, а недавний метаанализ показал, что ее встречаемость составляет 10–22% [34]. Постинсультные артропатии сопровождаются болевым синдромом различной степени интенсивности, что существенно ограничивает возможности реабилитационных мероприятий. Возникновение постинсультных артропатий способствует формированию контрактур. При развитии этих состояний из-за резкой болезненности в области суставов во время активных и пассивных движений значительно ограничивается их объем, препятствуя восстановлению нарушенных двигательных функций, замедляя темп восстановления и мешая проведению кинезиотерапии [35]. Причинами гемиплегической боли в плече могут быть различные процессы, включая подвывих плеча, сложный регионарный болевой синдром, тендинит, аномалии вращательной манжеты плеча, адгезивный капсулит, повышение мышечного тонуса и др. [36, 37].

Постинсультные артропатии чаще развиваются в суставах верхних конечностей, среди которых наиболее часто (в 58% случаев) поражается плечевой сустав [38, 39], реже — локтевой и лучезапястный суставы. Высокая частота вовлечения в патологический процесс плечевого сустава связана как с особенностями анатомии и биомеханики, так и с функциональными требованиями, предъявляемыми к нему в повседневной жизни [40]. Уже в первую неделю после инсульта ПИБ в плече развивается у 17% пациентов, у 55% — через 2 нед., у 87% — в течение последующих 2 мес. и у 75% — в течение первого года после инсульта [41–43]. По данным недавно опубликованного исследования, проведенного Y. Li et al. [44], среди 239 пациентов с инсультом, которые были госпитализированы в реабилитационное отделение и обследовались в течение одного года, распространенность гемиплегической боли в плече составила 55,6% (133/239) при поступлении, 59,4% (142/239) через 2 мес. и 55,1% (130/236) через 4 мес.

Установлено, что снижение двигательной функции руки после инсульта или в течение периода реабилитации является одним из факторов риска развития болевого синдрома в плече в последующем [41, 45]. Кроме того, гемиплегическая боль в плече встречается чаще и протекает, как правило, более тяжело у пациентов с левосторонней гемиплегией [46, 47]. В недавно опубликованном обзоре D. Corbetta et al. [34] наиболее значимыми выявленными предикторами гемиплегической боли в плече были возраст (моложе 70 лет), женский пол, повышенный тонус, сенсорные нарушения, левосторонний гемипарез, геморрагический инсульт, синдром неглекта (синдром зрительно-пространственных нарушений), перенесенный инсульт в анамнезе и более выраженная тяжесть по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS).

Гемиплегическая боль в плече включает функциональные нарушения верхней конечности, ограничивая ловкость движений с последующими трудностями в повседневной жизни [48]. Этот дефицит может сохраняться у 30–66% выживших после инсульта через 6 мес., что негативно сказывается на дальнейшей реабилитации и приводит к депрессии и ухудшению качества жизни [36, 49, 50]. В этом контексте реабилитация может играть ключевую роль в клиническом лечении гемиплегической боли в плече с помощью различных методов, включая физиотерапию, тейпирование, анестезирующую блокаду надлопаточного нерва, внутримышечные инъекции ботулинического токсина типа А, инъекции глюкокортикостероидов, «сухое» иглоукалывание в триггерных точках, повторяющуюся ТМС, стимуляцию периферических нервов и другие методы [51].

Комплексный регионарный болевой синдром

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) представляет собой нейропатическое болевое расстройство, вызванное травмой с поражением нервов, обездвиживанием конечностей, инсультом, повреждением спинного мозга и др. [52, 53]. КРБС 1-го типа (рефлекторная симпатическая дистрофия) и КРБС 2-го типа (каузалгический синдром) характеризуются болью, которая по интенсивности несоизмерима с морфологическим повреждением тканей, нарушением функции периферической и/или центральной автономной иннервации и дистрофическими изменениями конечности, часто (но не всегда) возникаю-

щими в результате травмы [54]. КРБС был впервые описан после инсульта в ретроспективном исследовании 1977 г., в котором у 68 (12,5%) из 540 стационарных реабилитационных пациентов был диагностирован болевой синдром плеча и руки [55]. Распространенность постинсультного КРБС колеблется от 12,5 до 50% [56–58], в недавнем проведенном исследовании ее значение составило 18,6% (19/102) [59].

Точный патологический механизм, лежащий в основе формирования КРБС, в настоящее время остается невыясненным. Исследования демонстрируют связь между КРБС 1-го типа, спастичностью и нарушениями чувствительности [60, 61]. Большое значение имеет повреждение мягких тканей плеча при гемипарезе в сочетании с патологическим процессом в головном мозге [62]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что факторы риска, связанные с постинсультным КРБС, также включали продолжительность пребывания в больнице, подвывих плеча, поражение мягких тканей плеча, тяжелый паралич руки, травму плечевого сплетения, депрессию и др. [63–65]. Кроме того, недавний метаанализ показал, что к другим факторам риска развития КРБС после инсульта относились женский пол, левосторонняя гемиплегия, тяжелый паралич кисти и нарушение повседневной деятельности [66].

Основные симптомы постинсультного КРБС включают боль, гипералгезию, аллодинию, отек, покраснение запястий и кистей [62]. Отличительной чертой этого болевого синдрома является наличие выраженных вегетативно-трофических расстройств, обусловленных нарушением микроциркуляции и чрезмерным выделением нейромедиаторов, в том числе и за пределами синаптических щелей [17].

Комплексный регионарный болевой синдром и его лечение широко изучены, хотя конкретные исследования, касающиеся людей с инсультом, ограничены. При любом неврологическом дефиците после инсульта физиотерапия и ранняя мобильность имеют жизненно важное значение для снижения долгосрочной инвалидности и, по-видимому, помогают при симптомах, связанных с КРБС [27]. Более 12% реабилитационных программ пациентов с гемиплегией часто серьезно затруднены развитием КРБС 1-го типа [55]. Кинезиофобия — это состояние, при котором пациент испытывает чрезмерный изнурительный страх перед физическими движениями [67]. Поскольку кинезиофобия оказывает негативное влияние на исход реабилитации, это явление следует учитывать в клинической ситуации. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — это стратегия психологического управления, которая может быть полезна для уменьшения боли и кинезиофобии путем лечения связанных с ней психологических и поведенческих факторов [68–70]. КПТ может быть эффективной в уменьшении страха, связанного с болью, и, таким образом, уменьшении боли и улучшении функции.

Боль, связанная со спастичностью

Во всем мире 12 млн человек страдают спастичностью верхней или нижней конечности [71, 72]. Это происходит в 19 и 39% случаев через 3 и 12 мес. после инсульта соответственно [73]. Спастичность конечностей является одним из распространенных осложнений инсульта, что особенно серьезно влияет на функциональное восстановление верхних конечностей [74].

Четкого определения спастичности не существует, но она часто определяется как двигательное расстрой-

ство, характеризующееся увеличением тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса) с повышенными сухожильными рефлексами вследствие гипервозбудимости рефлекса растяжения как одного из компонентов синдрома верхнего мотонейрона [75, 76]. Спастичность верхней конечности серьезнее, чем нижней [77], так как может вызвать проблемы, связанные с пассивной функцией (например, ношением, приемом пищи и мытьем рук), с развитием боли и суставных контрактур [78]. Это может напрямую влиять на качество повседневной жизни пациентов, затруднять выздоровление, увеличивая экономическую нагрузку на семью пациента и общество в целом [79–81]. Проспективное обсервационное исследование продемонстрировало сильную связь между развитием спастичности и болевыми ощущениями: у пациентов со спастичностью боль развилась в 72% случаев, в то время как у пациентов без спастичности только в 1,5% [82]. Природа взаимосвязи между спастичностью и болью до конца не изучена. Существуют потенциальные нейропатические и ноцицептивные механизмы, с помощью которых они связаны [8]. Отмечено, что пациенты с более высокой степенью спастичности имеют более низкие показатели индекса Бартел, качества жизни и большую выраженность боли [82].

Существуют различные методы лечения постинсультной спастичности, однако в настоящее время нет специфического метода лечения спастичности верхних конечностей. Миорелаксанты (например, баклофен, тизанидин) снижают мышечный тонус, воздействуя на центральную нервную систему, но они могут вызывать системные побочные эффекты, такие как вялость или сонливость [83]. Поэтому для лечения спастичности проводятся реабилитационные мероприятия: физиотерапия, медикаментозная терапия ботулиническим токсином А, внешняя механическая адьювантная терапия [84–86].

Таким образом, эффективные реабилитационные вмешательства для пациентов с различными типами ПИБ включают набор конкретных действий, адаптированных к приоритетам, потребностям и целям пациента, охватывающих (при необходимости) все области биопсихосоциальной модели болезни и регулярно оцениваемых на предмет их пользы и вреда, чтобы определить, следует ли их продолжать, изменять или отказаться от них.

Для более подробного представления данной патологии приводим клинический пример пациента с ПИБ в плече, которая держится на протяжении двух лет после инсульта. При данной госпитализации в реабилитационное отделение акцент был сделан на возможность уменьшения этой боли, что стало основной целью медицинской реабилитации на данном этапе и показало необходимость индивидуализированного лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 68 лет, пенсионер. В отделение медицинской реабилитации (ОМР) ГБУЗ ЯО «КБ № 2» поступил через 2 года после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с жалобами на слабость в левых руке и ноге, повышение тонуса в них, боль в левом плече.

Anamnes morbi. Считает себя больным с 16.05.2021, когда появилась слабость в левых конечностях с похолоданием левой руки. Был обнаружен в гараже в 20:00. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в приемное отде-

ление ГБУЗ ЯО «КБ № 2» с основным диагнозом: геморрагический инсульт от 16.05.2021 по типу острой смешанной внутримозговой гематомы в правом таламусе с левосторонней гемиплегией, гемипестезией, дизартрией. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, достигнут целевой уровень артериального давления. Гипертрофия левого желудочка. Дислипидемия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2А, функциональный класс не оценить. Хроническая болезнь почек 1 стадии. Неоднократно проходил курс восстановительного лечения в ОМР.

При поступлении в ОМР соматический статус без особенностей. Неврологический статус: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки $D=S$. Движения глазных яблок в полном объеме. Поля зрения не изменены ориентировочным методом. Нистагма нет. Слух сохранен с обеих сторон. Глотание не нарушено. Глоточный рефлекс сохранен. Речь без нарушений. На правой половине лице в области иннервации глазничного и нижнечелюстного нервов — гипестезия. Сглажена левая носогубная складка. Язык влево от средней линии. Левосторонний гемипарез: парез левой руки: проксимально — 3 балла, дистально — 2 балла, парез левой ноги: проксимально — 3 балла, дистально — 1 балл, сила в правых конечностях сохранена. Рефлексы с верхних конечностей: карпорадиальные, биципитальные, триципитальные (D — низкие, S — высокие), патологические рефлексы отсутствуют справа, положительные — слева. Рефлексы с нижних конечностей: коленные, ахилловы $D<S$ (D — низкие, S — высокие), имеются патологический разгибательный рефлекс Бабинского и сгибательный Жуковского слева. Мышечный тонус повышен в левых конечностях по спастическому типу, в руке по шкале Эшфорта: проксимально — 1 балл, дистально — 2 балла, в ноге: проксимально — 1 балл, дистально — 2 балла, в остальных конечностях — равномерный, достаточный. Левосторонняя гемипестезия. Рефлексы орального автоматизма отсутствуют. В позе Ромберга не стоит. Пальцевосовую пробу слева не выполняет, справа — удовлетворительно; коленно-пяточную пробу слева не выполняет, справа — удовлетворительно. Боль в левом плече 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Объем пассивных движений в левом плечевом суставе ограничен ввиду возникновения болевого синдрома: при сгибании плеча боль возникает на 115° (норма 180°), при отведении плеча на 100° (норма — 180°) возникает боль, при сгибании плеча с внутренней ротацией на 90° возникает боль, при разгибании, внутренней и наружной ротации (в положении сидя) боли не возникло. Тесты Нира, Хоукинса — Кеннеди положительные. Ходит в пределах отделения, пошатываясь, с опорой на многоопорную трость. Показатель по шкале реабилитационной маршрутизации — 3. Двигательный режим IIIA (пребывание больного в период бодрствования в положении сидя, вставание и ходьба по палате до 100 м, ходьба по коридору до 200 м, пользование общим туалетом, физические тренировки в зале). Результаты тестирования: по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) — 27 баллов, по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS — 6 и 6 баллов соответственно.

Пациент был осмотрен мультидисциплинарной бригадой, которая на основании имеющихся симптомов с учетом пожеланий пациента уменьшить болевой синдром и увели-

чить объем движений в суставах составила план медицинской реабилитации с постановкой цели: снижение болевого синдрома на 1–2 балла по ВАШ и увеличение объема движений на $10-20^\circ$ за 10 дней. За время лечения в ОМР, где все реабилитационные мероприятия проводились в течение шести дней в неделю, отмечалась положительная динамика: уровень боли в левом плече по ВАШ оценивался в 4 балла, объем пассивных движений в левом плечевом суставе при сгибании составил 130° , при отведении плеча — 120° . Поставленные реабилитационные цели были достигнуты в полном объеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инсульт является основной причиной смерти и длительной инвалидности во всем мире. Частым инвалидизирующим последствием инсульта становится дисфункция верхних конечностей [87], которая существенно влияет на повседневную деятельность пациентов.

Реабилитация выступает важнейшим аспектом лечения постинсультных осложнений с целью улучшения качества жизни пациентов [88] и, как необходимое условие, включает в себя междисциплинарный подход. Одной из основных целей реабилитации после инсульта является улучшение функции верхних конечностей. Достаточная состоятельность верхних конечностей обеспечивает выжившим после инсульта способность выполнять повседневные действия по самообслуживанию [89]. В настоящее время в клинической практике используются различные подходы для восстановления функции верхних конечностей у пациентов с инсультом, с доказательствами их терапевтических эффектов [90, 91] и включает различные методы [92–94]. Как и в нашем случае, в ряде исследований показано, что лечение, ориентированное на конкретную цель, превосходит традиционные подходы к реабилитации [91, 95, 96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПИБ представляет собой сложное явление, охватывающее как ноцицептивную, так и невропатическую этиологию боли. ПИБ состоит из множества расстройств, из которых наиболее распространенными являются центральная ПИБ, КРБС, спастическая и гемиплегическая боль в плече. Лечение этих синдромов включает фармакологические и нефармакологические методы, приоритетные в рамках медицинской реабилитации пациентов после инсульта. Для оптимального лечения каждого пациента часто требуется индивидуально подобранная программа реабилитации, в которой используются комбинации различных методов терапии.

Литература / References

1. Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Болевые синдромы в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2009;109(9):80–89.
2. Naess H., Lunde L., Brogger J. The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the bergen stroke study. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:407–413. DOI: 10.2147/VHRM.S32780.
3. Балуева Т.В., Широков В.А., Гусев В.В. Постинсультный болевой синдром: распространенность, факторы риска (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. 2016;10(143):5–8.

