

Серии научно-практических рецензируемых журналов

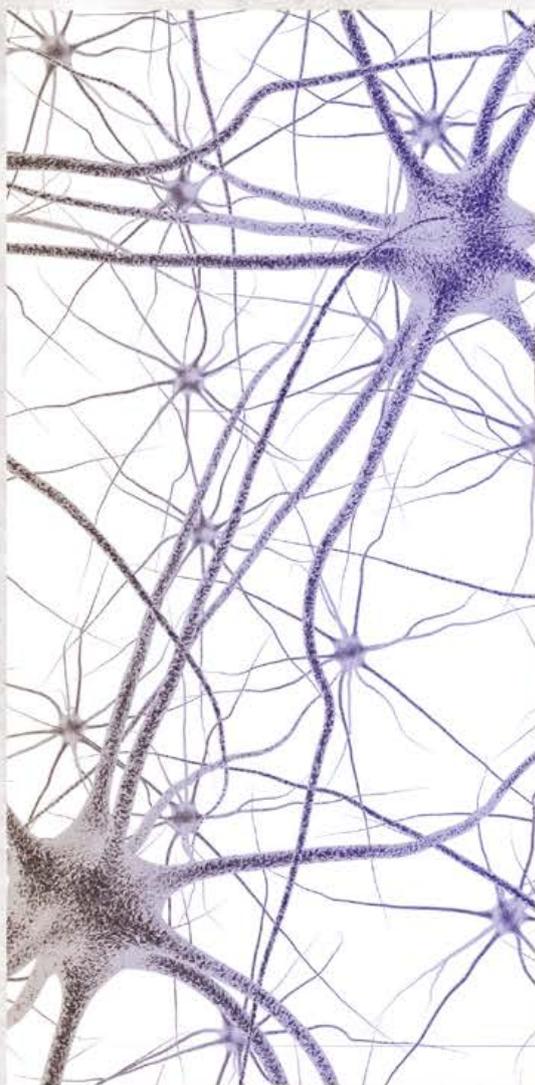


Медицинский АЛФАВИТ

№ 3 / 2021

**Neurology
& Psychiatry****MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (1)



- Инсульт: лечение и реабилитация
- Нейрофизиология, фармакология боли
- Проблемы ангионеврологии
- Нейродегенеративные заболевания:
 - болезнь Паркинсона,
 - болезнь Альцгеймера,
 - рассеянный склероз
- Сомнология
- Головная боль и вегетативные расстройства
- Эпилепсия: диагностика и лечение
- Психиатрические расстройства
- Вопросы наркологии
- Нервно-мышечные болезни
- Дисфункциональные неврологические расстройства
- Нейрохирургия

www.medalfavit.ruwww.med-alphabet.com

КАК ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС? УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ



Средний возраст пациентов
с признаками перехода в ВПРС составил 38 лет^{3*}

**НАЧНИТЕ ДИАЛОГ О ПРОГРЕССИИ.
ВЫЯВИТЕ РАНЬШЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ
И КОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ,
ЧТОБЫ ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ^{1,2,4}**

References: 1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. 2. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1053-1065. 3. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158978. doi:10.1371/journal.pone.0158978. 4. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-1357.

* Из наблюдательного исследования с участием 793 пациентов с РС, из которых 593 получали ПИТРС

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС – рассеянный склероз
ВПРС – вторично прогрессирующий рассеянный склероз
РРС – ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз

РЕКЛАМА

Представленное изображение
не является реальной фотографией пациента

 **NOVARTIS**

000 «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, www.novartis.ru

184374/NS/ALL/03.21/0

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических
выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»

Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.

Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.

За точность сведений

об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ma@mail.ru), на портале medalfavit.
ru и по почтовым каталогам, «Почта
России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 15.03.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Вторично-прогрессирующий склероз в России, медико-социальная характеристика пациентов и актуальные задачи терапии
Я. В. Власов, Н. В. Полярная, Т. А. Фомина, Н. Ю. Лац, М. Р. Гусева, А. Н. Бойко
- 14 Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19
А. Н. Баринов, Л. С. Моихоева, Е. В. Пархоменко, Е. В. Эмих, И. П. Ястребцева
- 23 Особенности личности, эмоциональных расстройств и адаптации мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга
Ю. В. Абраменко, И. Н. Слюсарь, Т. А. Слюсарь
- 27 Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация
Л. В. Петрова, Е. В. Костенко, М. А. Энеева
- 34 Неврологические проявления воспалительных заболеваний кишечника
Ю. О. Шульпекова, В. У. Аблаев, И. В. Дамулин
- 43 Хроническая боль у пациентов пожилого возраста
Е. В. Екушева, А. А. Комазов
- 48 Нарушения сна у врачей в условиях пандемии COVID-19
Е. А. Корабельникова, О. В. Воробьева, С. А. Макаров, А. Б. Данилов
- 58 Клинико-нейровизуализационные особенности хронической ишемии головного мозга при истинной полицитемии
Г. В. Зырина, Т. А. Слюсарь
- 62 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12. Онкология (медицинские науки);
14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
14.01.22. Ревматология (медицинские науки);

- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);
14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформить ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Штаталова Н.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. Медицинский алфавит. 2020 (11): 36-45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial OfficeOffice 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia**Editor-in-Chief**Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences., Prof.**Neurology and Psychiatry****Medicine' Project Manager**Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru**Technical Editor**