- [Balueva T.V., Shirokov V.A., Gusev V.V. Painful hemiplegic shoulder in stroke patients: prevalence and causes (literature review). *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2016;10(143):5–8 (in Russ.).]
4. Langhorne P., Stott D.J., Robertson L. et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000;31:1223–1229. DOI: 10.1161/01.str.31.6.1223.
 5. Widar M., Samuelsson L., Karlsson-Tivenius S. et al. Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med*. 2002;34:165–170. DOI: 10.1080/16501970213237.
 6. O'Donnell M.J., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS trial. *Stroke*. 2013;44:1238–1243. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.671008.
 7. Hoang C.L., Salle J.Y., Mandigout S. et al. Physical factors associated with fatigue after stroke: an exploratory study. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19:369–376. DOI: 10.1310/tsr1905-369.
 8. Lundström E., Smits A., Terént A., Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 2009;16:188–193. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02378.x.
 9. Jonsson A.C., Lindgren I., Hallstrom B. et al. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:590–595. DOI: 10.1136/jnnp.2005.079145.
 10. Tang W.K., Liang H., Mok V. et al. Is pain associated with suicidality in stroke? *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:863–866. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.11.044.
 11. Stucki G., Bickenbach J., Gutenbrunner C. et al. Rehabilitation: The health strategy of the 21st century. *J Rehabil Med*. 2018;50:309–316. DOI: 10.2340/16501977-2200.
 12. Wade D.T. Rehabilitation — a new approach: Overview and part one: the problems. *Clin Rehabil*. 2015;29:1041–1050. DOI: 10.1177/0269215515601174.
 13. Li D., Jin M., Bao P. et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
 14. Siegert R.J., Levack W.M.M. (eds). *Rehabilitation goal setting: theory, practice and evidence*. CRC Press; 2015.
 15. Klit H., Finnerup N.B., Jensen T.S. Central post-stroke pain: Clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8:857–868. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70176-0.
 16. Sommerfeld D.K., Welmer A.K. Pain following stroke, initially and at 3 and 18 months after stroke, and its association with other disabilities. *Eur J Neurol*. 2012;19:1325–1330. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03747.x.
 17. Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Стаховская Л.В. Центральная невропатическая боль как одна из значимых проблем постинсультного периода. *Фарматека*. 2017;19:8–12. [Gudkova V.V., Kimelfeld E.I., Stakhovskaya L.V. Central neuropathic pain as one of the significant problems of the post-stroke period. *Farmateka*. 2017;19:8–12 (in Russ.).]
 18. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПИРЕСС; 2012. [Danilov A.B., Danilov A.B. *Schmerztherapie*. Biopsychosozial Neuer Ansatz. М.: АММ PRESS (in Russ.).]
 19. Oh H., Seo W. A Comprehensive Review of Central Post-Stroke Pain. *Pain Manag Nurs*. 2015;16:804–818. DOI: 10.1016/j.pmn.2015.03.002.
 20. Kumar A., Bhoi S.K., Kalita J., Misra U.K. Central Poststroke Pain Can Occur with Normal Sensation. *Clin J Pain*. 2016;32:955–960. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000344.
 21. Harno H., Haapaniemi E., Putaala J. et al. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry. *Neurology*. 2014;83:1147–1154. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000818.
 22. Barbosa L.M., da Silva V.A., de Lima Rodrigues A.L. et al. Dissecting central post-stroke pain: A controlled symptom-psycho-physical characterization. *Brain Commun*. 2022;4:fcac090. DOI: 10.1093/braincomms/fcac090.
 23. Widyadharmia I., Eka P., Tertia C. et al. Central post stroke pain: What are the new insights? *Rom J Neurol*. 2021;20:28–34. DOI: 10.37897/RJN.2021.1.4.
 24. Seifert C.L., Mallar Chakravarty M., Sprenger T. The complexities of pain after stroke — A review with a focus on central post-stroke pain. *Panminerva Med*. 2013;55:1–10. PMID: 23474660.
 25. Bashir A.H., Abdullahi A., Abba M.A., Mukhtar N.B. Central Poststroke Pain: Its Profile among Stroke Survivors in Kano, Nigeria. *Behav Neurol*. 2017;2017:9318597. DOI: 10.1155/2017/9318597.
 26. Osama A., Abo Hagar A., Elkholy S. et al. Central post-stroke pain: Predictors and relationship with magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54:40. DOI: 10.1186/s41983-018-0041-z.
 27. Treister A.K., Hatch M.N., Cramer S.C., Chang E.Y. Demystifying Poststroke Pain: From Etiology to Treatment. *PM R*. 2017;9(1):63–75. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.05.015.
 28. Leijon G., Boivie J., Johansson I. Central post-stroke pain — neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*. 1989;36:13–25. DOI: 10.1016/0304-3959(89)90107-3.
 29. Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной болью. 2-е изд. (перераб.). Международное общество головной боли. 2005. Полная русскоязычная версия. М.; 2011. [International Classification of Disorders Accompanied by Headache 2nd ed. (revised). International Headache Society, 2005. Full Russian version. М.; 2011 (in Russ.).]
 30. Mohanan A.T., Nithya S., Nomier Y. et al. Stroke-Induced Central Pain: Overview of the Mechanisms, Management, and Emerging Targets of Central Post-Stroke Pain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8):1103. DOI: 10.3390/ph16081103.
 31. Choi H.R., Aktas A., Bottros M.M. Pharmacotherapy to Manage Central Post-Stroke Pain. *CNS Drugs*. 2021;35:151–160. DOI: 10.1007/s40263-021-00791-3.
 32. Subedi M., Bajaj S., Kumar M.S., Mayur Y.C. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:443–451. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.085.
 33. Corbetta D., Sarasso E., Agosta F. et al. Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: A case report. *Arch Physiother*. 2018;8:4. DOI: 10.1186/s40945-018-0047-y.
 34. Anwer S., Alghadir A. Incidence, Prevalence and Risk Factors of Hemiplegic Shoulder Pain: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):4962. DOI: 10.3390/ijerph17144962.
 35. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В., Теленков А.А. Постинсультные болевые синдромы. *Medica mente*. 2016;1:67–70. [Kadykov A.S., Shakhparonova N.V., Telenkov A.A. Post-stroke pain syndromes. *Medica mente*. 2016;1:67–70 (in Russ.).]
 36. Kumar P. Hemiplegic shoulder pain in people with stroke: present and the future. *Pain Manag*. 2019;9(2):107–110. DOI: 10.2217/pmt-2018-0075.
 37. Fitterer J.W., Picelli A., Winston P. A novel approach to new-onset hemiplegic shoulder pain with decreased range of motion using targeted diagnostic nerve blocks: the ViVe algorithm. *Front Neurol*. 2021;12:668370. DOI: 10.3389/fneur.2021.668370.
 38. Широков В.А., Балуева Т.В., Гусев В.В. Эффективность локальной инъекционной терапии в триггерные зоны лорноксикамом в лечении постинсультной периастропатии. *Manage pain*. 2014;4:46–48. [Shirokov V.A., Balueva T.V., Gusev V.V. Effectiveness of local injection therapy in trigger zones with lornoxicam in the treatment of post-stroke periarthropathy. *Mapade pain*. 2014;4:46–48 (in Russ.).]
 39. Murie-Fernandez M., Carmona Iragui M., Gnanakumar V. et al. Painful hemiplegic shoulder in stroke patients: Causes and management. *Neurologia*. 2012;27(4):234–244. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.02.010.
 40. Широков В.А. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. Екатеринбург: МЕДпрессинформ; 2012. [Shirokov V.A. *Shoulder pain: pathogenesis, diagnosis, treatment*. Yekaterinburg: MEDpressinform; 2012 (in Russ.).]
 41. Lindgren I., Jonsson A.C., Norrving B., Lindgren A. Shoulder pain after stroke: A prospective population-based study. *Stroke*. 2007;38:343–348. DOI: 10.1161/01.STR.0000254598.16739.4e.
 42. Gustafsson L., McKenna K.A. Programme of static positional stretches does not reduce hemiplegic shoulder pain or maintain shoulder range of motion—a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2006;20(4):277–286. DOI: 10.1191/0269215506cr9440a.
 43. Gamble G.E., Barberan E., Laasch H.-U. et al. Post stroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. *Eur J Pain*. 2002;6:467–474. DOI: 10.1016/s1090-3801(02)00055-1.
 44. Li Y., Yang S., Cui L. et al. Prevalence, risk factor and outcome in middle-aged and elderly population affected by hemiplegic shoulder pain: An observational study. *Front Neurol*. 2023;13:1041263. DOI: 10.3389/fneur.2022.1041263.

45. McLean D.E. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:466–469. DOI: 10.1016/S0003-9993(03)00484-2.
46. Ratnasabapathy Y., Broad J., Baskett J. et al. Shoulder pain in people with a stroke: A population-based study. *Clin Rehabil.* 2003;17:304–311. DOI: 10.1191/0269215503cr612oa.
47. Ikai T., Tei K., Yoshida K. et al. Evaluation and treatment of shoulder subluxation in hemiplegia: Relationship between subluxation and pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998;77:421–426. DOI: 10.1097/00002060-199809000-00012.
48. Marotta N., Demeco A., Moggio L., Ammendolia A. The adjunct of transcranial direct current stimulation to Robot-assisted therapy in upper limb post-stroke treatment. *J Med Eng Technol.* 2021;45(6):494–501. DOI: 10.1080/03091902.2021.1922527.
49. Paolucci S., Iosa M., Toni D. et al. Prevalence and time course of post-stroke pain: a multicenter prospective hospital-based study. *Pain Med.* 2016;17(5):924–930. DOI: 10.1093/pm/pnv019.
50. Veerbeek J.M., Langbroek-Amersfoort A.C., van Wegen E.E.H. et al. Effects of robot-assisted therapy for the upper limb after stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(2):107–121. DOI: 10.1177/1545968316666957.
51. De Sire A., Moggio L., Demeco A. et al. Efficacy of rehabilitative techniques in reducing hemiplegic shoulder pain in stroke: Systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(5):101602. DOI: 10.1016/j.rehab.2021.101602.
52. Wasner G., Backonja M.M., Baron R. Traumatic neuralgias: complex regional pain syndromes (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurol Clin.* 1998;16(4):851–868. DOI: 10.1016/s0733-8619(05)70101-8.
53. Wasner G., Schattschneider J., Heckmann K. et al. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain.* 2001;124(3):587–599. DOI: 10.1093/brain/124.3.587.
54. Мельникова Е.А., Морозов К.В., Рудь И.М. Боль в плече после инсульта: теоретические и практические аспекты диагностики, лечения и реабилитации. *Доктор.Ру.* 2018;9(153):23–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-23-30.
- [Melnikova E.A., Morozov K.V., Rud I.M. Post-stroke Pain in Shoulder: Theoretical and Practical Aspects of Diagnostics, Therapy and Rehabilitation. *Doctor.Ru.* 2018;9(153):23–30 (in Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-23-30.
55. Davis S.W., Petrillo C.R., Eichberg R.D., Chu D.S. Shoulder-hand syndrome in a hemiplegic population: a 5-year retrospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1977;58(8):353–356. PMID: 69426.
56. Van Ouwenaar C., Laplace P.M., Chantraine A. Painful shoulder in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(1):23–26. PMID: 3942479.
57. Kocabas H., Levendoglu F., Ozerbil O.M., Yuruten B. Complex regional pain syndrome in stroke patients. *Int J Rehabil Res.* 2007;30(1):33–38. DOI: 10.1097/MRR.0b013e3280146f57.
58. Gokkaya N.K., Aras M., Yesiltepe E., Koseoglu F. Reflex sympathetic dystrophy in hemiplegia. *Int J Rehabil Res.* 2006;29(4):275–279. DOI: 10.1097/MRR.0b013e328010b961.
59. Katsura Y., Ohga S., Shimo K. et al. Post-Stroke Complex Regional Pain Syndrome and Upper Limb Inactivity in Hemiplegic Patients: A Cross-Sectional Study. *J Pain Res.* 2022;15:3255–3262. DOI: 10.2147/JPR.S379840.
60. Braus D.F., Krauss J.K., Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol.* 1994;36(5):728–33. DOI: 10.1002/ana.410360507.
61. Daviet J.C., Preux P.M., Salle J.Y. et al. Clinical factors in the prognosis of complex regional pain syndrome type I after stroke: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(1):34–39. DOI: 10.1097/00002060-200201000-00006.
62. Chae J. Poststroke complex regional pain syndrome. *Top Stroke Rehabil.* 2010;17(3):151–162. DOI: 10.1310/tsr1703-151.
63. Altas E.U., Onat Ş.Ş., Konak H.E., Polat C.S. Post-stroke complex regional pain syndrome and related factors: experiences from a tertiary rehabilitation center. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(9):104995. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.
64. Kim J.Y., Yoon S.Y., Kim J. et al. Neural substrates for poststroke complex regional pain syndrome type I: a retrospective case-control study using voxel-based lesion symptom mapping analysis. *Pain.* 2020;161(6):1311–1320. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001816.
65. Lee J.I., Kwon S.W., Lee A. et al. Neuroanatomical correlates of poststroke complex regional pain syndrome: a voxel-based lesion symptom-mapping study. *Sci Rep.* 2021;11(1):13093. DOI: 10.1038/s41598-021-92564-7.
66. Su Y.C., Guo Y.H., Hsieh P.C., Lin Y.C. A meta-analysis and meta-regression of frequency and risk factors for poststroke complex regional pain syndrome. *Medicina.* 2021;57(11):1232. DOI: 10.3390/medicina57111232.
67. Bordeleau M., Vincenot M., Lefevre S. et al. Treatments for kinesiophobia in people with chronic pain: A scoping review. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:933483. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.933483.
68. Crombez G., Vlaeyen J.W., Heuts P.H., Lysens R. Pain-related fear is more disabling than pain itself: Evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain.* 1999;80:329–339. DOI: 10.1016/s0304-3959(98)00229-2.
69. Verbunt J.A., Westerterp K.R., van der Heijden G. et al. Physical activity in daily life in patients with chronic low back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:726–730. DOI: 10.1053/apmr.2001.23182.
70. Buer N., Linton S.J. Fear-avoidance beliefs and catastrophizing: Occurrence and risk factor in back pain and ADL in the general population. *Pain.* 2002;99:485–491. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00265-8.
71. Watkins C.L., Leathley M.J., Gregson J.M. et al. *Clin Rehabil.* 2002;16(5):515–522. DOI: 10.1191/0269215502cr512oa.
72. De Weerd L., Rutgers W.A., Groenier K.H., van der Meer K. Perceived wellbeing of patients one year post stroke in general practice — recommendations for quality aftercare. *BMC Neurol.* 2011;11:42. DOI: 10.1186/1471-2377-11-42.
73. Yelnik A.P., Simon O., Parratte B., Gracies J.M. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. *J Rehabil Med.* 2010;42(9):801–807. DOI: 10.2340/16501977-0613.
74. Kong K.H., Lee J., Chua K.S. Occurrence and temporal evolution of upper limb spasticity in stroke patients admitted to a rehabilitation unit. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93:143–148. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.06.027.
75. Wieters F., Weiss Lucas C., Gruhn M. et al. Introduction to spasticity and related mouse models. *Exp Neurol.* 2021;335:113491. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113491.
76. Jia S., Liu Y., Shen L. et al. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity in poststroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104682. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104682.
77. Tranchida G.V., Van Heest A. Preferred options and evidence for upper limb surgery for spasticity in cerebral palsy, stroke, and brain injury. *J Hand Surg Eur Vol.* 2020;45:34–42. DOI: 10.1177/1753193419878973.
78. Salazar A.P., Pinto C., Ruschel Mossi J.V. et al. Effectiveness of static stretching positioning on post-stroke upper-limb spasticity and mobility: systematic review with meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62:274–282. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.11.004.
79. Svensson J., Borg S., Nilsson P. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:13–20. DOI: 10.1111/ane.12139.
80. Ganapathy V., Graham G.D., DiBonaventura M.D. et al. Caregiver burden, productivity loss, and indirect costs associated with caring for patients with poststroke spasticity. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1793–1802. DOI: 10.2147/CIA.S91123.
81. Guo J., Qian S., Wang Y., Xu A. Clinical study of combined mirror and extracorporeal shock wave therapy on upper limb spasticity in poststroke patients. *Int J Rehabil Res.* 2019;42:31–35. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000316.
82. Wissel J., Schelosky L.D., Scott J. et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol.* 2010;257(7):1067–1072. DOI: 10.1007/s00415-010-5463-1.
83. Chang E., Ghosh N., Yanni D., Lee S. et al. Review of Spasticity Treatments: Pharmacological and Interventional Approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 2013;25(1–2):11–22. DOI: 10.1615/CritRevPhysRehabilMed.2013007945.
84. Gandolfi M., Vale N., Dimitrova E.K. et al. Effectiveness of robot-assisted upper limb training on spasticity, function and muscle activity in chronic stroke patients treated with botulinum toxin: a randomized single-blinded controlled trial. *Front Neurol.* 2019;10:41. DOI: 10.3389/fneur.2019.00041.
85. Yang J.D., Liao C.D., Huang S.W. et al. Effectiveness of electrical stimulation therapy in improving arm function after stroke: a systematic

review and a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil.* 2019;33:1286–1297. DOI: 10.1177/0269215519839165.

86. Olvey E.L., Armstrong E.P., Grizzle A.J. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clin Ther.* 2010;32:2282–2303. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.01.005.

87. Prabhakaran S., Zarahn E., Riley C. et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22(1):64–71. DOI: 10.1177/1545968307305302.

88. Gracies J.M., Pradines M., Ghédira M. et al. Guided self-rehabilitation contract vs conventional therapy in chronic stroke-induced hemiparesis: NEUROSTORE, a multicenter randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2019;19:39. DOI: 10.1186/s12883-019-1257-y.

89. Subramaniam S., Varghese R., Bhatt T. Influence of chronic stroke on functional arm reaching: quantifying deficits in the ipsilesional upper extremity. *Rehabil Res Pract.* 2019;2019:5182310. DOI: 10.1155/2019/5182310.

90. Stinear C.M., Lang C.E., Zeiler S., Byblow W.D. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2020;19:348–360. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6.

91. Israely S., Leisman G., Carmeli E. Improvement in arm and hand function after a stroke with task-oriented training. *BMJ Case Rep.* 2017;17:219–239. DOI: 10.1136/bcr-2017-219250.

92. Liepert J. Evidence-based therapies for upper extremity dysfunction. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:678–682. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833ff4c4.