Alexander Savelyev

Promotion and DistributionBoris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the *Medical Alphabet* after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 March 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 Secondary progressive sclerosis in Russia, medical and social characteristics of patients and urgent tasks of therapy**
Ya. V. Vlasov, N. V. Polyarnaya, T. A. Fomina, N. Yu. Lasch, M. R. Guseva, A. N. Boyko
- 14 Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system**
A. N. Barinov, L. S. Moshkoeva, E. V. Parkhomenko, E. V. Emikh, I. P. Yastrebtseva
- 23 Personality traits, emotional disorders and adaptation of elderly men and women with chronic cerebral ischemia**
Yu. V. Abramenko, I. N. Slyusar, T. A. Slyusar
- 27 Asthenic syndrome in patients with COVID-19: pathogenesis, clinic, diagnosis and medical rehabilitation**
L. V. Petrova, E. V. Kostenko, M. A. Eneeva
- 34 Neurological presentations of inflammatory bowel diseases**
Yu. O. Shulpekova, V. U. Ablaev, I. V. Damulin
- 43 Chronic pain in elderly patients**
E. V. Ekusheva, A. A. Komazov
- 48 Sleep disorders in doctors in the context of the COVID-19 pandemic**
E. A. Korabelnikova, O. V. Vorobyova, S. A. Makarov, A. B. Danilov
- 58 Clinical and neuroimaging features of chronic cerebral ischemia in polycythemia vera**
G. V. Zyrina, T. A. Slyusar
- 62 Subscription**

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
14.01.14. Dentistry (medical sciences);
14.01.17. Surgery (Medical Sciences);

- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Batyukina C. V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet*. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой неотложной и общей хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., академик РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., академик РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., академик РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, академик РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академ. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Научный редактор

Голубев Валерий Леонидович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Барин Алексей Николаевич (Москва), к.м.н., доцент НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Воробьева Ольга Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Данилов Алексей Борисович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Дамулин Игорь Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Дюкова Галина Михайловна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Захаров Владимир Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Иванов Михаил Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Козловский Владимир Леонидович (Санкт-Петербург), д.м.н. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Костенко Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова», г.н.с. ФАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ Москвы»

Лобзин Сергей Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; член Всемирной федерации неврологов, вице-президент Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга, действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств

Мазо Галина Эльвна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева»; гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

Наприенко Маргарита Валентиновна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Путлина Марина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Семенова Наталия Владимировна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева»

Скоромец Александр Анисимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., академик РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. академ. И.П. Павлова» Минздрава России

Торопова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Филатова Елена Глебовна (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Шавловская Ольга Александровна (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НТП биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board

Science Editor

Golubev V.L., DM Sci, professor

Barinov A.N., PhD Med, associate prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vorobieva O.N., DM Sci, prof. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Danilov A.B., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Damulin I.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dyukova G.M., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zakharov V.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ivanov M.V., DM Sci, prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Kamchatnov P.R., DM Sci, prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Kozlovsky V.L., DM Sci, prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Kostenko E.V., DM Sci, prof. of Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher in Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russia

Lobzin S.V., DM Sci, prof. of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, member of the World Federation of Neurologists, vice president of the Association of Neurologists of St. Petersburg, full member (academician) of the Petrovskaya Academy of Sciences and Arts, Saint Petersburg, Russia

Mazo G.E., DM Sci, chief researcher in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Makarov I.V., DM Sci, prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the North-West Federal District, chairman of the Child Psychiatry Section of the Russian Society of Psychiatrists, Saint Petersburg, Russia

Naprienko M.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Putilina M.V., DM Sci, prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Semyonova N.V., DM Sci, chief researcher in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, Russia

Skoromets A.A., DM Sci, prof., RAS acad., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

Toroptsova N.V., DM Sci, head of Osteoporosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Filatova E.G., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Shavlovskaya O.A., DM Sci, freelance researcher in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Вторично-прогрессирующий склероз в России, медико-социальная характеристика пациентов и актуальные задачи терапии

Я. В. Власов^{1,2,5}, Н. В. Полярная³, Т. А. Фомина³, Н. Ю. Лащ⁴, М. Р. Гусева⁴, А. Н. Бойко^{4,5,6}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²Общероссийская общественная организация инвалидов – больных рассеянным склерозом (ОООИБРС), Москва

³Центр гуманитарных технологий и исследований «Социальная Механика», г. Самара

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵Общероссийская общественная организация «Российский комитет исследователей рассеянного склероза», Москва

⁶Институт клинической неврологии и отдел нейроиммунологии ФЦ мозга и нейротехнологий ФМБА, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время появилась возможность лечения вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. Это наиболее неблагоприятный тип течения РС, и в статье проводится медико-социальный анализ этой группы пациентов. Получены данные, что эти пациенты являются высокоактивными членами общества, как правило семейными, поэтому их неучастие в общественно полезном труде существенно влияет на жизнь общества в целом. Многие из них получают препараты для патогенетического лечения РС, которые не действуют на данной стадии РС. Таким образом, большие затраты на закупку медикаментов не только не помогают этим пациентам, но и являются нерациональным расходом государственных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вторично прогрессирующий РС, социальная активность, качество жизни, лечение ВПРС, сипонимод.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Медико-социальный статус больных анализировался ООО «Социальная механика» при поддержке компании «Новартис», основные разделы исследования проводились без конфликта интересов.

Secondary progressive sclerosis in Russia, medical and social characteristics of patients and urgent tasks of therapy

Ya. V. Vlasov^{1,2,5}, N. V. Polyarnaya³, T. A. Fomina³, N. Yu. Lasch⁴, M. R. Guseva⁴, A. N. Boyko^{4,5,6}

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²All-Russian Public Organization of Disabled People – Patients with Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

³Centre of Humanitarian technologies and research 'Social Dynamics', Samara, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Russian Committee of Researchers of Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

⁶Institute of Clinical Neurology and Neuroimmunology Department of Federal Brain and Neurotechnologies Center, FMBA, Moscow, Russia

SUMMARY

Currently, it is possible to treat secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). This is the most unfavorable type of multiple sclerosis (MS) and the article provides a medical and social analysis of MS course at this group of patients. There is evidence that these patients are highly socialized members of society, usually family members, so their non-participation in socially useful work significantly affects the whole life of society. Many of them receive pathogenetic treatment drugs that do not work at this stage of MS. That is, the large cost of purchasing medicines not only does not help these patients, but also is an irrational expenditure of public funds.

KEY WORDS: SPMS, social activity, quality of live, therapy of SPMS, siponimod.

CONFLICT OF INTEREST. The medical and social status of patients was analyzed by Social Mechanics LLC with the support of Novartis, the main sections of the study were conducted without conflicts of interest.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы с непредсказуемым клиническим течением и весьма вариабельными клиническими исходами [7]. Количество больных РС во всем мире неуклонно нарастает, что связано как с влиянием эпигенетических внешних факторов, так и улучшением диагностики и лечения [3, 8]. Неврологическая инвалидность, связанная с РС, обычно влияет на продуктивные годы жизни, чаще всего у молодых и средних взрослых [7, 23].

Условно выделяют три основных клинических течения (фенотипа) РС: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС) и первично-прогрессирующий (ППРС).

Из-за отсутствия объективных критериев для разделения клинических фенотипов Фред Люблин и др. (2014) предложили классифицировать их на основе: 1) активности заболевания на активные и неактивные формы (с учетом частоты обострений и результатов МРТ) и 2) прогрессирования заболевания или без прогрессирования (на основе показателя инвалидизации EDSS) [16, 22]. Ключевые различия существуют между РРС и прогрессирующими формами РС, с точки зрения лежащих в основе патологических процессов, как показано на схеме развития РС, от субклинических стадий (РИС – радиологически изолированный синдром) и первых клинических эпизодов (КИС – клинически изолированный синдром) к РРС

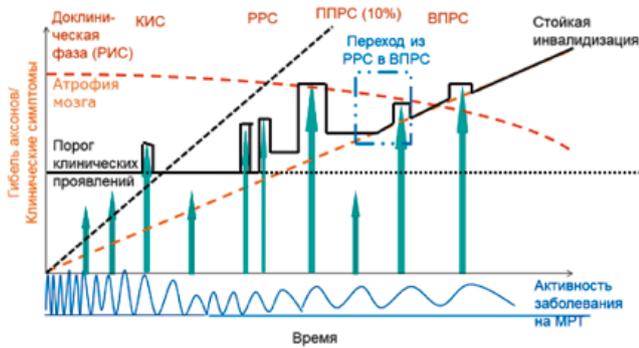


Рисунок 1. Варианты клинического течения РС (сплошная линия) от радиологически изолированного синдрома (РИС), клинически изолированного синдрома (КИС) до ремиттирующего РС (РРС) и вторично-прогрессирующего РС (ВПРС). Стрелками показаны субклинические и клинически проявляющиеся обострения, которые превышают порог клинических проявлений. Синими волнами показана активность на МРТ, которая не всегда совпадает с клиническими проявлениями. На этом фоне коричневым показана неуклонно нарастающая атрофия мозга. В течение РС крайне важен этап: это переход из РРС в ВПРС, когда надо менять тактику лечения.

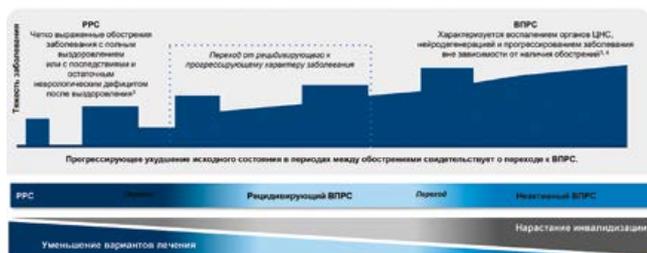


Рисунок 2. Смена типа течения РС с РРС на ВПРС сопровождается уменьшением возможностей терапии, что делает крайне важным регистрацию переходного периода.

Примечание: ЦНС – центральная нервная система; СМЖ – спинно-мозговая жидкость; РРС – ремиттирующий РС; ВПРС – вторично-прогрессирующий РС.

и затем к ВПРС. 10% пациентов имеют ППРС, диагностика и лечение которого также имеют ряд важных особенностей [1]. 75% больных с РРС по мере длительности болезни переходят в ВПРС, вначале ВПРС с обострениями, затем в ВПРС без обострений (рис. 1) [4, 23].

Прогрессирующие формы РС (ВПРС и ППРС) имеют некоторые общие клинические и патологические особенности [4, 14]. Их объединяют и более тяжелое течение, и трудности в лечении. Современные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), показаны пациентам с РРС или только с ВПРС с обострениями. По мере перехода из РРС в ВПРС терапевтические возможности уменьшаются из-за:

- 1) нарастания нейродегенеративного процесса (рис. 2) [12];
- 2) феномена распространения аутоиммунных реакций (epitope spreading), когда аутоиммунно-воспалительная реакция на определенный антиген сменяется бурной поликлональной активацией [19, 24];
- 3) на данном этапе резервных возможностей мозга за счет нейропластичности и релокализации функций уже недостаточно, чтобы компенсировать поражения, и нарушения становятся необратимыми [21].

У многих пациентов при наступлении ВПРС воспалительная активность заболевания, проявляющаяся обострениями, может существенно снижаться или отсутствовать при сохраняющемся неуклонном прогрессировании инвалидизации. Большинство ранее проведенных исследований препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), не продемонстрировали однозначной эффективности в отношении влияния на прогрессирование инвалидизации при ВПРС [9, 10, 11], что сохраняет актуальность поиска новых препаратов для этой категории пациентов. В связи с этим постановка диагноза ВПРС часто запаздывала, так как не вызывала позитивных эмоций ни у пациентов и их родственников, ни у курирующих неврологов [5, 6].

Раннее выявление пациентов, переходящих на ВПРС, является одной из ключевых проблем, с которыми сталкиваются клиницисты. В частности, симптомы, которые преобладают во время поздних РРС и ранних ВПРС, неразличимы. Несмотря на последние достижения в нашем понимании этого заболевания, существует много трудностей, связанных с диагностикой и своевременным лечением ВПРС. Отсутствие общепринятого определения и диагностических критериев, биохимических и МРТ-маркеров ВПРС, ограниченные возможности лечения и географические различия являются одними из проблем, с которыми сталкиваются клиницисты в рутинной клинической практике.