93. Alt M.M., Björkdahl A., Forsberg-Wärleby G., Persson C.U. Implementation of evidence-based assessment of upper extremity in stroke rehabilitation: From evidence to clinical practice. *J Rehabil Med.* 2021;53:1977–1986. DOI: 10.2340/16501977-2790.

94. Антипенко Е.А., Седышев Д.В., Сорокина А.А. Постинсультная артропатия: опыт применения хондропротективной терапии. *РМЖ.* 2022;3:51–54.

[Antipenko E.A., Sedyshev D.V., Sorokina A.A. Post-stroke arthropathy: experience in the use of chondroprotective therapy. *RMJ.* 2022;3:51–54 (in Russ.)].

95. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. *РМЖ.* 2022;4:51–54.

[Danilov An.B., Danilov Al.B. Possibilities of improving the effectiveness of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive impairment and asthenic syndrome of various etiologies: resolution of the Council of Experts. *RMJ.* 2022;4:51–54 (in Russ.)].

96. Bütefisch C., Hummelsheim H., Denzler P. et al. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci.* 1995;130:59–68. DOI: 10.1016/0022-510X(95)00003-K.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пизова Наталия Вячеславовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-7465-0677.

Пизов Николай Александрович — заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы ГБУЗ ЯО «КБ № 2»; 150030, г. Ярославль, Суздальское ш., д. 39; ORCID iD 0000-0002-3009-3020.

Мареев Максим Сергеевич — ординатор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

Контактная информация: Пизова Наталия Вячеславовна, e-mail: pizova@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.07.2023.

Поступила после рецензирования 18.08.2023.

Принята в печать 12.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia V. Pizova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7465-0677.

Nikolay A. Pizov — Head of the Department of Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoe lane, Yaroslavl, 150030, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3009-3020.

Maksim S. Mareev — Resident of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation.

Contact information: Natalia V. Pizova, e-mail: pizova@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 26.07.2023.

Received 18.08.2023.

Accepted 12.09.2023.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕСТИБУЛЯРНОГО ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА	ВМ	ДППГ	БМ	ПППГ
Длительность приступа	5 мин – 72 часа	секунды – минуты	20 мин – 12 час	хроническое
Начало приступа	спонтанно	после провоцирующего движения, часто при укладывании и вставании с постели, поворотах с боку на бок	спонтанно	обычно после вестибулярного головокружения
Изменение слуха	редко	нет	да	нет
Головная боль, фото-, фонофобия в приступе	часто	нет	редко	нет
Нистагм в позиционных пробах	может быть центральный	всегда периферический	спонтанный нистагм может усиливаться	нет
Триггеры	много	позиционные	много	эмоциональные, сложная визуальная среда
Физическая нагрузка в приступе	ухудшает	ухудшает	ухудшает	может как улучшать, так и ухудшать
Нистагм в приступе	есть	есть (в позиционных пробах)	есть	нет
Вне приступа признаки вестибулопатии	редко, только при инструментальном исследовании	нет, только в позиционных пробах	обычно нет, но могут быть периферические. На поздних стадиях – часто, центральные	нет

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОДГОТОВЛЕН:

ЗАМЕРГРАД МАКСИМ ВАЛЕРЬЕВИЧ

д. м. н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, отоневролог

ГУСЕВА АЛЕКСАНДРА ЛЕОНИДОВНА

д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии им. акад. Б. С. Преображенского лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

1. Иванова Т. А., Филатова Е. Г. Вестибулярная мигрень. Фарматека. 2015; 19: 8–14. 2. von Breven M., Lempert T. Vestibular migraine. Handb Clin Neurol. 2016; 137: 301–16. doi 10/1016/B978-0-444-63437-5.00022-4. 3. Dieterich M., Obermann M., Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. J Neurol. 2016 Apr; 263 Suppl 1: S82–9. doi 10.1007/s00415-015-7905-2. **ВМ** – вестибулярная мигрень; **ДППГ** – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; **БМ** – болезнь Меньера; **ПППГ** – персистирующее постуральное перцептивное головокружение.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-11

Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации и сложности реальной практики

А.В. Наумов^{1,2}, Н.О. Ховасова^{1,2}, А.Р. Полянская², Л.Г. Токарева², О.Н. Ткачева^{1,2}¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Хронический болевой синдром является одним из распространенных гериатрических синдромов, он влияет на снижение автономности, ухудшает качество жизни и сокращает ее продолжительность. Снижение мобильности, потребность в посторонней помощи вследствие хронической боли приводят к увеличению затрат системы здравоохранения. Особенность ведения пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болью заключается в необходимости оценки не только самого болевого синдрома, но и полиморбидной патологии и других гериатрических синдромов, которые оказывают влияние на патогенез боли. В пациентоориентированный план ведения пожилого пациента с хронической болью, разрабатываемый на основе комплексной гериатрической оценки, должны быть включены интервенции, направленные на коррекцию гериатрических синдромов, объема и активности движений и негативных последствий боли. Медикаментозное лечение болевого синдрома определяется его интенсивностью и рисками развития нежелательных побочных эффектов (особенно в случае назначения нестероидных противовоспалительных препаратов). Наиболее правильным стратегическим решением в терапии хронической боли является назначение базисной терапии заболеваний, служащих причиной развития боли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая боль, гериатрические синдромы, комплексная гериатрическая оценка, остеоартрит, автономность, мобильность, нестероидные противовоспалительные препараты, симптоматические медленнодействующие препараты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Наумов А.В., Ховасова Н.О., Полянская А.Р., Токарева Л.Г., Ткачева О.Н. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации и сложности реальной практики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):680–686. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-11.

Chronic pain in elderly and senile patients: clinical recommendations and difficulties in real practice

A.V. Naumov^{1,2}, N.O. Khovasova^{1,2}, A.R. Polyanskaya², L.G. Tokareva², O.N. Tkacheva^{1,2}¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Chronic pain syndrome is one of the most common geriatric syndromes, it has an impact on person's self-management, worsens the life quality and shortens life expectancy. Reduced mobility, the need for external assistance due to chronic pain lead to an increase in the costs of the healthcare system. The peculiarity of the elderly and senile patient management with chronic pain is the need to assess not only the pain syndrome itself, but also polymorbid pathology and other geriatric syndromes that affect the pain pathogenesis. A patient-centered care for elderly persons with chronic pain, developed on the basis of a comprehensive geriatric assessment, should include interventions aimed at correcting geriatric syndromes, the range and activity of movements and the pain negative consequences. The drug treatment of pain syndrome is determined by its intensity and the risks of developing adverse events (especially in the case of nonsteroidal anti-inflammatory drugs). The most correct treatment tactics of chronic pain is the basic therapy indication for diseases that cause the pain development.

KEYWORDS: chronic pain, geriatric syndromes, comprehensive geriatric assessment, osteoarthritis, autonomy, mobility, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, symptomatic slow-acting drugs.

FOR CITATION: Naumov A.V., Khovasova N.O., Polyanskaya A.R., Tokareva L.G., Tkacheva O.N. Chronic pain in elderly and senile patients: clinical recommendations and difficulties in real practice. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):680–686 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-11.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение доли лиц старших возрастных групп в популяции ставит новые задачи перед рутинной клинической практикой, требует клинического анализа не только заболевания (нозологрии), но и степени автономности и зависимости пациента. По данным многоцентрового когортного

исследования «ЭВКАЛИПТ», одной из самых распространенных проблем у лиц старше 65 лет является хроническая боль, частота встречаемости которой достигает 87,2% [1].

Хроническая боль в гериатрической практике рассматривается как «большой» гериатрический синдром, для которого доказана ассоциация не только с ухудшением

качества жизни (физические и психические функции, настроение, работоспособность [2–4]), но и с сокращением ее продолжительности [5].

Наличие хронической боли всегда связано со снижением функций. Так, скелетно-мышечные боли (в спине, в суставах) приводят к нарушениям функций суставов и/или позвоночника, что, в свою очередь, снижает активность и мобильность пациентов и увеличивает зависимость в повседневной жизни. Головная боль часто сопровождается тревожно-депрессивными расстройствами, которые могут увеличивать степень снижения когнитивных способностей пациентов [6].

Хронический болевой синдром у пациентов пожилого и старческого возраста имеет большое значение для общества, поскольку высокая интенсивность боли и степень ее воздействия на активность в повседневной жизни связаны с большими затратами на здравоохранение. Поэтому стандартизация подходов к клинической оценке пожилого пациента с болью, а также к планированию комплексной терапии в рамках клинических рекомендаций имеет большое значение как для рутинной клинической практики, так и для системы здравоохранения в целом. В 2020 г. Российская ассоциация геронтологов и гериатров представила первые клинические рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», одобренные научно-практическим советом Минздрава России [7]. В 2023 г. клинические рекомендации были обновлены и дополнены.

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Патогенетические изменения органов и систем в процессе старения, связанные с синдромом системного медленно прогрессирующего воспаления, обуславливают и особенности механизмов формирования, хронизации и «взвинчивания» боли у пациентов старших возрастных групп [8, 9]. Более того, наличие других гериатрических синдромов: саркопении (мышцы, в которых нарушены процессы катаболизма и анаболизма, синтезируют большое количество циклооксигеназы 2-го типа и других провоспалительных медиаторов, что влияет на интенсификацию боли) [10], тревоги и депрессии, остеопороза, обезвоживания и мальнутриции — также ассоциировано с хронической болью и влияет на прогноз жизни пациента.

Патогенетические механизмы хронической боли обусловлены физиологическими изменениями у пожилых людей, а именно: уменьшением количества нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин и ацетилхолин), количества периферических ноцицептивных нейронов, увеличением болевого порога и снижением синтеза эндогенных опиоидов. Кроме того, причиной боли является гомеостеноз при старении, который заключается в потере гомеостатического резерва различных систем органов, что проявляется снижением функций печени и почек, уменьшением мышечной массы и приводит к увеличению риска падений, снижению аппетита, нарушению сна, развитию депрессии, гериатрического делирия, возбуждения и в целом — к нарастающей тяжести старческой астении [11].

Все вышеуказанные особенности предъявляют целый ряд новых требований к планированию пациентоориентированного, индивидуального плана ведения больных старших возрастных групп с хронической болью, предус-

матривающего большую вероятность центральной сенситизации и нейропатической боли, катастрофизации боли, что соответственно меняет лекарственный «портфель» интервенций.

Однако наибольшее значение для планирования терапии имеет анализ «барьеров» в терапии боли. К последним можно отнести низкую комплаентность и исполнительскую дисфункцию (особенно у пациентов с когнитивными расстройствами и сенсорными нарушениями), социальную изоляцию (риск усиления катастрофизации боли), зависимость в повседневной жизни (снижение приверженности терапии, особенно в части немедикаментозного комплекса), стремление к стоицизму (недооценка симптомов боли) и пр.

Особое место в понимании проблематики боли у пациентов старше 60 лет занимает понимание того, что ощущение боли ускоряет возрастное снижение функциональной подвижности, связанное с дисбалансом энергоемкости и энергозатрат (которые увеличиваются с возрастом и получили название «гомеостатический коллапс») [12]. Исходя из вышесказанного, рядом авторов предложена новая парадигма понимания боли у пациентов пожилого и старческого возраста (см. рисунок), которая представляет собой интеграцию «влияний» (когнитивные, психологические и социальные особенности конкретного пациента, объем повреждения ткани), опыта боли, ассоциированного с нарушением движения, и последствий боли (нарушений движения в процессе ощущений боли приводит к снижению физического функционирования и дебюту или прогрессированию гериатрических синдромов и коморбидности).

Представленная парадигма позволяет улучшить концептуальное понимание боли, что, в свою очередь, позволяет оптимизировать клиническую оценку и планирование терапии у пациентов старших возрастных групп.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Следует отметить, что в оценке болевого синдрома (локализация, интенсивность, дескрипторы, иррадиация) у па-



Рисунок. Парадигма клинического понимания боли у пациентов пожилого и старческого возраста (адапт. из [12])

Figure. Paradigm of pain clinical understanding in elderly and senile patients (adapted from [12])

циентов старше 60 лет принципиальных особенностей нет. Однако рекомендуется проводить скрининг болевых синдромов у всех пациентов старше 60 лет при каждом клиническом осмотре [13, 14]. Это обусловлено стремлением к стоицизму ряда пожилых пациентов, которые ассоциируют болевой синдром со старением и предпочитают не сообщать врачу о данной проблеме.

Рекомендовано более тщательно анализировать патогенетические механизмы боли у конкретного пациента с целью выявления нейропатической боли и психогенного компонента в связи с высокой частотой встречаемости данных проблем у лиц старших возрастных групп и подбором специализированной терапии [15].

Принципиальными особенностями диагностики хронической боли в популяции пациентов старше 60 лет являются скрининг и диагностика гериатрических синдромов, ассоциированных с хронической болью и оказывающих влияние на патогенез боли, что требует включения их коррекции в пациентоориентированный план ведения. В клинических рекомендациях к таким синдромам отнесены: старческая астения, саркопения и падения.

Существенно облегчает анализ болевого синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста опросник «Все-сторонняя оценка боли», предусматривающий структурированный сбор анамнеза боли [7, 16].

В отношении лабораторной и инструментальной диагностики следует придерживаться стандартных подходов, помня, что «случайные находки» при инструментальных методах визуализации могут оказать негативное воздействие на катастрофизацию боли, поэтому решение об их выполнении следует принимать в процессе консилиума с профильными специалистами.

При планировании терапии боли в пожилом и старческом возрасте следует учитывать статус витамина D₃, поскольку его дефицит может пагубно отразиться на общей результативности лечения пациентов [17, 18].

Особенности терапии хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста

Принципиальной особенностью оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста является представление о цели лечения данной категории пациентов. Во главе задач гериатрической медицины стоит автономность пациента, поэтому большая часть интервенций направлена на устранение зависимостей пациента. Первостепенными интервенциями должны стать устранение зависимостей: разрешение сенсорных нарушений, недержания мочи и кала, консультирование пациентов по безопасности окружающей среды, подбора обуви и других средств малой адаптации, что требует привлечения специалистов (оториноларинголог, окулист, ортопед, уролог и т. д.).

Следуя вышеуказанной парадигме хронической боли (см. рисунок), терапия боли должна быть направлена на устранение негативных влияний, к которым относятся: социальные проблемы и изоляция (привлечение специалистов по социальной помощи), когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства (решение о терапии лучше принимать в процессе консилиума с неврологом и/или психотерапевтом), недостаточность активности и объема движений (назначение лечебных упражнений,

в том числе для тренировки баланса и равновесия, коррекция страха падений и движений), гериатрические синдромы (старческая астения, саркопения, падения, остеопороз и т. д.).

Не следует рассматривать парацетамол в качестве препарата первой линии терапии боли в связи с недоказанностью его эффективности и безопасности у пациентов старших возрастных групп [19].

При неинтенсивной боли (по визуальной аналоговой шкале до 40 мм) следует рассмотреть возможность назначения местных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [20]. При интенсивной боли, а также в случае недостаточного эффекта местных форм НПВП следует рассмотреть возможность использования системных форм в минимальных дозах и сроках, необходимых для контроля боли [21, 22]. Необходимо учитывать более высокий риск развития нежелательных явлений у пациентов старших возрастных групп при приеме НПВП и поэтому с особой тщательностью проводить мониторинг развития таких рисков (диспепсия, нестабильность артериального давления, функция почек), а также наблюдать развитие эффекта терапии, поскольку из-за известной индивидуальной чувствительности к НПВП первоначально назначенный препарат может оказаться неэффективным, а пролонгирование его приема еще больше повысит риск нежелательных эффектов.

Наиболее правильным стратегическим решением в терапии хронической боли является назначение адъювантной или базисной терапии заболеваний, ставших причиной развития боли.

Так, в описании терапии скелетно-мышечной хронической боли в клинических рекомендациях представлены два тезиса [23]:

- ♦ Рекомендуется назначение средств из группы «прочие нестероидные противовоспалительные препараты» и других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы всем пациентам старше 60 лет с болью в суставах, вследствие остеоартрита, с целью купирования боли, снижения потребности в НПВП и профилактики обострений болевого синдрома (уровень убедительности рекомендации (УУР) В / уровень достоверности доказательств (УДД) 2).

- ♦ Рекомендуется назначение средств из группы «прочие нестероидные противовоспалительные препараты» и других препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы пациентам старше 60 лет с болью в спине, вследствие остеоартрита фасеточных суставов, с целью купирования боли, снижения потребности в НПВП и профилактики обострений болевого синдрома (УУР/УДД С4).