В связи с этим важно наиболее полно охарактеризовать популяцию больных ВПРС в каждой стране. Это также связано и с тем, что недавно появился препарат, зарегистрированный в качестве патогенетического лечения ВПРС (с обострениями, и без них). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (EXPAND) по оценке эффективности и безопасности сипонимода при ВПРС продемонстрировано снижение риска подтвержденной в течение 3 месяцев инвалидизации (3м-ППИ) среди пациентов с ВПРС на 21% по сравнению с группой плацебо [11]. Сипонимод был также эффективен в подавлении воспалительной активности РС, что подтверждено уменьшением количества очагов с контрастным усилением и темпов нарастания объема очагов демиелинизации, по данным МРТ [11] (рис. 3).

Подробная клиничко-демографическая характеристика этой группы больных позволит четко спланировать потребности в разных видах лечения

Цель исследования: изучение текущего состояния здоровья и условий жизни пациентов со вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (далее ВПРС); оценка эффективности и актуальных задач терапии ВПРС.

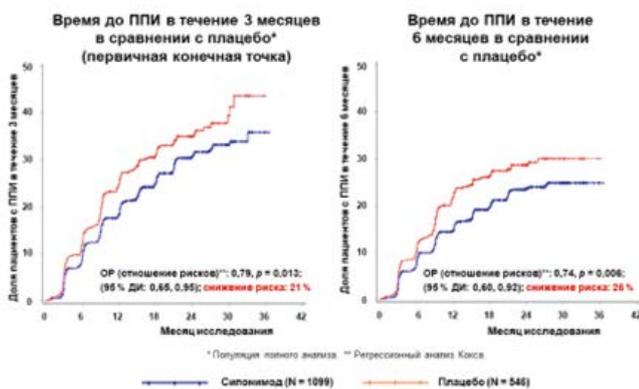


Рисунок 3.

Таблица 1
Территориальные группы опрошенных пациентов

Регион	Количество, чел.	Доля, %
Москва	36	7,2
Московская область	28	5,6
Санкт-Петербург	29	5,8
Ленинградская область	25	5,0
Волгоград	33	6,6
Казань	35	7,0
Новосибирск	33	6,6
Пермь	33	6,6
Ростов-на-Дону	30	6,0
Самара	45	9,0
Томск	33	6,6
Тюмень	34	6,8
Ульяновск	41	8,2
Уфа	32	6,4
Челябинск	33	6,6
Всего	500	100,0

Исследование проведено Общероссийской общественной организацией инвалидов – больных РС (ООО-ИБРС) при поддержке центра гуманитарных технологий и исследований «Социальная механика» и Российского комитета исследователей РС (РОКИРС). Использовался анкетный опрос пациентов с установленным диагнозом ВПРС и неврологов из того же региона, специализирующихся в области РС. Сбор информации осуществлялся с 01 мая по 01 октября 2020 года. Всего опрошено 500 пациентов, проживающих в 15 регионах РФ (табл. 1). В ходе исследования в 15 регионах РФ в качестве экспертов был опрошен 51 врач-невролог, специализирующийся в лечении РС. Ежегодно через этих врачей проходят: от 30 до 100 человек (27,5% опрошенных врачей указали эти рамки), от 100 до 500 человек (31,4% врачей), свыше 700 человек (33,3% опрошенных специалистов). Обработка результатов проводилась при помощи специализированного пакета обработки социологических данных IBM SPSS Statistics 26

Результаты исследования

1. Демографические и социальные характеристики

Среди опрошенных преобладали женщины (2/3), из них 73% в возрасте 40 лет и старше (рис. 4). Пациенты имели высокий образовательный уровень – образование преимущественно высшее и незаконченное высшее (52,7%) или среднее специальное (35,6%). Пациенты имели большой трудовой стаж и высокий профессиональный статус до болезни; в настоящее время преимущественно незанятые по причине инвалидности (71,6% не работают). Инвалидность имеют 92% пациентов, преимущественно второй группы (48,3%) (рис. 5). Статистика по инвалидности опрошенных пациентов с ВПРС коррелирует с представлениями о структуре инвалидности врачей-неврологов: в обоих случаях преобладающей является вторая группа инвалидности, за ней стоят третья и первая группы, доля не имеющих инвалидность не превышает 9,0%. Схожесть цифр

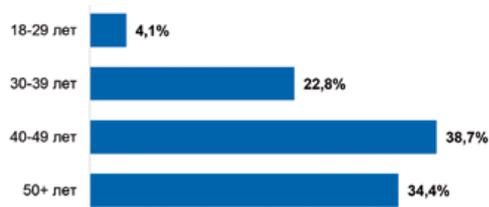


Рисунок 4. Возраст пациентов с ВПРС, включенных в исследование.



Рисунок 5. Динамика степени инвалидизации пациентов с ВПРС.

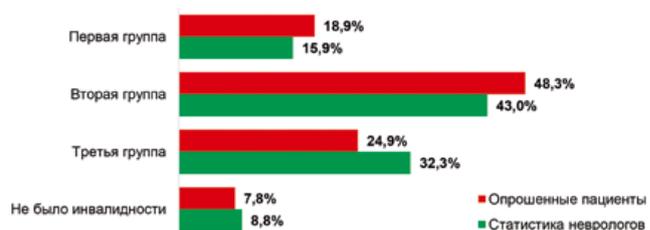


Рисунок 6. Стаж инвалидности пациентов с ВПРС в оценках пациентов и врачей.

по структуре инвалидности в ситуации ВПРС в оценках врачей и полученных в ходе опроса пациентов указывает на достоверность данных исследования (рис. 6).

В семье проживают подавляющее большинство опрошенных, одинокие составляют только 9,0%. Также у большинства есть дети: один (43,2%) ребенок, двое (25%) и более (5,7%). У 30,6% больных имеются несовершеннолетние дети. Таким образом, большинство пациентов с ВПРС – люди среднего возраста с высоким образованием, ведущие активную социальную жизнь, адекватное лечение и восстановление которых будет безусловно способствовать улучшению социальных и семейных отношений. То, что большинство из них имеют инвалидность, указывает на дополнительную нагрузку на них и членов их семей. Расходы на РС, как недавно было показано для 16 европейских стран, в том числе в России, обусловлены не столько прямыми затратами на лекарственные препараты, а с непрямыми и косвенными расходами из-за выбывания пациентов и членов их семей из трудовой жизни общества [2, 14].