Эти тезисы являются достаточно новыми для российских клинических рекомендаций, особенно в отношении возможности их использования при боли в спине. В настоящее время в терапии остеоартрита используется широкий круг средств из группы «прочие НПВП» (хондроитина сульфат, глюкозамин, диацереин) и другие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы (биоактивный концентрат из мелких морских рыб, неомыляемые соединения авокадо и сои, гликозамингликан-пептидный комплекс и др.). Традиционно в клинической практике все указанные средства относятся к группе корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани. В литературе используется термин «симптоматические медленнодействующие

препараты». Для этой группы лекарственных препаратов представлен надежный уровень доказательности при остеоартрите в метаанализах, в том числе сетевых, и систематических обзорах [24, 25].

Следует отметить, что в последнее время накопилось достаточное количество исследований и систематических обзоров, позволяющих рекомендовать группу прочих препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы (например, Алфлутоп) в терапии боли в спине [26, 27].

Более того, с использованием магнитно-резонансной томографии с методикой цветового T2-картирования хряща доказано замедление прогрессирования хондродегенерации при использовании повторных курсов препарата Алфлутоп [28].

Понятно, что доказанный противовоспалительный эффект лекарственного препарата Алфлутоп, его возможность увеличивать синтез транскрипционного фактора SOX-9, тем самым стимулируя выработку агрекана и увеличивая синтез структурных компонентов матрикса хрящевой ткани [29], позволяет оказывать патогенетический эффект и при дегенеративно-дистрофическом повреждении межпозвоночного диска и фасеточного сустава.

Последние исследования «ЦЕЙТНОТ» и «АЛЬКОР» [30, 31] позволяют судить об эффективности препарата Алфлутоп при болях в спине и его возможности смягчать нейропатический компонент хронической боли, что может оказаться чрезвычайно полезным в терапии хронической боли в спине у пациентов старших возрастных групп, где нейропатическая боль встречается в 20–30% случаев.

Также необходимо отметить, что именно курс лечения препаратом Алфлутоп позволяет использовать наименьшее количество инъекций (10 инъекций по 2,0 мл через день), что снижает инъекционную нагрузку при сохранении эффективности (в сравнении с 20 инъекциями по 1,0 мл ежедневно) и безопасности у коморбидных больных [32]. Снижение инъекционной нагрузки для пациентов старших возрастных групп имеет принципиальное значение как с точки зрения приверженности терапии, так и с точки зрения риска развития местных нежелательных явлений (вследствие инъекций), что нередко бывает в пожилом и старческом возрасте.

Наступление клинического эффекта — снижение интенсивности боли — отмечается к 8–9-му дню терапии, т. е. после 4-й инъекции [33]. Этот факт особенно важен при невозможности назначения НПВП по причине противопоказаний, поскольку препарат Алфлутоп представляет реальную альтернативу этой группе лекарственных средств в ведении хронической боли.

Для пациентов с синовитом рекомендовано использовать внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. При недостаточной эффективности вышеуказанных интервенций у пациентов с хронической болью в суставах вследствие остеоартрита без синовита рекомендовано рассмотреть возможность внутрисуставных инъекций препаратов, содержащих гиалуронат натрия.

Подходы к терапии нейропатической боли и психогенного компонента (катастрофизация) хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста не отличаются от общепринятых. Пациентам старше 60 лет не следует назначать карбамазепин (риск блокады синтеза антидиуретического гормона и гипонатриемии), бензодиазепины (психогенные эффекты, увеличивающие риск па-

дений и других гериатрических синдромов), а пациентам с когнитивными расстройствами не рекомендован amitriptylin.

Не стоит забывать о необходимости восполнять недостаток/дефицит витамина D₃ у пациентов с хронической болью с целью повышения эффективности комплексной терапии.

Согласно клиническим рекомендациям необходима консультация врача травматолога-ортопеда для определения показаний к хирургическому лечению пациентов старше 60 лет, у которых немедикаментозные и медикаментозные методы лечения боли в суставах неэффективны в течение 6 мес. и более (УУР/УДД С2) [7].

Пожилой и старческий возраст сам по себе не является противопоказанием или ограничением к проведению эндопротезирования суставов. Эффективность тотального эндопротезирования в отношении лечения болевого синдрома не вызывает сомнений. Восстановление функций сустава зависит от исходного физического и функционального статуса пациента, а также объема послеоперационных реабилитационных вмешательств. Однако недавно опубликованный систематический анализ [34] является предиктором неблагоприятных исходов эндопротезирования. У пациентов со старческой астенией и/или другими гериатрическими синдромами следует проводить тщательную предоперационную подготовку с учетом полиморбидных рисков, функционального и физического статуса. Необходимо взвесить доступность, возможность и способность пациента перенести послеоперационную реабилитацию.

Особое внимание следует уделить профилактике хронической боли в пожилом и старческом возрасте. Профилактические мероприятия заключаются в формировании образа жизни, включая питание и физическую активность. Рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения 150 мин неинтенсивной физической нагрузки в неделю являются оптимальными для поддержания выносливости мышц и их функционирования, имея в виду синтез противовоспалительных миокинов, предупреждающих ноцицептивную сигнализацию и центральную сенситизацию. Снижение воспалительного потенциала диеты является ключом к снижению интенсивности процессов системного медленно прогрессирующего воспаления, патогенетическим фактором в профилактике хронизации боли.

Врач не должен лишь давать рекомендации о расширении физической активности и необходимости выполнения комплекса лечебных упражнений. Следует предложить конкретные упражнения (возможно, потребуются визуализировать методику), оговорить продолжительность и условия проведения тренировок (не лишним будет посоветовать одежду и обувь, удобную для выполнения упражнений). Нужно указать пациенту на опорные пункты контроля эффективности немедикаментозных методов лечения.

При назначении лекарственных средств необходимо предупредить пациента о риске возможных побочных эффектов. Будет полезно вместе с пациентом провести анализ аргументов «за» и «против» в выборе конкретных лекарственных препаратов, напомнить о необходимости безотлагательно сообщать медицинским работникам об ухудшении самочувствия и/или появлении новых симптомов.

Целесообразно обсудить с пациентом, какие сферы бытовой и социальной жизни нарушены из-за болевых ощущений, дать советы по изменению и приспособлению некоторых аспектов бытовой и социальной активности [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, составление индивидуального, пациентоориентированного плана ведения больного с хронической болью и гериатрическими синдромами, разработанного после анализа комплексной гериатрической оценки в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями, имеет приоритетное значение и должно быть реализовано у всех больных старших возрастных групп. Стандартизация единого гериатрического подхода имеет большое значение для развития российской гериатрической школы и системы оказания медицинской помощи больным пожилого и старческого возраста. ▲

Литература / References

1. Воробьева Н.М., Маневич Т.М., Ткачева О.Н. и др. Распространенность и особенности хронического болевого синдрома у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;4(8):425–434. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2021-425-434. [Vorob'yeva N.M., Manevich T.M., Tkachova O.N. et al. Prevalence and characteristics of chronic pain syndrome in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny. 2021;4(8):425–434 (in Russ.)]. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2021-425-434.
2. Rajkumar A.P., Ballard C., Fossey J. et al. Epidemiology of Pain in People With Dementia Living in Care Homes: Longitudinal Course, Prevalence, and Treatment Implications. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(5):453.e1–453.e6. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.01.024.
3. Whitlock E.L., Diaz-Ramirez L.G., Glymour M.M. et al. Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. JAMA Intern Med. 2017;177(8):1146–1153. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1622.
4. Pitcher M.H., Von Korff M., Bushnell M.C., Porter L. Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. J Pain. 2019;20(2):146–160. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.07.006.
5. Macfarlane G.J., Barnish M.S., Jones G.T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):1815–1822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211476.
6. Feleppa M., Fucci S., Bigal M.E. Primary Headaches in an Elderly Population Seeking Medical Care for Cognitive Decline. Headache. 2017;57(2):209–216. DOI: 10.1111/head.13003.
7. Ткачева О.Н., Наумов А.В., Котовская Ю.В. и др. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;3(7):275–312. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-275-312. [Tkacheva O.N., Naumov A.V., Kotovskaya Yu.V. et al. Chronic pain in older and senile patients. Clinical guidelines. Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny. 2021;3(7):275–312 (in Russ.)]. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-275-312.
8. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J. et al. Source of Chronic Inflammation in Aging. Front Cardiovasc Med. 2018;5:12. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00012.
9. Nikas J.B. Inflammation and immune system activation in aging: a mathematical approach. Sci Rep. 2013;3:254. DOI: 10.1038/srep03254.
10. Bondesen B.A., Mills S.T., Kegley K.M., Pavlath G.K. The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. Am J Physiol Cell Physiol. 2004;287(2):C475–C483. DOI: 10.1152/ajpcell.00088.2004.
11. Shega J.W., Dale W., Andrew M. et al. Persistent pain and frailty: a case for homeostasis. J Am Geriatr Soc. 2012;60(1):113–117. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03769.x.
12. Simon C.B., Hicks G.E. Paradigm Shift in Geriatric Low Back Pain Management: Integrating Influences, Experiences, and Consequences. Phys Ther. 2018;98(5):434–446. DOI: 10.1093/ptj/pzy028.
13. Reid M.C., Eccleston C., Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. BMJ. 2015;350:h532. DOI: 10.1136/bmj.h532.
14. Mallen C.D., Thomas E., Belcher J. et al. Point-of-care prognosis for common musculoskeletal pain in older adults. JAMA Intern Med. 2013;173(12):1119–1125. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.962.
15. Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ховасова Н.О. и др. Особенности гериатрического статуса у пожилых пациентов с остеоартритом в сочетании с невропатической болью: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Современная ревматология. 2022;16(3):50–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-50-59. [Naumov A.V., Vorobieva N.M., Khovosova N.O. et al. Features of geriatric status in elderly patients with osteoarthritis combined with neuropathic pain: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. Modern Rheumatology Journal. 2022;16(3):50–59 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-50-59.
16. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2002;50(6 Suppl):S205–S224. DOI: 10.1046/j.1532-5415.50.6s.1.x.
17. Sakai Y., Wakao N., Matsui H. et al. Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. Sci Rep. 2022;12(1):1286. DOI: 10.1038/s41598-022-05352-2.
18. Xiao Q., Cai B., Yin A. et al. L-shaped association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with cardiovascular and all-cause mortality in individuals with osteoarthritis: results from the NHANES database prospective cohort study. BMC Med. 2022;20(1):308. DOI: 10.1186/s12916-022-02510-1.
19. Aweid O., Haider Z., Saed A., Kalairajah Y. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. J Orthop Surg (Hong Kong). 2018;26(3):2309499018808669. DOI: 10.1177/2309499018808669.
20. Knopp-Sihota J.A., MacGregor T., Reeves J.T.H. et al. Management of Chronic Pain in Long-Term Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2022;23(9):1507–1516.e0. DOI: 10.1016/j.jamda.2022.04.008.
21. Abdulla A., Adams N., Bone M. et al. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013;42 Suppl 1:i1–57. DOI: 10.1093/ageing/afs200.
22. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009;57(8):1331–1346. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.
23. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста: ревью клинических рекомендаций. PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь. 2022;2(15):22–29. [Naumov A.V., Khovosova N.O., Tkacheva O.N. Chronic pain in elderly and senile patients: review of clinical guidelines. PALLIUM: palliativnaya i khospisnaya pomoshch'. 2022;2(15):22–29 (in Russ.)].
24. Beaudart C., Lengelé L., Leclercq V. et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. Drugs. 2020;80(18):1947–1959. DOI: 10.1007/s40265-020-01423-8.
25. Yang W., Sun C., He S.Q. et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2021;36(7):2085–2093. DOI: 10.1007/s11606-021-06755-z.
26. Опрышко В.И., Носивец Д.С. Системный обзор международных исследований по применению Алфлутопа в комплексной фармакотерапии болевого синдрома в области спины. Международный неврологический журнал. 2019;95(1):64–69. DOI: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127415.

[Nosivets D.S., Opryshko V.I. Systemic review of international studies on the use of Alflutop in the comprehensive pharmacotherapy of back pain. *International neurological journal*. 2019;95(1):64–69 (in Russ.)). DOI: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127415.

27. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020;14(4):111–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.

[Karateev A.E. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(4):111–124 (in Russ.)). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.

28. Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Мельников Е.С. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. *Терапия*. 2019;6:44–49. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.44-49.

[Trofimov Ye.A., Mazurov V.I., Mel'nikov Ye.S. Combined drug therapy for post-traumatic gonarthrosis. *Therapy*. 2019;6:44–49 (in Russ.)). DOI: 10.18565/therapy.2019.6.44-49.

29. Buse E., Brandusa D., Olariu L. et al. Cellular and molecular activity of a standardized small sea fish extract in an experimental model of primary human cartilage cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018;27(1):23–31. DOI: 10.37897/RJR.2018.1.4.

30. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):38–44. DOI: 10.17116/jnevro202112110138.

[Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Ponomarev V.V. Quantitative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):38–44 (in Russ.)). DOI: 10.17116/jnevro202112110138.

31. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Оценка эффективности Афлутопа в таргетной терапии дорсопатий пояснично-крестцовой локализации у больных с постковидным синдромом (наблюдательное исследование АЛКОР). *Терапия*. 2022;8(8):137–145. DOI: 10.18565/therapy.2022.8.137-145.

[Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Ponomarev V.V. Evaluation of the effectiveness of Alflutop in targeted therapy of lumbosacral dorsopathies in patients with post-Covid syndrome (ALKOR observational study). *Therapy*. 2022;8(8):137–145 (in Russ.)). DOI: 10.18565/therapy.2022.8.137-145.

32. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. *Современная ревматология*. 2019;13(3):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.

[Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. *Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens*. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(3):51–59 (in Russ.)). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.

33. Лиля А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). *Современная ревматология*. 2023;17(4):75–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85.

[Lila A.M., Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G. Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2023;17(4):75–85 (in Russ.)). DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85.

34. Schmucker A.M., Hupert N., Mandl L.A. The Impact of Frailty on Short-Term Outcomes After Elective Hip and Knee Arthroplasty in Older Adults: A Systematic Review. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2019;10:2151459319835109. DOI: 10.1177/2151459319835109.

35. Marie B.S., Arnstein P. Quality Pain Care for Older Adults in an Era of Suspicion and Scrutiny. *J Gerontol Nurs*. 2016;42(12):31–39. DOI: 10.3928/00989134-20161110-07.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наумов Антон Вячеславович — д.м.н., профессор кафедры болезней старения ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0000-0002-6253-621X.

Ховасова Наталья Олеговна — к.м.н., доцент кафедры болезней старения ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0000-0002-3066-4866.

Полянская Алина Расуловна — младший научный сотрудник ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0000-0003-3606-0315.

Токарева Линда Геннадьевна — младший научный сотрудник ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0009-0002-0832-6585.

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой болезней старения ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; главный внештатный гериатр Минздрава России; ORCID iD 0000-0002-4193-688X.

Контактная информация: Наумов Антон Вячеславович, e-mail: nanton78@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.07.2023.

Поступила после рецензирования 31.07.2023.

Принята в печать 21.08.2023

ABOUT THE AUTHORS:

Anton V. Naumov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Aging-Associated Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation; Head of the Laboratory of Musculoskeletal Disorders, Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6253-621X.

Natalia O. Khvasova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation; Senior Researcher of the Laboratory of Musculoskeletal Disorders, Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3066-4866.

Alina R. Polyanskaya — Junior Researcher of the Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3606-0315.

Linda G. Tokareva — Junior Researcher of the Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-0832-6585.

Olga N. Tkacheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian

National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation; Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russian Federation; Chief Consultant Geriatrician of the Ministry of Health; ORCID iD 0000-0002-4193-688X.

Contact information: Anton V. Naumov, e-mail: nanton78@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 10.07.2023.

Revised 31.07.2023.

Accepted 21.08.2023.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



БРЕНД №1 SYSADOA



↓ СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ¹ И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА²

ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ
ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ*

ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА
В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ³



90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ
К ТЕРАПИИ АЛОФЛУТОПОМ⁴



БИОТЕХНОС
ALFLUTOP.RU
ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, к. 6,
тел. +7 (495) 150-24-71.

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювита Солешно» «Разничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М05 «Прочие препараты для лечения нарушенной костно-мышечной системы» (Классификация ЕРМАРА). 2. Лещенко О. С. Как предотвратить хронические боли в спине: роль хондропротекторов. Современный терапевт. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Саветова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (Б-натуре наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматологии. 4. В фармакоэкономической группе «препараты стимуляторы природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПМФ0221001. 5. А. Е. Картозия. Биосинтетический концентрат морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 31 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Ерикова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакоэкономика. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПМФ0221001 gfs.rscmizdat.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

Реклама

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-12

Тяжелое течение рассеянного склероза под маской прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (клиническое наблюдение)

А.А. Ершова¹, А.С. Котов²

¹ГБУЗ МО МОГВВ, Солнечногорск, Россия

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье проведен ретроспективный разбор клинического наблюдения демиелинизирующего заболевания у пациентки 44 лет. Заболевание дебютировало в 2019 г. с незначительных клинических проявлений и тем не менее привело к обострению, клинически подобному острому рассеянному энцефаломиелиту, проявившемуся асимметрией лица, расстройством речи, походки, а также нарушением функций тазовых органов. Диагностика была значительно затруднена, так как сама пациентка была недостаточно осведомлена о серьезности своего заболевания и не заинтересована в дальнейшем лечении ввиду сопутствующего депрессивного расстройства. Представленное клиническое наблюдение показывает, насколько важны мультидисциплинарный подход и как можно более ранняя диагностика. Несмотря на то, что в момент дебюта заболевания был заподозрен рассеянный склероз, постановка диагноза и лечение началось только через 2 года, когда у пациентки появились стойкие инвалидизирующие нарушения, которые потребовали применения дифференциально-диагностического ряда с такими нозологиями, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, острый рассеянный энцефаломиелит, вторичный вирусный энцефалит, левамизол-индуцированная воспалительная лейкоэнцефалопатия. В рамках обсуждения клинического наблюдения рассмотрены возможности лабораторных и инструментальных методов, необходимых для верификации данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, острый рассеянный энцефаломиелит, дифференциальный диагноз, клинический разбор.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ершова А.А., Котов А.С. Тяжелое течение рассеянного склероза под маской прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):687–692. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-12.

Destructive course of multiple sclerosis under the mask of progressive multifocal leukoencephalopathy (case report)

A.A. Ershova¹, A.S. Kotov²

¹Moscow Regional Veteran's Hospital, Solnechnogorsk, Russian Federation

²M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a retrospective case study concerning demyelinating disease in a 44-year-old female patient. The disease onset was in 2019 with minor clinical manifestations, however, it led to an exacerbation, clinically similar to acute disseminated encephalomyelitis, manifested by facial asymmetry, speech disorder, gait, and pelvic floor dysfunction. Diagnosis was significantly hindered, since the female patient herself was not sufficiently aware of the disease severity and was not interested in further treatment due to concomitant depressive disorder. The presented clinical case shows the importance of a multidisciplinary approach and the earliest possible diagnosis. Despite the fact that multiple sclerosis was suspected at the time of the disease's onset, diagnosis and treatment began only 2 years later, when persistent disabling disorders developed in female patient that required the use of a differential diagnostic sets with such nosologies as progressive multifocal leukoencephalopathy, acute disseminated encephalomyelitis, secondary encephalitis, levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy. The possibilities of laboratory and instrumental methods necessary for this disease verification were analyzed as part of the case study.

KEYWORDS: multiple sclerosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, acute disseminated encephalomyelitis, differential diagnosis, case study.

FOR CITATION: Ershova A.A., Kotov A.S. Destructive course of multiple sclerosis under the mask of progressive multifocal leukoencephalopathy (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):687–692 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-12.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) на данный момент считается наиболее изученным демиелинизирующим заболеванием

ЦНС. Первое его описание Ж. Крювелье в 1835 г. звучало как «пятнистый» или «островковый» склероз. Приоритет описания клинической картины принадлежит Ж. Шарко

(1868), который характеризовал заболевание как сочетание спастической параплегии, интенционного тремора, нарушения речи, зрительных расстройств и нистагма [1].

Подходы к лечению РС постоянно менялись. На данный момент наиболее эффективным считается применение DMT-терапии (Disease-modifying therapy — болезнь-модифицирующая терапия), изменяющей течение заболевания, снижающей частоту рецидивов и замедляющей прогрессирование. Не так давно были разработаны терапевтические подходы к лечению первично-прогрессирующей формы РС [2].

В отличие от РС, изучение прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) началось гораздо позже, только в 1958 г. ее впервые описали К.Е. Astromet et al. [3]. Со временем информации о данной нозологии становилось все больше, что позволило в 1971 г. В.Л. Padgett et al. выделить вирус из мозга погибшего от ПМЛ больного (John Cunningham), по первым буквам имени которого вирус и был впоследствии назван (JC-вирус) [4]. По своей сути JC-вирус представляет собой ДНК-содержащий двухцепочечный кольцевой вирус, который поражает людей, как правило, с тяжелым иммунодефицитом.

Несмотря на то, что за последние десятилетия произошел колоссальный прорыв в диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний, многие вопросы остаются не до конца изученными, что и имеет место в приведенном клиническом наблюдении.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка О., 1977 г. р. Контакт с пациенткой и сбор анамнеза затруднены в связи с грубым органическим поражением головного мозга, изменениями высших психических функций. Как удалось установить, пациентка впервые обратилась за помощью в Научный центр неврологии в 2019 г., где после сбора данных анамнеза и оценки неврологического статуса была направлена на МРТ головного мозга (рис. 1).

Несмотря на то, что уже на тот момент было заподозрено демиелинизирующее заболевание, данных о наследственной отягощенности не было и окончательный диагноз не был верифицирован, так как пациентка отказалась от проведения дополнительного обследования и люмбальной пункции. Со слов матери, отмечалось депрессивное состояние, однако у психиатра не наблюдалась.

В 2020 г. пациентка переехала в Бразилию с целью поиска работы. Вернулась в страну спустя год, без признаков инфекционного заболевания. По возвращении наблюдалось ухудшение общего состояния, депрессия, что постепенно привело к отказу от привычных физических нагрузок.

В январе 2022 г. у пациентки в течение недели постепенно появилась асимметрия лица, нарушились речь, походка, больная перестала контролировать функции тазовых органов. Была доставлена в неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения по месту жительства, где находилась на лечении с 15.01.2022 по 28.01.2022 с диагнозом: «Демиелинизирующее заболевание ЦНС. Рассеянный склероз? Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия? Энцефалит неуточненный».

Компьютерная томография (КТ) головного мозга от 15.01.2022: динамические артефакты. Активной патологии видимых отделов головного мозга на момент исследования не выявлено.

КТ-ангиография от 18.01.2022: исследование выполнено на фоне двигательных артефактов, на данном фоне патологии головного мозга интракраниальных и брахиоцефальных сосудов не выявлено.

КТ головного мозга с контрастным усилением от 21.01.2022: единичные участки глиозной плотности в обоих полушариях головного мозга. Участков патологического накопления контрастного препарата не выявлено.

27.01.2022 была выполнена МРТ головного мозга с контрастированием (рис. 2).

В феврале 2022 г. пациентка поступила в неврологическое отделение для взрослых ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в тяжелом состоянии.

Из неврологического статуса: в сознании, грубые когнитивно-мнестические нарушения (дезориентация в собственной личности, во времени, в пространстве, отсутствие критики к заболеванию), на вопросы отвечает с задержкой, инструкции не выполняет, на боль реакция адекватная. Менингеальные симптомы отсутствуют. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S. Фиксирует взгляд на молоточке, за молоточком не следит. Акт конвергенции отсутствует. Нистагма нет. Достоверно определить двигательную, чувствительную, координационные сферы ввиду тяжести состояния невозможно. Гипертонус в конечностях по смешанному типу. Аномальные движения в нижних конечностях (гиперкинезы?). Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук D>S, оживлены, коленные рефлексы D>S, оживлены с расширением рефлексогенных зон. Ахилловы рефлексы D=S, живые.

Получены данные МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 3). При сравнении с представленным на диске МРТ-исследованием головного мозга от 27.01.2022 без применения контрастного усиления — без динамики патологических изменений.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови от 02.02.2022: без патологии.

Биохимический анализ крови от 02.02.2022: мочевины 10,9 ммоль/л (референтные значения 2,9–7,5 ммоль/л), в остальном без патологии.

Тесты на ВИЧ, HbsAg, HCV, антитела к *Treponema pallidum* 02.02.2022: отрицательно.

Результаты исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) представлены в таблице.

Анализ ЦСЖ от 18.02.2022: ДНК *Listeria monocytogenes* не обнаружено.

Результаты ПЦР-исследования ЦСЖ (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I, II*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, EBV, *Toxoplasma gondii*, JC-polyomavirus, *Human polyomavirus*) от 24.02.2022 отрицательные.

Учитывая полученные данные клинических и параклинических методов исследования, пациентке была проведена люмбальная пункция с целью определения типа синтеза олигоклональных антител (24.02.22): 1-й тип синтеза.

Таким образом, выявленные результаты не являются характерными для РС, но и не исключают данного диагноза. Отсутствие повышенного цитоза в ЦСЖ указывает скорее на неинфекционную природу патологического процесса.

После проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг № 5 пациентка была выписана с положительной динамикой с диагнозом: G37.8 Демиелинизирующее заболевание ЦНС. Психоорганический синдром. EDSS 8 баллов.

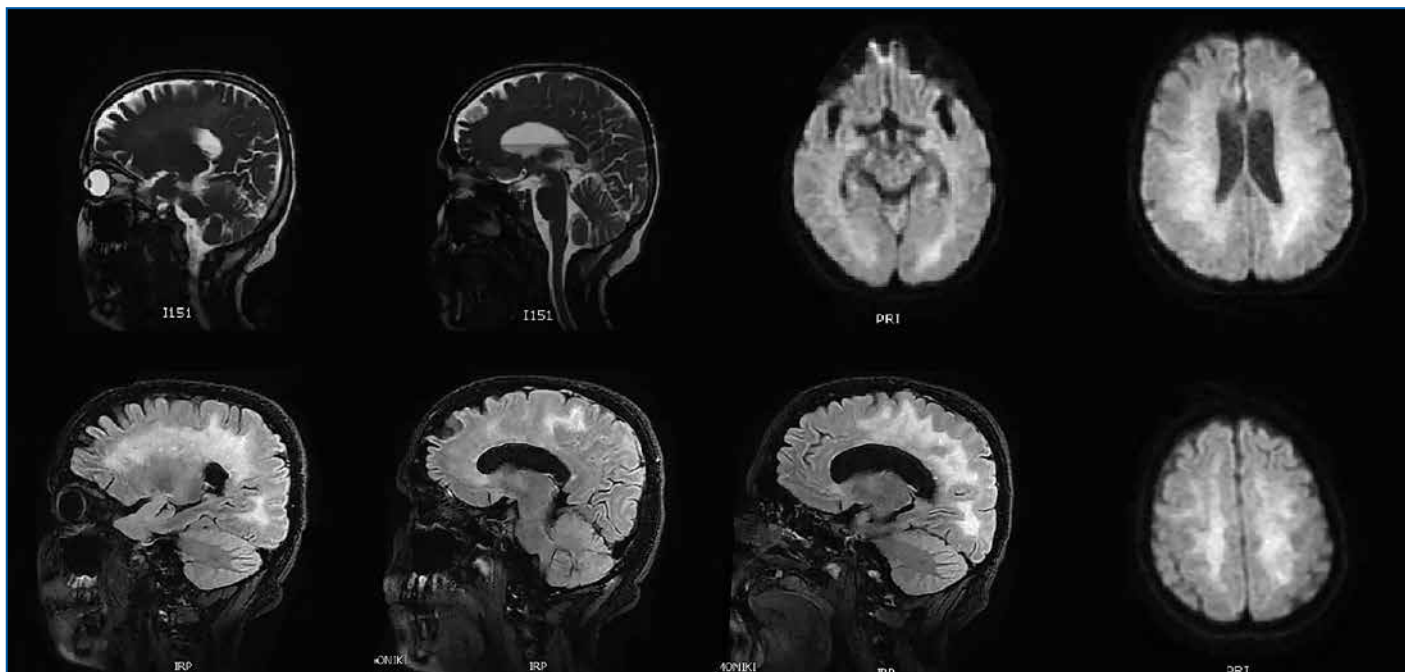


Рис. 1. Данные МРТ головного мозга от 08.06.2019: многоочаговое поражение вещества лобных, теменных и височных долей обеих гемисфер головного мозга, мозолистого тела, базальных ядер слева (очевидно, в рамках демиелинизирующего заболевания)

Fig. 1. Brain MRI data of the female patient (dated 08.06.2019): multi-focal lesion of the frontal, parietal and temporal lobe substance of both cerebral hemispheres, corpus callosum, basal ganglia on the left (obviously in the setting of demyelinating disease)

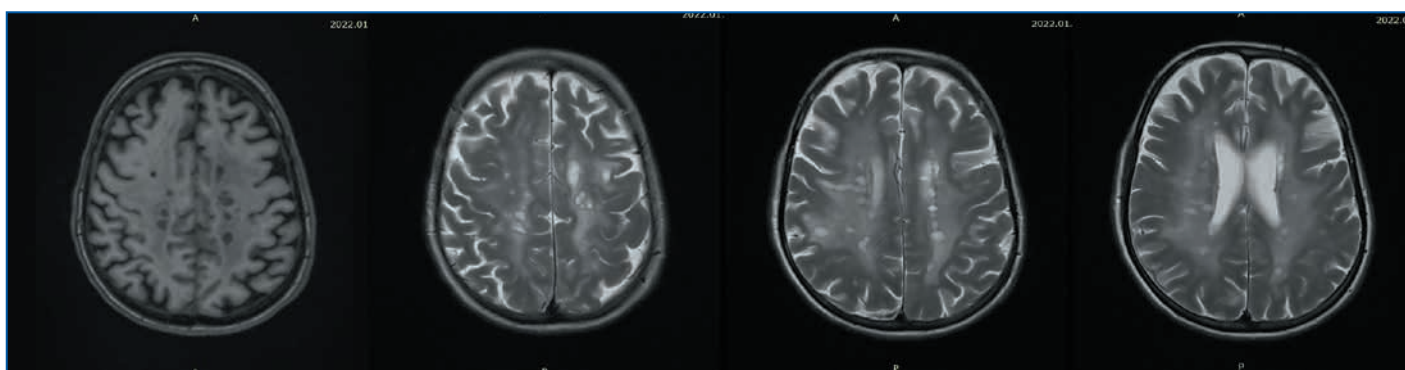


Рис. 2. Данные МРТ головного мозга с контрастным усилением от 27.01.2022: МР-признаки множественных разнокалиберных и полиморфных очагов измененного МР-сигнала в белом веществе полушарий головного мозга в большей мере соответствуют проявлениям демиелинизирующего процесса (РС?), вероятно, на фоне прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии

Fig. 2. Contrast-enhanced brain MRI data (dated 27.01.2022): multiple heterogeneous and polymorphic foci MRI signatures of the altered MR signal in the cerebral white matter are more consistent with the demyelinating process manifestations (suspected multiple sclerosis), probably in the setting of progressive multifocal leukoencephalopathy

Пациентка повторно поступила в неврологическое отделение ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского 19.04.2022 с жалобами на слабость в ногах, утомляемость при ходьбе, учащенное мочеиспускание.

В неврологическом статусе черепно-мозговые нервы интактны. Движения в конечностях сохранены. Сила мышц верхних конечностей справа 5б, слева 4–5б, сила мышц нижних конечностей 4б. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук D>S, оживлены, коленные рефлексы D>S, высокие с расширением рефлексогенных зон. Ахилловы рефлексы D>S, оживлены. Патологические рефлексы: кистевой Россолимо — Трэннера рефлекс положительный. В пробе Ромберга легкая атаксия. Походка атактическая. EDSS 4,5 балла. Проведена МРТ головно-

го мозга от 29.04.2022 (рис. 4): с учетом сигнальной характеристики нельзя исключить прогрессирующую фокальную лейкоэнцефалопатию. Выполнено исследование ЦСЖ (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе клинического разбора была обсуждена дифференциальная диагностика между РС, ПМЛ, вторичным вирусным энцефалитом, острым рассеянным энцефаломиелитом, левамизол-индуцированной воспалительной лейкоэнцефалопатией.