2. Характеристики течения заболевания и клиническое состояние при ВПРС

ВПРС имеет менее благоприятное течение по сравнению с РС. Под прогрессированием неврологи понимают неуклонное нарастание неврологических нарушений, оцениваемое по расширенной шкале инвалидизации EDSS. В первое время обострения могут случаться, но с течением

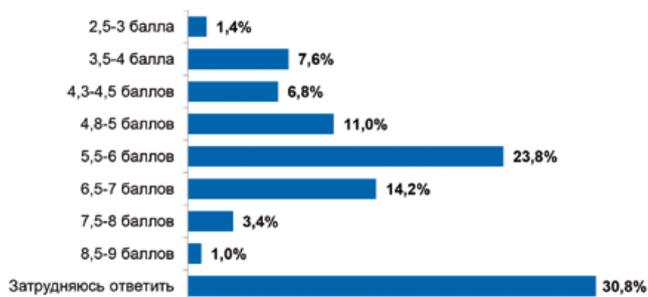


Рисунок 7. Тяжесть состояния пациентов по шкале EDSS при самооценке.



Рисунок 8. Самооценка пациентами динамики самочувствия за последний год.

времени полностью прекращаются. ВПРС характеризуется отсутствием обострений, симптомы медленно нарастают со временем. Это лежит в основе современного определения клинического термина ВПРС [15].

Больные ВПРС не всегда могут сами отслеживать формальные параметры в оценке своего состояния: почти треть (30,8%) опрошенных затруднились с ответом на вопрос о балле инвалидизации по шкале EDSS. Если ориентироваться на ответы участников исследования, чаще пациен-



Рисунок 9. Самооценка пациентами с ВПРС выраженности отдельных симптомов, распределение ответов по каждому симптому (в процентах).

ты с ВПРС имели 4,8–7,0 балла по шкале инвалидизации EDSS (5,5–6,0 балла – самый распространенный ответ [23,8%]; всего в интервале 4,8–7,0 балла оказалось 49,0% опрошенных) (рис. 7).

Врачи более четко знают динамику оценки по этой шкале. Но многие врачи указали, что ВПРС был поставлен этим пациентам при наличии инвалидизации в 4 балла и выше (80,4%), что уже указывает на определенную стойкую инвалидность при постановке ВПРС, а 7,8% неврологов оценивали тяжесть РС выше 7 баллов по EDSS, что означает постоянную постороннюю помощь при ходьбе или пользование коляской. К сожалению, врачи пока не используют в качестве одного из методов, позволяющих верифицировать наличие признаков прогрессирования у пациента, новый инструмент – онлайн-анкеты MSProDiscuss [26].

В рамках исследования пациентам было предложено дать общую оценку вектора изменений в самочувствии за последний год. Такая самооценка является косвенным показателем и качества жизни, и в некотором смысле эффективности проводимой терапии. Подавляющее большинство имеющих диагноз ВПРС негативно оценивают динамику собственного самочувствия за последний год. Общая доля отрицательных оценок достигает 70%, что более чем в два раза выше удельного веса оценок нейтральных и положительных (68,8 в сравнении с 28,4%) (рис. 8). При этом неблагоприятный вариант клинического течения ВПРС без обострений был у 37,4% больных.

Наиболее частые симптомы, доставляющие неудобства подавляющему большинству пациентов с ВПРС, – это трудности в передвижении и коммуникациях вне дома, нарушения равновесия и походки, трудности в передвижении по дому и в занятии домашними делами, быстрая усталость и недостаток энергии (более 55% опрошенных назвали симптомы как постоянные или частые). Симптомы, доставляющие неудобства значительному числу пациентов с ВПРС, касаются отдельных проявлений – трудностей с концентрацией, нарушений мочеиспускания, нарушений работы кишечника, головокружений (симптомы встречаются постоянно или часто у 35–50% пациентов). Реже отмечают пациенты с ВПРС нарушение памяти, ухудшение зрения, неприятные ощущения в теле, а также такие особенности психического состояния, как тревога, подавленность и тоска, нервозность и раздражительность (часто встречаются у 30%, время от времени – у 20–30% пациентов) (рис. 9).

По мнению пациентов, основные трудности, с которыми сталкиваются опрошенные в семейной жизни, касаются в первую очередь бытовых моментов – это затруднения в выполнении домашних обязанностей (36%) и трудности материального характера (27%) (рис. 10). При этом доля отмечающих, что постановка диагноза привела к охлаждению в отношениях с близкими, сравнительно невелика (7% опрошенных), однако именно ее важно принимать во внимание, ибо эта группа более других нуждается в психологической поддержке извне.

Как уже было сказано, трудовые траектории пациентов с ВПРС претерпели существенные изменения. Пациенты с ВПРС «на входе» в болезнь имеют значительный трудовой опыт и высокую квалификацию. Однако этот тип

рассеянного склероза для большинства влечет за собой завершение трудовой карьеры и (или) понижение профессионального статуса. По данным нашего исследования, работающих среди пациентов с ВПРС менее 30,0% (на продолжение трудовой деятельности указали 28,4% опрошенных). Это указывает на необходимость не только социальной поддержки, но и правильной трудовой ориентации этих относительно молодых пациентов. Почти все опрошенные указали, что основная причина отказа от трудовой деятельности – отсутствие возможности выполнять прежнюю работу из-за состояния здоровья (83,0% от всех ответов), но только 9,0% предпринимали усилия по поиску работы с подходящими условиями труда.