Согласно обновленным критериям Макдональда 2017 г. для постановки диагноза РС должны быть выявлены при-

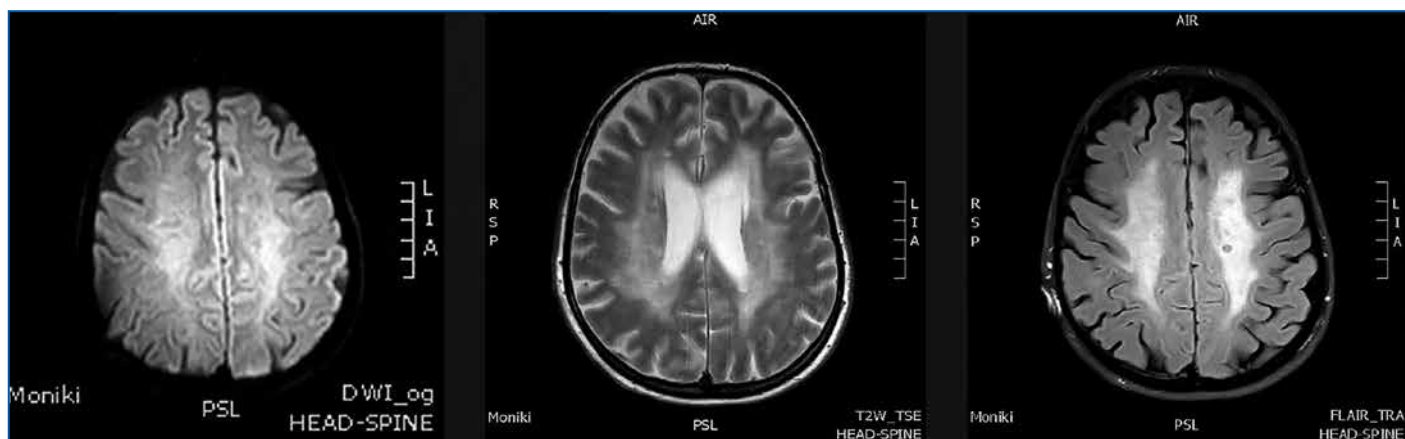


Рис. 3. Данные МРТ головного мозга с контрастным усилением от 04.02.2022: в субкортикальном белом веществе обоих полушарий головного мозга выявляются множественные разнокалиберные очаги патологического МР-сигнала, гиперинтенсивного на T2-ВИ, FLAIR, гипоинтенсивного на T1-ВИ, с четкими контурами, неправильной овальной формы, ориентированными перпендикулярно боковым желудочкам. Вокруг очагов обширные зоны повышенной интенсивности сигнала на T2-ВИ; поражение полушарий несимметричное, обширное

Fig. 3. Contrast-enhanced brain MRI data (dated 04.02.2022): in the brain subcortical white matter, multiple heterogenous foci of a pathological MR signal, hyperintense on T2-VI, FLAIR, hypointense on T1-VI, with sharp edges, irregular oval shape, oriented perpendicular to the lateral ventricles. There are extensive zones of high signal intensity on T2-VI around the foci; an asymmetrical and extensive cerebral lesion

знаки диссеминации процесса в пространстве и во времени. Диссеминация в пространстве требует наличия ≥ 1 T2-гиперинтенсивного очага (≥ 3 мм по длинной оси), симптомных и/или асимптомных, типичных для РС [5]. Учитывая субкортикальное расположение очагов демиелинизации, требуется выполнение МРТ головного мозга в динамике.

Диссеминация во времени может быть установлена одним из двух способов [5]:

- ♦ новый T2-гиперинтенсивный или накапливающий парамагнетик очаг, по сравнению с предыдущим МР-исследованием (независимо от давности);

- ♦ одновременное наличие накапливающего контраст очага и не накапливающего контраст очага гиперинтенсивного по T2-ВИ на любом МР-скане [5].

В нашем клиническом наблюдении при проведении нейровизуализации с контрастным усилением признаков накопления контрастного вещества не выявлено, что не подтверждает диагноз. Необходимо проведение МРТ шейного отдела позвоночника с контрастным усилением.

Определение олигоклональных иммуноглобулинов класса G может использоваться в качестве дополнительного метода, подтверждающего диссеминацию во времени в соответствии с критериями Макдональда 2017 г. У пациентки выявлен 1-й тип синтеза, что не подтверждает диагноз, но может встречаться при РС в 13% случаев [6].

Однако при наличии ≥ 2 очагов и объективных клинических признаков по тем же критериям дополнительных данных для постановки диагноза РС не требуется.

С учетом того, что EDSS в динамике с 8 баллов при первом поступлении в МОНИКИ через 2 мес. снизилось до 4,5 балла, вероятно, речь идет о ремиттирующем течении РС.

Учитывая МР-картину и характер обострения в январе 2022 г., необходимо проводить дифференциальную диагностику с ПМЛ. В подавляющем большинстве случаев ПМЛ является проявлением синдрома приобретенного иммунодефицита, в остальных случаях активация JC-вируса провоцируется приемом иммуносупрессив-

Таблица. Результаты анализа ЦСЖ пациентки О.

Table. Cerebrospinal fluid analysis results, patient O., female

Показатель / Indicator	02.02.2022	18.02.2022
Цвет до центрифугирования Color before centrifugation	Бесцветный Colorless	Бесцветный Colorless
Цвет после центрифугирования Color after centrifugation	Бесцветный Colorless	Бесцветный Colorless
Прозрачность до центрифугирования Transparency before centrifugation	Полная Complete	Полная Complete
Прозрачность после центрифугирования Transparency after centrifugation	Полная Complete	Полная Complete
Реакция Панди / Pandy's test	Отрицательно Negative	4 ммоль/л mmol/L (N 0-2)
Белок, г/л / Protein, g/L	0,44	0,44
Цитоз в 1 мкл / Cytosis in 1 μ l	2	5 (N)
Лимфоциты / Lymphocytes	80%	85 (N)
Нейтрофилы / Neutrophils	20%	20%

ной терапии. МРТ головного мозга, вероятно, является наиболее чувствительным диагностическим инструментом для обнаружения ПМЛ, поскольку способна обнаруживать поражения даже при отсутствии предполагаемых клинических симптомов («бессимптомная ПМЛ») и/или обнаружении ДНК JC-вируса в ЦСЖ. T2-взвешенные последовательности, включая T2-FLAIR, являются стандартными для скрининга, диагностики и мониторинга ПМЛ в клинической практике, а T2-FLAIR особенно чувствителен при обнаружении очагов ПМЛ [7]. Кроме того, ПМЛ имеет характерный МРТ-паттерн, который обозначается как «знак млечного пути» и визуализирует множественные точечные области с высоким сигналом на T2-ВИ, окружающие основной компонент нового по-

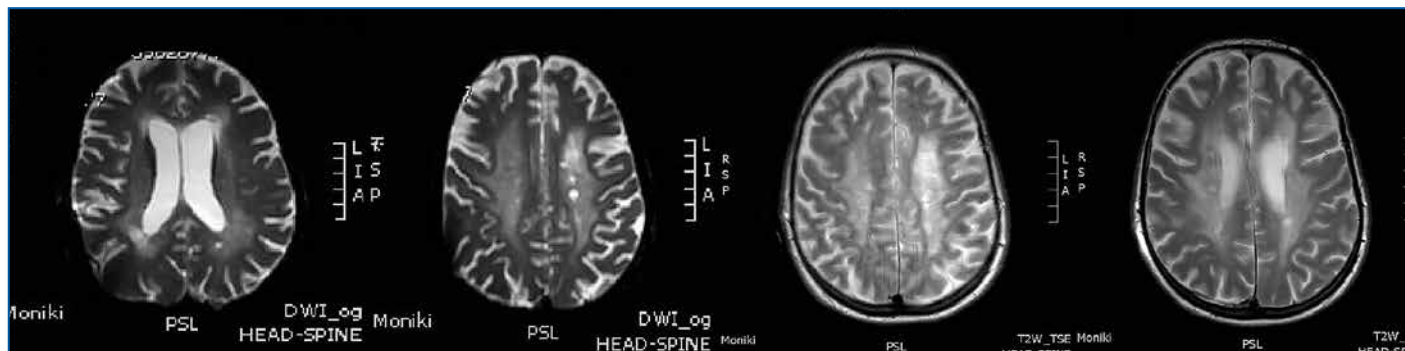


Рис. 4. МР-томограмма головного мозга от 29.04.2022: МР-картина демиелинизирующего заболевания — многоочаговое поражение вещества головного мозга с наличием супратенториальных очагов, без нарушения целостности гематоэнцефалического барьера

Fig. 4. Brain MR tomography (dated 29.04.2022): MR image of demyelinating disease — multi-focal lesion of the brain substance with the presence of supratentorial foci, without damage to the blood-brain barrier integrity

ражения [8]. Пациентке, помимо МРТ, был проведен ПЦР-анализ ЦСЖ на наличие ДНК JC-вируса. Принимая во внимание отрицательный результат ПЦР, отрицательные тесты на ВИЧ, отсутствие в анамнезе приема иммуномодулирующей терапии, данный диагноз является маловероятным.

Подозрение на вирусный энцефалит не подтверждается ввиду нормального цитоза в клиническом анализе ЦСЖ, а также отрицательного результата ПЦР-исследования ЦСЖ на инфекции.

Развитие острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) может быть связано с инфекцией, вакцинацией, РС, васкулитами и другими неуточненными причинами. Тем не менее связь между провоцирующими событиями и возникновением ОРЭМ остается спорной, и возможные механизмы могут включать либо молекулярную мимикрию, либо прямое воспалительное повреждение миелиновых оболочек нейронов [9]. К клиническим диагностическим критериям относится такой симптом, как лихорадка; учитывая, что при РС этот диагностический признак нетипичен, он может подтвердить диагноз ОРЭМ [10]. Тем не менее у взрослых пациентов этот диагностический признак может быть несколько смазан, что объясняется возрастными изменениями иммунного ответа. В нашем клиническом наблюдении лихорадка не наблюдалась. Результаты исследования ЦСЖ у пациентки не выявили отклонений, тогда как при ОРЭМ, как правило, обнаруживают плеоцитоз и повышение уровня белка [11]. Типичные результаты МРТ головного мозга включают наличие диффузных, плохо отграниченных и больших (>1–2 см) T2-гиперинтенсивных поражений, выявляемых преимущественно в белом веществе головного мозга. Для того чтобы исключить текущую активность заболевания, указывающую на диагноз, отличный от ОРЭМ, некоторыми исследователями было предложено повторно оценивать состояние пациентов с помощью по крайней мере двух дополнительных МРТ-сканирований (соответственно через 3 мес. и 9/12 мес. после клинической манифестации), поскольку монофазная ОРЭМ не связана с развитием новых очагов через 3 мес. от начала заболевания. Стойкие гипointенсивные очаги поражения белого вещества нечасты при монофазной ОРЭМ и могут свидетельствовать об альтернативном диагнозе, таком как РС [12].

Левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия была включена в диагностический ряд в связи со схо-

жестью клинической симптоматики и паттерном поражения головного мозга. По данным исследований, 15% распространенность активной или недавней гельминтозной инфекции намного выше, чем самые последние сообщения о распространенности гельминтов (<2%) в городских районах Бразилии [13]. В связи с пребыванием пациентки в эндемичных по гельминтозам районах Бразилии нельзя исключить гельминтную инвазию в анамнезе, и, как следствие, терапию левамизолом. В случае левамизол-индуцированной лейкоэнцефалопатии на МРТ головного мозга определяется мультифокальное демиелинизирующее поражение без признаков распространенности во времени, как и в данном клиническом наблюдении. Однако анамнестические данные, которые были собраны после стабилизации состояния пациентки, не подтвердили высказанное предположение. Кроме того, против этого говорит и наличие изменений на МР-томограмме в 2019 г., до поездки в Бразилию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При отсутствии комплаентности, наличии выраженного депрессивного расстройства у больной диагностика в представленном клиническом наблюдении значительно затруднена. При первичном обращении за медицинской помощью, несмотря на то, что был заподозрен РС, диагностический процесс так и не был завершен. Катамнез заболевания составил 3 года. За это время существенно возросла степень инвалидизации.

Несмотря на то, что РС на данный момент является достаточно хорошо изученным заболеванием, постановка окончательного диагноза нередко бывает затруднена, отчасти в связи с отсутствием высокоспецифичного биомаркера РС. Не прекращается и процесс исследования генов, возможно, определяющих предрасположенность к данной нозологии. Известно, что область человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) является наиболее сильным локусом предрасположенности к РС, но исследование ассоциаций всего генома недавно выявило новые гены предрасположенности [14]. С развитием технологий секвенирования генома с каждым днем открывается все больше локусов представительства РС. Вероятно, дальнейшее развитие генетической диагностики позволит устанавливать диагноз на более ранней стадии, до наступления клинически необратимой симптоматики. Альтернативные диагнозы

(ПМЛ, вирусный энцефалит, ОРЭМ, левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия) у пациентки представляют маловероятными.

Таким образом, пациентка остается под наблюдением с диагнозом РС и получает соответствующее лечение, планируется проведение МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с контрастным усилением каждые 6 мес., повторный анализ на тип синтеза олигоклональных антител, назначение препаратов, изменяющих течение РС, 2-го ряда для контроля заболевания (при согласии пациентки).

Литература / References

1. Talanki Manjunatha R., Habib S., Sangaraju S.L. et al. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon. *Cureus*. 2022;14(5):e24895. DOI: 10.7759/cureus.24895.
2. Wingerchuk D.M., Carter J.L. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225–240. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.002.
3. Шмидт Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. *Неврологический журнал*. 2014;19(4):4–10. [Shmidt T.Ye. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological manifestations of JC virus reactivation. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2014;19(4):4–10 (in Russ.).]
4. Bag A.K., Curé J.K., Chapman P.R., Roberson G.H. JC-virus infection of the brain. *Neuroradiol*. 2010;31(9):1564–1576. DOI: 10.3174/ajnr.A2035.
5. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
6. Dobson R., Ramagopalan S., Davis A., Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):909–914. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304695.
7. Sharma R., Knipe H., Ravindran R. et al. McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. Reference article, *Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-57578. (Electronic resource.) URL: <https://radiopaedia.org/articles/mcdonald-diagnostic-criteria-for-multiple-sclerosis-4?lang=us> (access date: 28.01.2023).
8. Baldassari L.E., Wattjes M.P., Cortese I.C.M. et al. The neuroradiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical trial perspective. *Brain*. 2022;145(2):426–440. DOI: 10.1093/brain/awab419.
9. Esposito S., Di Pietro G.M., Madini B. et al. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev*. 2015;14(10):923–929. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.002.
10. Li K., Li M., Wen L. et al. Clinical Presentation and Outcomes of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Adults Worldwide: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:870867. DOI: 10.3389/fimmu.2022.870867.
11. Koelman D.L., Chahin S., Mar S.S. et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: A retrospective, multicenter US study. *Neurology*. 2016;86(22):2085–2093. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002723.

12. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261–1267. DOI: 10.1177/1352458513484547.

13. Fairley J.K., Ferreira J.A., de Oliveira A.L.G. et al. The Burden of Helminth Coinfections and Micronutrient Deficiencies in Patients with and without Leprosy Reactions: A Pilot Study in Minas Gerais, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(5):1058–1065. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0502.

14. Oksenberg J.R., Baranzini S.E., Sawcer S., Hauser S.L. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet*. 2008;9(7):516–526. DOI: 10.1038/nrg2395.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ершова Анна Алексеевна — врач-невролог отделения неврологии ГБУЗ МО МОГВБ; 141551, Россия, г. Солнечногорск, пос. Жилино, стр. Г/1; ORCID iD 0000-0002-6846-7876.

Котов Алексей Сергеевич — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник неврологического отделения для взрослых ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0003-2988-5706.

Контактная информация: Ершова Анна Алексеевна, e-mail: anna.yer.96@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.02.2023.

Поступила после рецензирования 28.02.2023.

Принята в печать 24.03.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna A. Ershova — neurologist of the Department of Neurology, Moscow Regional Veteran's Hospital; G/1, Zhilino, Moscow region, 141551, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6846-7876.

Alexey S. Kotov — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Neurology for Adults, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2988-5706.

Contact information: Anna A. Ershova, e-mail: anna.yer.96@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 01.02.2023.

Revised 28.02.2023.

Accepted 24.03.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-13

Опыт коррекции астении у пациента с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (клиническое наблюдение)

А.Ю. Полушин¹, Я.Б. Скиба¹, О.Г. Смыкова¹, И.Ю. Николаев¹, Н.А. Елисеев¹,
Д.Н. Абуков¹, А.Ю. Соколов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ИФ РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Астенический синдром является одним из наиболее часто встречающихся состояний в рутинной клинической практике врачей большинства терапевтических специальностей. Генез астенического расстройства многообразен и может быть представлен цереброваскулярной патологией, метаболическими нарушениями, гипоксией различного происхождения, а также интоксикацией. Астенический синдром может диагностироваться у 70–75% пациентов с онкологической патологией на различных этапах лечения. Представлено клиническое наблюдение развития астенического синдрома у пациента с острым лимфобластным лейкозом и успешной его коррекции курсовой метаболической терапией. Особенность клинического наблюдения заключается в появлении данного синдрома на фоне множественных факторов (инфекционных, метаболических, связанных с внутримозжечковым кровоизлиянием) в раннем периоде после проведенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В статье приводится патогенетическое обоснование назначения терапии антигипоксантами (цитохром С) у пациентов с онкологической патологией для коррекции астенического синдрома у данной группы больных. Цитохром С является гемсодержащим естественным молекулярным белком — участником процесса клеточного дыхания и регулятором окислительно-восстановительных процессов в тканях. Успешная коррекция астенического синдрома у пациентов с онкологической патологией — важная задача, решение которой представляет несомненную практическую ценность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: астения, астенический синдром, цитохром С, лейкоз, трансплантация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, антигипоксанта, метаболическая терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Смыкова О.Г., Николаев И.Ю., Елисеев Н.А., Абуков Д.Н., Соколов А.Ю. Опыт коррекции астении у пациента с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):693–699. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-13.