Пациенты с ВПРС в настоящее время острее всего нуждаются в эффективной инновационной терапии и улучшении медицинского обслуживания, в денежных выплатах и бесплатных лекарствах (30–48% ответов опрошенных). На втором месте по остроте стоят социальные потребности в сопричастности и реинтеграции: возможность ощущать себя полноправным членом общества, потребность в безбарьерной среде и во внимании со стороны окружающих (28% ответов опрошенных по каждому пункту).

Представления врачей о потребностях больных с ВПРС имеют свои акценты. На первом месте также доступность эффективной инновационной терапии: врачи и пациенты единодушны в выделении самой актуальной потребности людей с ВПРС (мнение 84% врачей). На втором месте по остроте, в представлениях врачей, стоят вопросы создания комфортной среды жизнедеятельности (потребности в специальных технических средствах для самообслуживания, передвижения и самостоятельного получения информации, потребность в безбарьерной среде), вопросы доступности консультаций специалистов по правовым и медицинским темам и потребности в бесплатных лекарствах (45–55% ответов врачей). Третье место среди потребностей больных ВПРС, по мнению врачей, занимают социальная потребность ощущать себя полноправным членом общества (33%), потребность в материальной поддержке за счет выплат и компенсаций (29%).

Дополнительно была оценена распространенность ситуации поздней диагностики ВПРС. Большинство неврологов оценивают эту ситуацию как редкую (29,4%) или относительно редкую (49,0%). Но 21,6% врачей-неврологов назвали такую ситуацию повсеместно распространенной. Их оценки указывают на сохраняющуюся актуальность вопроса технологии уточнения диагноза ВПРС. Проблема поздней диагностики ВПРС, по мнению специалистов, связана прежде всего с отсутствием четких критериев этого заболевания и его дифференциации по сравнению с текущим хроническим состоянием пациента (мнение 65,0% опрошенных), а также с отсутствием вариативности схем терапии при ВПРС (56,9% врачей указали на нехватку терапевтических опций). Сложность диагностики ВПРС во многом определяется недостаточной сфокусированностью неврологов поликлиник на проблеме вторичного прогрессирования РС (41,2%), а также неграмотностью самих больных, влекущей за собой позднее обращение к врачу с симптомами регрессии (33,0% опрошенных). Недостаток оборудования и методик для диагностики ВПРС называют

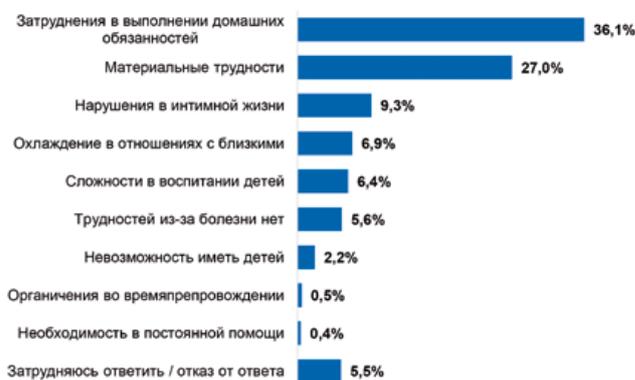


Рисунок 10. Трудности в семейной жизни пациентов, вызванные заболеванием, согласно самооценке.

в качестве причины позднего выявления осложнения 19,6% опрошенных врачей (рис. 11). Больные РС должны обладать определенной квалификацией в оценке собственного состояния и отслеживания симптомов, чтобы своевременно обращаться к врачу для коррекции терапии. Неграмотность самих больных вносит свой вклад в затягивание сроков диагностики заболевания. В этой связи повышается актуальность просветительской работы среди пациентов, вовлечение их в работу образовательных проектов (школ пациентов).

3. Оценка адекватности медицинской помощи больным с ВПРС

Активность протекания патологического процесса является наиболее значимым фактором подбора терапии врачами-неврологами (26,8% ответов). Решающую роль играют длительность и темпы прогрессирования заболевания. Значимым критерием выбора лекарственной терапии, по словам врачей, являются характеристики фармацевтических препаратов: наличие показаний и противопоказаний, степень эффективности применения и терапевтические возможности (всего 23,5% ответов). При назначении специалисты учитывают безопасность применения отдельных лекарственных средств, возможные риски и побочное действие, а также переносимость препаратов пациентами. Индивидуальные особенности и условия жизни пациента указали среди критериев назначения терапии 17% врачей. При подборе лекарственной терапии неврологи также указывают на проведение комплексной оценки состояния пациента с учетом наличия сопутствующих заболеваний, оценки психофизиологического состояния пациента, в том числе степени его когнитивных и эмоциональных нарушений. Динамическая оценка состоя-



Рисунок 11. Факторы поздней диагностики ВПРС, по мнению неврологов – специалистов по РС.



Рисунок 12. Препараты, назначаемые пациентам с ВПРС (ответы врачей), на момент опроса и за время наблюдения.

ния больного на основании данных обследования позволяет подкрепить мнение врача о необходимости изменения схемы лечения и назначения лекарственных препаратов. В ответах специалистов есть указания на отслеживание состояния на основе данных лабораторных анализов крови и МРТ.

Динамическое наблюдение позволяет оценить эффективность предшествующей терапии, чтобы на основании этого выбрать наиболее подходящие схемы лечения с учетом индивидуальных реакций пациентов. В данном разделе мы приведем только один из аспектов по организации помощи больным ВПРС – оценку препаратов, которые они используют. В этой связи надо напомнить, что для лечения ВПРС с обострениями ранее был разрешен высокодозный интерферон-бета (ИФН-β), в редких случаях – недавно разрешенный в Российской Федерации окрелизумаб, имеется практика назначения митоксантрона по врачебной комиссии, но последний препарат используется все реже из-за риска острых лейкозов и поражения сердца [20, 25]. Препаратов из группы ПИТРС, которые могут быть назначены при ВПРС без обострений, вообще раньше не было. Эти проблемы могут быть решены при адекватном использовании сипонимода.

Из рисунка 12 видно, что более 60% больных получают ПИТРС вне рекомендаций и инструкций к препаратам. Такие препараты, как глатирамера ацетат (17,6%) диметилфумарат (9,8%), финголимод (17,6%), терифлуноמיד (19,6%) и тем более дорогостоящие алемтузумаб (19,6%) и натализумаб (25,5%) не должны назначаться пациентам с ВПРС независимо от присутствия или отсутствия обострений [17]. Врачи-неврологи сами невысоко оценивают эффективность используемой терапии. Подавляющее большинство, 76% врачей, считают ее недостаточно эффективной, еще 12% – совершенно неэффективной. 75% опрошенных врачей указали на высокую потребу-

ность центров в эффективных лекарствах для лечения ВПРС. Таким образом, повышение качества специализированной помощи при ВПРС, помимо прочего, позволит рациональнее использовать государственные средства.

Заключение

Успешность лекарственной терапии во многом зависит от мотивации пациентов, их приверженности терапии, осознания желаемого результата и готовности выполнять рекомендации врача. Комфорт пациента в процессе терапии повышает шансы на прохождение полноценного курса лечения, поэтому при назначении препаратов врачи обращают внимание на удобство использования лекарственных средств – здесь принимается во внимание простота разведения, дозирования и введения препарата. Квалифицированный невролог может и должен объяснить пациентам и их родственникам, почему назначается данный препарат: не потому, что больше ничего нет, а потому, что в данном случае есть показания и нет противопоказаний. Появление в нашей стране препарата, который эффективен при ВПРС и значительно снижает скорость прогрессирования РС, позволит существенно улучшить помощь этой большой группе пациентов.

Список литературы / References

1. Власов ЯВ, Чураков МВ, Курапов МА, Громова ТН, Попова ЕВ, Бойко ОВ, Спирин НН, Сиверцева СА, Бельская ГН, Малкова НА, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ, Котов СВ, Грешнова ИВ, Ивашиненкова ЭИ, Бакалова МА, Бойко АН. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2018; 8 (2): 40–46. Vlasov YV, Churakov MV, Kurapov MA, Gromova TN, Popova EV, Boyko OV, Spirin NN, Sivertseva SA, Belskaya GN, Malkova NA, Habirov FA, Haybullin TI, Kotov SV, Greshnova IV, Ivashinenkova EI, Bakalova MA, Yampolskaya-Gosteva IA, Boyko AN. [Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: a medical-sociological study involving patients and neurologists] Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakov. 2018; 8 (2): 40–46. DOI: 10.17116/jnevro201811808240. Russian.
2. Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. Mult Scler 2017; 23 (2S): 155–165 DOI: 10.1177/1352458517708668.
3. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. Brain Sci. 2020; 10 (5). E305. DOI: 10.3390/brainsci10050305.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008; 372 (9648): 1502–1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
5. Davies F, Edwards A, Brain K, Edwards M, Jones R, Wallbank R, Robertson NP, Wood F. 'You are just left to get on with it': qualitative study of patient and carer experiences of the transition to secondary progressive multiple sclerosis. BMJ Open. 2015; 5 (7): e007674.
6. Davies F, Wood F, Brain KE, Edwards M, Jones R, Wallbank R, Robertson NP, Edwards A. The Transition to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: An Exploratory Qualitative Study of Health Professionals' Experiences. Int J MS Care. 2016; 18 (5): 257–264. DOI: 10.7224/1537-2073.2015-062.
7. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani M-P, Thalheim C, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2016, 9 Suppl 1, S5–S48. DOI: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
8. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2016; 34 (4): 919–939. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.016.
9. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellberg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol. 2018; 17 (5): 405–415. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3.
10. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. Neurology 2004; 63 (10): 1779–1787. DOI: 10.1212/wnl.0000145561.08973.4f.
11. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Sponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 391 (10127): 1263–1273. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
12. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017; 88 (2): 137–145. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313300.

13. Klineova S, Lublin FD. *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018; 8 (9): a028928. DOI: 10.1101/cshperspect.a028928.
14. Kobelt G., Thompson A., Berg J., Gannedahl M., Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23 (8), 1123–1136. DOI: 10.1177/1352458517694432.
15. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojan M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sala P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Luciano G, Van Pesch V, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Sánchez Menoyo JL, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016; 139 (Pt 9): 2395–405. DOI: 10.1093/brain/aww173.
16. Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sorensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr., Calabresi, P.A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R.J., Freedman, M.S., Goodman, A.D., Inglesse, M., Kappos, L., Kieseier, B.C., Lincoln, J.A., Lubetzki, C., Miller, A.E., Montalban, X., O'Connor, P.W., Peikau, J., Pozzilli, C., Rudick, R.A., Sormani, M.P., Stuve, O., Waubant, E., Polman, C.H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014, 83 (3), 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
17. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Lubetzki C, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selma J, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24 (2): 96–120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
18. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinschenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63 (10): 1788–1795. DOI: 10.1212/01.wnl.0000146958.77317.3e.
19. Quintana FJ, Patel B, Yeste A, Nyirenda M, Kenison J, Rahbari R, Fetco D, Hussain M, O'Mahony J, Magalhaes S, McGowan M, Johnson T, Rajasekharan S, Narayanan S, Arnold DL, Weiner HL, Banwell B, Bar-Or A; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Epitope spreading as an early pathogenic event in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 83 (24): 2219–2226. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001066.
20. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, Bock D, Dangond F. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol*. 2013; 13: 80. DOI: 10.1186/1471-2377-13-80.
21. Stambanoni Bassi M, Iezzi E, Pavone L, Mandolesi G, Musella A, Gentile A, Gilio L, Centonze D, Buttari F. Modeling Resilience to Damage in Multiple Sclerosis: Plasticity Meets Connectivity. *Int J Mol Sci*. 2019; 21 (1): 143. DOI: 10.3390/ijms21010143.
22. Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintore, M., Traboulsee, A.L., Trojan, M., Uitendhaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinschenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018a. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17 (2), 162–173.
23. Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B., Ciccarelli, O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018b, 391 (10130), 1622–1636.
24. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2 (2): 85–95. DOI: 10.1038/nri724.
25. Woo DA, Collins RH, Rossman HS, Stuve O, Frohman EM. Mitoxantrone-associated leukemia in multiple sclerosis: case studies. *Int J MS Care*. 2008; 10: 41–46. DOI: 10.7224/1537-2073-10.2.41.
26. Ziemssen T, Piani-Meier D, Bennett B, Johnson Ch, Tinsley K, Trigg A, Hach Th, Dahlke Fr, Tomic D, Tolley Ch, Freedman MS. A Physician-Completed Digital Tool for Evaluating Disease Progression (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool): Validation Study. *J Med Internet Res*. 2020; 22 (2): e16932. DOI: 10.2196/16932.