Asthenia correction in a patient with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (case report)

A.Yu. Polushin¹, Ya.B. Skiba¹, O.G. Smykova¹, I.Yu. Nikolaev¹, N.A. Eliseev¹,
D.N. Abukov¹, A.Yu. Sokolov^{1,2}

¹I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Asthenic syndrome is one of the most common conditions in the clinical practice of medical specialists having various therapeutic spheres. The genesis of asthenic disorder is diverse and can be represented by cerebrovascular pathology, metabolic disorders, hypoxia of various origin, as well as intoxication. Asthenic syndrome can be diagnosed in 70–75% of patients with oncological pathology at various treatment stages. The article presents a case study concerning the asthenic syndrome progression in a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and its successful correction by metabolic therapy course. Case study pattern consist in the occurrence of this syndrome in the setting of multiple factors (infectious, metabolic, associated with intracranial hemorrhage) in the early period after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The article provides a pathogenetic justification for the therapy indication with antihypoxants (cytochrome C) in patients with oncological pathology aimed at the asthenic syndrome correction in this patient cohort. Cytochrome C is a heme-containing protein of natural molecular origin. It is a participant in the process of cellular respiration and a regulator of redox processes in tissues. Successful correction of asthenic syndrome in patients with oncological pathology is an important task, the solution of which is of undoubted practical value.

KEYWORDS: asthenia, asthenic syndrome, cytochrome C, leukemia, transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, antihypoxants, metabolic therapy.

FOR CITATION: Polushin A.Yu., Skiba Ya.B., Smykova O.G., Nikolaev I.Yu., Eliseev N.A., Abukov D.N., Sokolov A.Yu. Asthenia correction in a patient with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):693–699 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-13.

ВВЕДЕНИЕ

Астенический синдром является одним из наиболее часто встречающихся состояний в рутинной клинической практике врачей большинства терапевтических специальностей, достигая 3% от всех нарушений, обнаруживаемых на первичном приеме [1, 2]. Генез астенического расстройства многообразен и может быть представлен цереброваскулярной патологией (как при остром нарушении мозгового кровообращения с повреждением стратегически важных зон мозга и разобщением корково-подкорковых регуляторных связей, так и при хронической ишемии, сопровождающейся множественным поражением проводящих путей головного мозга в рамках церебральной микроангиопатии), метаболическими нарушениями, гипоксией различного происхождения (включая гемическую и гипоксическую), а также интоксикацией (например, при использовании ряда лекарственных препаратов) [3].

Несмотря на гетерогенность причин развития данного синдрома, его клинические проявления, как правило, складываются из четырех основных групп симптомов: физических, интеллектуальных, психологических и нарушений половой функции; отдельно стоит добавить расстройство сна. Концептуально развитие астенического синдрома рассматривается как «сигнал опасности», указывающий прежде всего на энергетический дефицит и нарушение перфузии в ретикулярной формации и зрительных буграх головного мозга. Именно дисфункция ретикулярной формации, являющейся регуляторным звеном, необходимым для адекватного функционирования подавляющего большинства органов и систем, рассматривается как ключевой элемент долгосрочного негативного влияния данного синдрома на повседневную жизнь пациентов. Указанная позиция в настоящее время дополнена сведениями о влиянии астении на риск развития нейродегенеративных заболеваний. Именно наличие расстройства сна в структуре астенического синдрома в среднем возрасте является предиктором возникновения деменции в пожилом возрасте [4]. Патологической основой такой взаимосвязи может быть нарушение клиренса амилоидного белка [5], накопление которого запускает развитие ряда нейродегенеративных патологий [6].

Именно астения как недооцененный симптомокомплекс может влиять на качество жизни некоторых групп пациентов, что определяет важность коррекции данного состояния. К таким группам можно отнести лиц с онкологической патологией, так как взгляд невролога в этом случае направлен прежде всего на выявление жизнеугрожающих или инвалидизирующих осложнений онкологического процесса и/или его лечения [7]. С учетом достигнутого прогресса в лечении злокачественных новообразований и, как следствие, увеличения продолжительности жизни пациентов, внимание к выявлению «малых» синдромов (т. е. не угрожающих жизни и не требующих от врача-онколога смены терапии) выглядит вполне оправданным [8].

Представляем собственный опыт успешной коррекции астенического состояния у пациента с лейкозом, которое развилось после повторной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 33 года, соматический анамнез до дебюта болезни крови неотягощен. У пациента был верифицирован диагноз Ph-положительного острого лимфобластного лейкоза,

по данным диагностической люмбальной пункции с морфологическим исследованием цереброспинальной жидкости признаков нейрорлейкемии не выявлено. Пациент получил программную химиотерапию по протоколу ALL-Ph (+) 2012. Клинико-гематологическая ремиссия была достигнута после первой фазы индукции, однако отмечалась персистенция минимальной остаточной болезни. С учетом характера острого лимфобластного лейкоза и сохранения минимальной остаточной болезни пациенту была выполнена аллогенная ТГСК. При предтрансплантационном обследовании неврологический статус у пациента был в норме, за исключением персистирующих чувствительных нарушений в рамках нейропатии наружного кожного нерва бедра.

Из значимых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде у пациента развились: постцитостатическая панцитопения (нейтропения 4-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, анемия 3-й степени), синдром выброса цитокинов 3-й степени, фебрильная нейтропения, острая реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кожи 2-й степени, полисинусит с вовлечением левой верхнечелюстной пазухи и ячеек решетчатой кости, а также тромбоз правой внутренней яремной вены. Приживление трансплантата было зафиксировано спустя 20 дней после ТГСК, полный донорский химеризм достигнут на 35-й день. На фоне реактивации цитомегаловируса и вируса герпеса 6-го типа у пациента персистировала гипофункция трансплантата, на 77-й день после ТГСК развилось желудочно-кишечное кровотечение (выполнен гемостаз). В динамике отмечалось дальнейшее снижение показателей периферической крови и донорского химеризма, была зафиксирована вторичная несостоятельность трансплантата, потребовавшая выполнения повторной трансплантации.

В период предтрансплантационной подготовки у пациента развилось внутричерепное кровоизлияние в виде двухсторонних субдуральных гематом, было начато консервативное лечение данного осложнения (рис. 1А). Несмотря на осложнения, по жизненным показаниям пациенту была выполнена повторная ТГСК, и на следующие сутки после нее (спустя 7 дней от момента развития первого внутричерепного кровоизлияния) состояние пациента резко ухудшилось, произошел рецидив внутричерепного кровоизлияния с формированием отечно-дислокационного синдрома (рис. 1В). По неотложным показаниям выполнено хирургическое лечение — дренирование гематомы. Послеоперационный период протекал без особенностей, в неврологическом статусе — регресс общемозговой симптоматики (рис. 1С). Пациент выписан из стационара под амбулаторное наблюдение в режиме дневного стационара.

В дневном стационаре, спустя 50 дней после повторной ТГСК, пациент начал предъявлять жалобы на ежедневные периодически возникающие ощущения избыточной дневной сонливости и общей слабости, а также сухости во рту. Указанные симптомы персистировали на протяжении месяца, при этом степень их выраженности уменьшилась на фоне отмены М-холинолитиков (назначались для коррекции дизурии). Снижение толерантности к физической нагрузке затрудняло выполнение пациентом лечебных назначений в условиях дневного стационара, при этом требовалось продолжение системной антибактериальной терапии по поводу инфекционной патологии легких. Тестирование по шкале субъективной оценки астении (MFI-20) показало 70 баллов (выраженная астения). Диагностирован астенический синдром, начато лечение препаратом Цитохром С, внутривен-

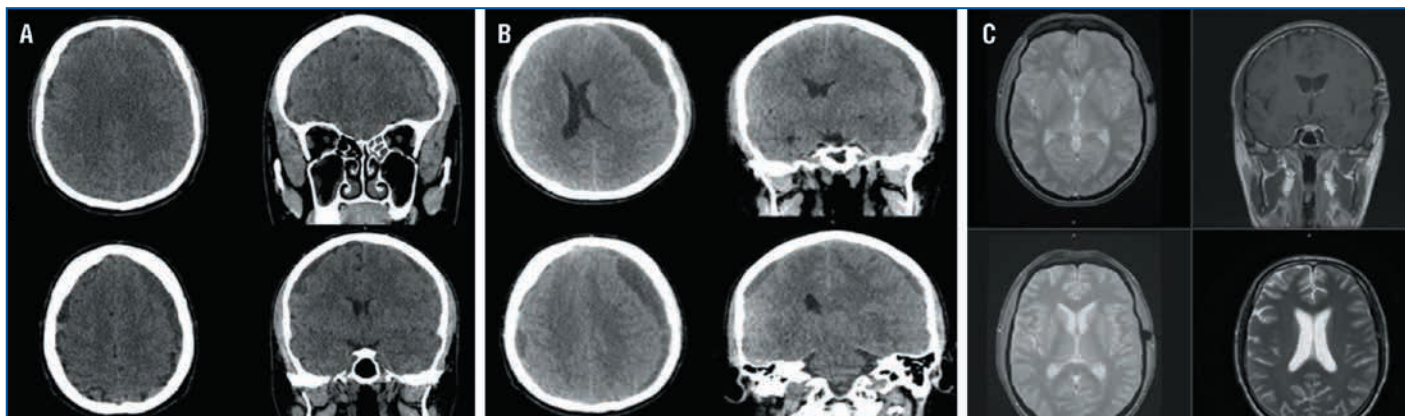


Рис. 1. Компьютерная томограмма головы пациента М. в динамике.

А — 14.03.2023: вдоль конвексительных отделов левой гемисферы головного мозга определяется подоболочечное скопление гетерогенной структуры за счет гиперденсных включений (кровь), общим размером 100×12×60 мм. Аналогичное скопление визуализируется вдоль конвексительных отделов правой теменной доли размером 66×7×33 мм; В — 20.03.2023: определяется отрицательная динамика в виде увеличения объема подоболочечного скопления по конвексительной поверхности левой гемисферы головного мозга толщиной до 20 мм. На этом фоне определяется компримирование левого бокового желудочка и дислокация срединных структур вправо на 13 мм. Также отмечается нарастание объема подоболочечного скопления по конвексительной поверхности правой теменной доли толщиной до 10 мм; С — 25.03.2023: состояние после чресфрезевого дренирования субдуральной гематомы левой лобной области от 21.03.2023. Положительная динамика в виде полного регресса двусторонних оболочечных скоплений по конвексительной поверхности обеих гемисфер головного мозга. Боковые желудочки не компримированы. Смещение срединных структур не определяется

Fig. 1. Dynamic computed tomography of the head, patient M., male.

А — 14.03.2023: along the convex sections of the left hemisphere, a heterogeneous meningeal cluster is determined due to hyperdense inclusions (blood), size of 100×12×60 mm. A similar cluster is visualized along the convex sections of the right parietal lobe, size 66×7×33 mm; В — 20.03.2023: negative trend is determined in the increased volume of the meningeal cluster along the convex surface of the left hemisphere, thickness of up to 20 mm. Against this background, left lateral ventricle compression and midline shift to the right by 13 mm are determined. There is also an increased volume of the meningeal cluster along the convex surface of the right parietal lobe, thickness of up to 10 mm; С — 25.03.2023: the condition after burr hole drainage of subdural hematoma on the left frontal region, dated 21.03.2023. Positive trend in the form of a complete regression of bilateral meningeal clusters on the convex surface of both hemispheres. The lateral ventricles are not compressed. The midline shift is not determined

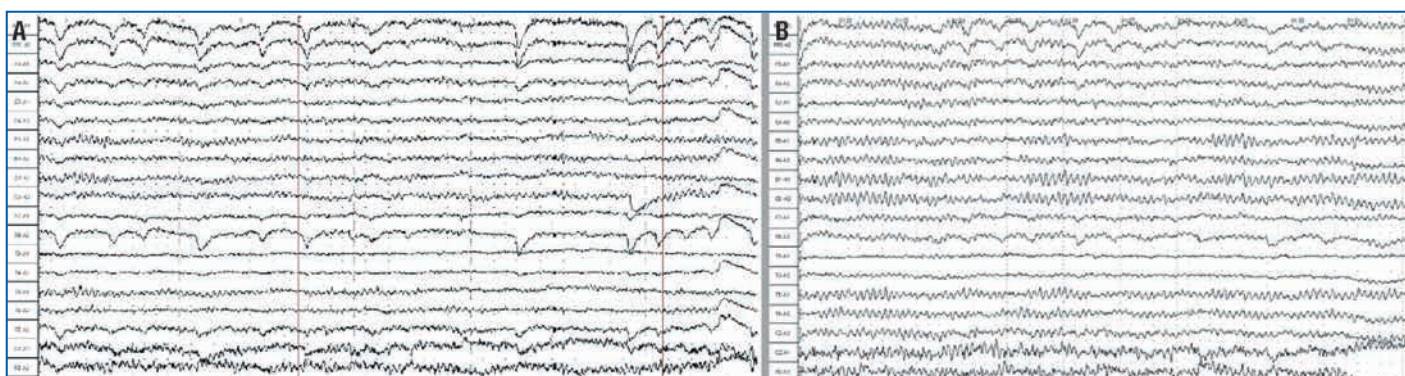


Рис. 2. Фоновая запись электроэнцефалограммы (масштаб 10 мкВ/мм, скорость записи 30 мм/с, стандартная схема монтажа 10–20, монтаж монополярный 19) пациента М. до и после применения препарата Цитохром С.

А — до начала терапии: легкие нарушения биоэлектрической активности головного мозга, представленные умеренно выраженной дизритмией фоновой активности; пароксизмальной, в том числе эпилептиформной, активности не зарегистрировано; В — после окончания курса терапии: регистрируется увеличение индекса и амплитуды фонового альфа-ритма с уменьшением выраженности дизритмии фоновой активности

Fig. 2. Electroencephalogram background recording (scale 10 μ V/mm, recording speed 30 mm/s, 10–20 standard measurement scheme, unipolar measurement 19), patient M., male, before and after the use of the Cytochrome C.

А — before therapy: mild dysfunction of bioelectrical brain activity, represented by moderate dysrhythmia of background activity; paroxysmal, including epileptiform activity, were not registered; В — after the end of therapy course: an increase in the index and amplitude of the background alpha rhythm is recorded with a decrease in the dysrhythmia severity of background activity

но медленно по 10 мг 1 р/сут в течение 10 дней. Далее после 10-дневного перерыва курс терапии был повторен. После окончания лечения пациент отмечал сохранение легкой слабости, значительное расширение двигательного режима и повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества сна. MFI-20 — 22 балла. При контрольных нейрофизиологических исследованиях отмечалось уменьшение выраженности фоновой дизритмии (рис. 2), нарастание индекса альфа-ритма в теменных отведениях и снижение индекса медленно-волновой активности (табл. 1, 2).

Обсуждение клинического наблюдения

Астенический синдром может быть диагностирован у 70–75% пациентов с онкологической патологией на различных этапах лечения [9], а также после ТГСК [10] и таких осложнений, как внутричерепное кровоизлияние [11]. При этом доказано, что астения может влиять на качество жизни пациентов не только после перенесенной инфекционной патологии [12], но и при прогрессирующей патологии центральной нервной системы (ЦНС) [13], а также после острых сосудистых мозговых катастроф [14].

Таблица 1. Значения индекса ритмов (%) у пациента М. до терапии (фоновая запись)**Table 1.** Rhythm index values (%) in a patient before therapy (background recording)

Отведение Derivation	Весь диапазон Whole range	Дельта-ритм Delta rhythm	Тета-ритм Theta rhythm	Альфа-ритм Alpha rhythm	Бета НЧ ритм Low amplitude beta rhythm	Бета ВЧ ритм High amplitude beta rhythm	Альфа/Тета Alpha/Theta	Тета/Бета Theta/Beta	Тета/Бета НЧ Theta/Low amplitude beta	Тета+Альфа Theta+Alpha
FP1-A1	100	38,3	14,1	20,0	8,6	18,8	1,42	0,51	1,64	34,3
FP2-A2	100	37,6	13,9	22,0	8,8	17,4	1,58	0,53	1,58	36,2
F3-A1	100	23,8	13,7	27,8	11,7	22,8	2,03	0,40	1,17	41,8
F4-A2	100	24,5	13,6	28,9	11,5	21,3	2,13	0,41	1,18	42,7
C3-A1	100	18,5	12,6	31,7	13,6	23,4	2,52	0,34	0,93	44,5
C4-A2	100	18,4	12,1	31,4	12,8	25,0	2,6	0,32	0,95	43,8
P3-A1	100	17,5	12,7	38,7	12,9	17,9	3,05	0,41	0,98	51,6
P4-A2	100	19,1	11,9	36,7	13,1	18,8	3,08	0,37	0,91	48,9
O1-A1	100	17,3	12,9	41,0	12,5	16,0	3,18	0,45	1,03	54,2
O2-A2	100	18,6	12,4	38,5	12,5	17,6	3,10	0,41	0,99	51,3
F7-A1	100	28,5	12,2	24,7	11,2	23,3	2,02	0,35	1,09	37,1
F8-A2	100	39,1	12,8	22,0	9,2	16,7	1,72	0,49	1,39	35,0
T3-A1	100	23,0	12,7	23,9	12,9	27,4	1,88	0,32	0,98	36,7
T4-A2	100	26,4	11,7	26,5	11,6	23,6	2,26	0,33	1,01	38,4
T5-A1	100	16,6	11,9	42,7	12,2	16,5	3,59	0,41	0,98	54,7
T6-A2	100	20,3	11,6	37,1	12,2	18,6	3,20	0,38	0,95	48,9
FZ-A2	100	26,3	15,0	29,6	11,0	17,8	1,97	0,52	1,36	44,9
CZ-A1	100	24,3	13,9	29,6	12,4	19,6	2,13	0,43	1,12	43,6
PZ-A2	100	23,5	12,2	32,7	12,2	19,0	2,68	0,39	1,00	45,3

Примечание. Здесь и в табл. 2: ВЧ — высокочастотный, НЧ — низкочастотный.

Представленное нами клиническое наблюдение коррекции астении у пациента с онкологическим заболеванием позволяет обсудить не только ее практический аспект, но и поднять вопрос терминологии. В настоящее время активно формируется и уже имеет четко обозначенные клинические границы концепция синдрома «затуманенного мозга» (синоним «химического мозга», в оригинале — brain fog или chemobrain). Пристальное внимание данному синдрому стали уделять после публикаций о первых осложнениях COVID-19 [15], однако исторически такое наименование впервые было предложено для обозначения совокупности симптомов, полностью совпадающих с проявлениями всех основных доменов астенического состояния, которые возникали у пациентов после лечения онкологической патологии [16]. Представление о патогенезе данного синдрома в последнее время дополнено новыми сведениями о роли эпигенетических и генетических факторов в его развитии [17], однако базовые аспекты его формирования остаются неизменными: развитие окислительного стресса в условиях тканевой гипоксии и последующий апоптоз, активация микроглии и влияние на ремоделирование хроматина — все это приводит к aberrантной экспрессии нейротрофических белков в головном мозге [18].

В настоящее время не подвергается сомнению эффективность коррекции астении назначением метаболической терапии при цереброваскулярных [19] и нейродегенеративных заболеваниях [20]. Использование такой терапии выглядит оправданным, а в определенных клинических ситуациях — необходимым для снижения негативного влияния астенического синдрома у пациентов с актуальной онкологической патологией.

Примененный нами антиоксидант/антигипоксикант Цитохром С является гемсодержащим естественным молекулярным белком — участником процесса клеточного дыхания и регулятором окислительно-восстановительных процессов в тканях. Данный препарат играет роль переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий между комплексами «кофермент Q — цитохром С — редуктаза» и «цитохром С — оксидаза» и, не связывая кислород, участвует в тканевом дыхании [21–23]. При гипоксических состояниях происходят структурные нарушения в митохондриях, при которых органеллы теряют часть своих компонентов, поэтому применение Цитохрома С фактически является заместительной терапией. Доказанная в экспериментальных исследованиях способность экзогенного цитохрома С проникать в клетку и митохондрии и встраиваться в дыхательную цепь по сути является базовым меха-

Таблица 2. Значения индекса ритмов (%) у пациента М. после терапии (фоновая запись)**Table 2.** Rhythm index values (%) in a patient after therapy (background recording)

Отведение Derivation	Весь диапазон Whole range	Дельта-ритм Delta rhythm	Тета-ритм Theta rhythm	Альфа-ритм Alpha rhythm	Бета НЧ ритм Low amplitude beta rhythm	Бета ВЧ ритм High amplitude beta rhythm	Альфа/Тета Alpha/Theta	Тета/Бета Theta/Beta	Тета/Бета НЧ Theta/Low amplitude beta	Тета+Альфа Theta+Alpha
FP1-A1	100	40,7	14,1	21,2	7,9	15,9	1,5	0,59	1,78	35,5
FP2-A2	100	41,7	13,9	20,6	7,7	16,0	1,48	0,59	1,81	34,6
F3-A1	100	26,6	14,3	30,0	10,8	18,0	2,1	0,5	1,32	44,6
F4-A2	100	26,9	12,9	28,6	10,8	20,7	2,22	0,41	1,19	41,6
C3-A1	100	18,9	13,2	34,6	13,6	19,4	2,62	0,4	0,97	48
C4-A2	100	17,7	12,4	33,8	13,3	22,7	2,73	0,34	0,93	46,3
P3-A1	100	17,6	12,9	37,8	13,6	18,0	2,93	0,41	0,95	50,8
P4-A2	100	18,0	12,2	35,0	14,0	20,6	2,87	0,35	0,87	47,3
O1-A1	100	15,7	12,8	41,8	12,6	17,0	3,27	0,43	1,02	54,8
O2-A2	100	16,8	12,9	38,1	12,9	19,0	2,95	0,40	1,00	51,3
F7-A1	100	29,1	13,0	28,5	10,4	18,8	2,19	0,45	1,25	41,7
F8-A2	100	36,0	12,7	24,0	9,3	17,9	1,89	0,47	1,37	36,8
T3-A1	100	21,7	12,1	26,8	12,8	26,4	2,21	0,31	0,95	39,0
T4-A2	100	21,3	11,4	28,7	12,2	26,2	2,52	0,30	0,93	40,2
T5-A1	100	16,4	11,8	41,5	12,4	17,8	3,52	0,39	0,95	53,4
T6-A2	100	17,2	11,6	37,5	12,8	20,6	3,23	0,35	0,91	49,4
FZ-A2	100	23,5	13,9	31,2	11,1	20,0	2,24	0,45	1,25	45,3
CZ-A1	100	21,8	13,3	29,2	12,9	22,7	2,20	0,37	1,03	42,7
PZ-A2	100	20,7	12,3	30,8	13,1	23,0	2,50	0,34	0,94	43,2

низмом, объясняющим успешные результаты применения этого препарата в клинической практике [24, 25].

Особенностью представленного нами клинического наблюдения является развитие выраженного астенического синдрома у молодого пациента с предшествующим токсическим воздействием на ЦНС в рамках химиотерапии основного заболевания и кондиционирования в структуре ТГСК, развития осложнений со стороны ЦНС (относительно редкое, но влияющее на исход заболевания [26] внутричерепное кровоизлияние с последующим оперативным лечением) на фоне других потенциальных факторов риска возникновения астении, таких как инфекционная патология легких, грубая цитопения и дизиммунные осложнения (реакция «трансплантат против хозяина»). Кроме того, важно дополнить, что на фоне успешной и своевременной коррекции осложнений лечащим врачом-онкологом развитие астенического синдрома на определенном этапе времени не только значительно влияло на качество жизни пациента, но и затрудняло возможность реализации протокола лечения основного заболевания в амбулаторном режиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, успешная коррекция астенического синдрома является важной задачей, решение которой у па-

циентов с онкологической патологией представляет несомненную практическую ценность. Цитохром С как препарат с антигипоксическим действием, создающий минимальный риск развития межлекарственных взаимодействий и системных побочных эффектов, может рассматриваться как наиболее подходящий для коррекции астении у данной группы пациентов. ▲

Литература / References

1. Bates D.W., Schmitt W., Buchwald D. et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. Arch Intern Med. 1993;153(24):2759–2765. PMID: 8257251.
2. Wessely S., Chalder T., Hirsch S. et al. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. Am J Public Health. 1997;87(9):1449–1455. DOI: 10.2105/ajph.87.9.1449.
3. Соколова Л.П., Старых Е.В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(4):44–51. DOI: 10.17116/jnevro202212204144. [Sokolova L.P., Starykh E.V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(4):44–51 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202212204144.
4. Carvalho D.Z., St Louis E.K., Boeve B.F. et al. Excessive daytime sleepiness and fatigue may indicate accelerated brain aging in cognitively normal late middle-aged and older adults. Sleep Med. 2017;32:236–243. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.08.023.

5. Insel P.S., Mohlenhoff B.S., Neylan T.C. et al. Association of Sleep and β -Amyloid Pathology Among Older Cognitively Unimpaired Adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2117573. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.17573.
6. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):11–16. DOI: 10.17116/jnevro202212205111. [Levin O.S., Bogolepova A.N., Lobzin V.Yu. General mechanisms of the pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibilities of their correction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):11–16 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202212205111.
7. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(1):65–82. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049. [Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu. et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoania*. 2021;13(1):65–82 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049.
8. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Владовская М.Д. Частота встречаемости различных форм головной боли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):80–87. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87. [Skiba I.B., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D. Prevalence of different types of headaches in adult onco-haematological patients before allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Russian neurological journal*. 2022;27(1):80–87 (in Russ.)]. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87.
9. González Barón M., Feijóo M., Escobar Alvarez Y. An epidemiological study of the perception of asthenia by oncologists in cancer patients: POA study. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(5):288–293. DOI: 10.1007/s12094-008-0199-4.
10. Alsuliman T., Jondreville L., Baylet C. et al. Sexual and Emotional Health after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Comprehensive Review and Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *J Clin Med*. 2022;11(5):1196. DOI: 10.3390/jcm11051196.
11. Tang W.K., Wang L., Tsoi K.K.F. et al. Apathy after subarachnoid haemorrhage: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2022;155:110742. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2022.110742.
12. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л. и др. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):25–30. [Zolotovskaya I.A., Shatskaia P.R., Davydkin I.L. et al. Post-COVID-19 asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):25–30 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
13. Лебедева А.В., Шукин И.А., Солдатов М.А. и др. Астения, эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10-2):99–104. [Lebedeva A.V., Shchukin I.A., Soldatov M.A. et al. Asthenia, emotional disorders and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(10-2):99–104 (in Russ.)].
14. Бойко А.Н., Лебедева А.В., Шукин И.А. и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):27–33. [Boiko A.N., Lebedeva A.V., Shchukin I.A. et al. Emotional disorders and quality of life in patients with post stroke asthenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(11):27–33 (in Russ.)].
15. Asadi-Pooya A.A., Akbari A., Emami A. et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol*. 2022;94(3):979–984. DOI: 10.1002/jmv.27404.
16. Kovalchuk A., Kolb B. Chemo brain: From discerning mechanisms to lifting the brain fog—An aging connection. *Cell Cycle*. 2017;16(14):1345–1349. DOI: 10.1080/15384101.2017.1334022.
17. Wang X.M., Walitt B., Saligan L. et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*. 2015;72(1):86–96. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.12.006.
18. Christie L.A., Acharya M.M., Parihar V.K. et al. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(7):1954–1965. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2000.
19. Тынтерова А.М., Белоусова Я.Д., Резник Э.Я. Клинические проявления и метаболическая терапия астенического синдрома в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3-2):94–100. [Tynterova A.M., Belousova Ya.D., Reznik E.Ya. Clinical characteristics and metabolic therapy of fatigue in the acute and early recovery periods of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(3-2):94–100 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202312303294.
20. Жукова И.А., Колупаева Е.С., Жукова Н.Г. Болезнь Паркинсона и астенический синдром. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):60–63. DOI: 10.17116/jnevro20181181160. [Zhukova I.A., Kolupaeva E.S., Zhukova N.G. Parkinson disease and asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(11):60–63 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20181181160.
21. Chertkova R.V., Brazhe N.A., Bryantseva T.V. et al. New insight into the mechanism of mitochondrial cytochrome c function. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178280. DOI: 10.1371/journal.pone.0178280.
22. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;4-5:905–912. [Goroshko O.A., Kukes V.G., Prokof'yev A.B. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;4-5:905–912 (in Russ.)].
23. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне. *Лечащий врач*. 2017;7:11. [Ivkin D.Yu., Okovityy S.V. Pathogenic therapy of organ and tissue hypoxia at cellular level. *Lechashchiy vrach*. 2017;7:11 (in Russ.)].
24. Путилина М.В. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(23):28–33. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32. [Putilina M.V. Experience of using the drug Cytochrome C in a patient with post-Covid asthenia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(23):28–33 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32.
25. Шукин И.А., Журавлева М.В., Путилина М.В. Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения. *РМЖ*. 2023;3:49–56. [Shchukin I.A., Zhuravleva M.V., Putilina M.V. Comorbid patient at a neurologist's office. Questions and solutions. *RMJ*. 2023;3:49–56 (in Russ.)].
26. Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А. и др. Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(1):27–35. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.4. [Polushin A.Yu., Skiba I.B., Bakin E.A. et al. Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(1):27–35 (in Russ.)]. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, ведущий научный сотрудник лаборатории нейронологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Скиба Ярослав Богданович — к.м.н., врач-невролог, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий лабораторией клинической фармакологии и терапии боли отдела нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1955-1032.

Смыкова Олеся Геннадьевна — врач-гематолог клиники НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0009-0004-5604-0666.

Николаев Илья Юрьевич — врач-рентгенолог клиники НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-8589-4618.

Елисеев Николай Александрович — врач функциональной диагностики поликлиники № 31 с консультативно-диагностическим центром ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0009-0002-3007-3430.

Абуков Дахир Нурмагоматович — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения 1 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8217-734.

Соколов Алексей Юрьевич — д.м.н., доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии ИФ РАН; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; ORCID iD 0000-0002-6141-486X.

Контактная информация: Скиба Ярослав Богданович, e-mail: yaver-99@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.07.2023.

Поступила после рецензирования 07.08.2023.

Принята в печать 28.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey Yu. Polushin — C. Sc. (Med.), neurologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Oncological and Autoimmune Diseases,

Head of the Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Yaroslav B. Skiba — C. Sc. (Med.), neurologist, Researcher at the Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology and Pain Management of the Department of Neuropharmacology of the A.V. Valdman Institute of Pharmacology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1955-1032.

Olesya G. Smykova — hematologist of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-5604-0666.

Ilya Yu. Nikolaev — radiologist of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8589-4618.

Nikolay A. Yeliseev — functional medicine practitioner of Outpatient Clinic No. 31 with Consulting and Diagnostic Center, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-3007-3430.

Dahir N. Abukov — neurosurgeon of the Neurosurgical Department 1, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8217-734.

Alexey Yu. Sokolov — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neuropharmacology, A.V. Valdman Institute of Pharmacology; Professor of the Department of Pharmacology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; Senior Researcher at the Laboratory of Cortico-visceral Physiology, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences; 6, Makarov emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6141-486X.

Contact information: Yaroslav V. Skiba, e-mail: yaver-99@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interest.

Received 17.07.2023.

Revised 07.08.2023.

Accepted 28.08.2023.

**SAMSON
MED**

Цитохром С

Оригинальное метаболическое
средство с двойным
механизмом действия

ЭНЕРГИЯ КЛЕТКИ



БЫСТРОЕ

развитие эффекта и снятие
неврологической симптоматики¹



БЕЗОПАСНОЕ

комбинирование с базовыми
препаратами^{1,2}



ОПТИМАЛЬНОЕ

курсовое лечение (10 инъекций)²



¹ Отчет о научно-исследовательской работе к договору № 0108-ДФ/2018 от 15 октября 2018 года. Изучение специфической фармакологической активности лекарственного препарата цитохром С, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс. В.А Кашкин. 2019.

² Инструкция по медицинскому применению.

РУ ЛСР-008117/08

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. Hum Fertil. 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т.е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т.п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графиками. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

Ренобрейн®

Полипептид для активации
и защиты нейронов



НОВИНКА

ЖНВЛП

ВХОДИТ В КР МЗ РФ¹



ПОВЫШАЕТ

выживаемость нейронов
и активирует их
метаболизм²



ЗАЩИЩАЕТ

нейроны от поражения
различными факторами²



УВЕЛИЧИВАЕТ

доступность
терапии³

**SAMSON
MED**

РУ ЛП-008298 от 24.06.2022
РЕКЛАМА

¹ Входит в клинические рекомендации МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 г.
² В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Ренобрейн®СМ
³ В соответствии с зарегистрированной ценой ЖНВЛП

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ООО «Самсон-Мед», Россия, 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, тел. 8 800 1000 554, <https://samsonmed.ru>