Статья поступила / Received 09.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 11.03.2021

Принята к публикации / Accepted 13.03.2021

Сведения об авторах

Власов Ян Владимирович, д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии¹, вице-президент², президент²
<https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Полярная Наталья Геннадьевна, рук. сектора исследований³
<https://orcid.org/0000-0002-8181-4094>

Фомина Татьяна Алексеевна, зам. директора³
<https://orcid.org/0000-0003-1997-7746>

Лаш Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики⁴

Гусева Марина Раульевна, к.м.н., проф. кафедры офтальмологии⁴
<https://orcid.org/0000-0002-0015-4152>

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики⁴, президент⁵, директор⁶
<https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²Общероссийская общественная организация инвалидов – больных рассеянным склерозом (ОООИБРС), Москва

³Центр гуманитарных технологий и исследований «Социальная Механика», г. Самара

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵Общероссийская общественная организация «Российский комитет исследователей рассеянного склероза», Москва

⁶Институт клинической неврологии и отдел нейроиммунологии ФЦ мозга и нейротехнологий ФМБА, Москва

Автор для переписки: Бойко Алексей Николаевич. E-mail: boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Власов Я. В., Полярная Н. В., Лаш Н. Ю., Гусева М. Р., Бойко А. Н. Вторично-прогрессирующий склероз в России, медико-социальная характеристика пациентов и актуальные задачи терапии. *Медицинский алфавит*. 2021; (3): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-7-13>

About authors

Vlasov Yan V.^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Polyarnaya Natalya G.³ <https://orcid.org/0000-0002-8181-4094>

Fomina Tatiana A.³ <https://orcid.org/0000-0003-1997-7746>

Lasch Natalia Yu.⁴

Guseva Marina R.⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0015-4152>

Boyko Alexey N.^{4,5,6} <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²All-Russian Public Organization of Disabled People – Patients with Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

³Centre of Humanitarian technologies and research 'Social Dynamics', Samara, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Russian Committee of Researchers of Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

⁶Institute of Clinical Neurology and Neuroimmunology Department of Federal Brain and Neurotechnologies Center, FMBA, Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author: Boyko Alexey N. E-mail: boykoan13@gmail.com

For citation: Vlasov Ya. V., Polyarnaya N. V., Lasch N. Yu., Guseva M. R., Boyko A. N. Secondary progressive sclerosis in Russia, medical and social characteristics of patients and urgent tasks of therapy. *Medical alphabet*. 2021; (3): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-7-13>



Сон – 2021

18–20 марта 2021 года в on-line формате прошел VIII Международный форум «Сон – 2021».

Организаторы форума выступили МГУ имени М.В. Ломоносова, Евразийская ассоциация терапевтов, Национальное сомнологическое общество, Евразийская ассоциация аритмологов, Сомнологическое общество Франции. В нем приняли участие сомнологи, терапевты, кардиологи, ритмологи, неврологи, пульмонологи, оториноларингологи, эндокринологи, психиатры, врачи функциональной диагностики, неонатологи и педиатры, а также студенты медицинских и биологических вузов.

Прошли выступления ведущих специалистов из России, Европы, США, которые рассмотрели нынешнее состояние развития медицины и биологии сна.

В первый день форума была представлена научная программа и проведена школа начинающего сомнолога, где ведущие сомнологи России и Европы рассказали об основах физиологии сна, основных его нарушениях (апноэ сна, инсомния, различные виды гиперсомний,

парасомний, двигательных расстройств во время сна), а также различных патологических состояниях, ассоциированных со сном, были представлены интересные клинические примеры.

Проведение школы направлено на обучение и развитие профессиональной компетенции врачей различных специальностей, а также создание универсальной среды для налаживания новых контактов и рождения новых совместных проектов в области сомнологии и медицины сна.

Во второй день, в Международный день сна, прошла основная научная программа. Профессор Дел Россо (США) выступила с докладом об открытием ею впервые в мире синдроме беспокойного сна у детей. Также она ответила на вопросы в прямом эфире.

В третий день форума была продолжена научная программа, а также проведены мастер-классы ведущих специалистов России и Европы.





А. Н. Баринов
A. N. Barinov

Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19

А. Н. Баринов¹, Л. С. Мошкхоева¹, Е. В. Пархоменко², Е. В. Эмих³, И. П. Ястребцева⁴



Л. С. Мошкхоева
L. S. Moshkoeva



Е. В. Пархоменко
E. V. Parkhomenko



Е. В. Эмих
E. V. Emikh



И. П. Ястребцева
I. P. Yastrebtsheva

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

³Сеть клиник «Инвитро», г. Воронеж

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

РЕЗЮМЕ

Во всем мире усиленно изучается болезнь, вызываемая коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), но ее воздействие на нервную систему требует дополнительных исследований. Симптомы COVID-19 у 30% больных продолжаются более 2 недель, необходимых для реконвалесценции, а у 10% пациентов – более 12 недель; это состояние получило название «длительный COVID». Оно развивается независимо от степени тяжести заболевания. Многие больные с длительным заболеванием продолжают испытывать те же симптомы, что имели в дебюте COVID-19 – астению, когнитивные нарушения (мозговой туман), одышку, головную боль, депрессию, нарушение сна, потерю обоняния и (или) вкуса. Лечение этих осложнений цитиколином, этилметилгидроксипиридина сукцинатом и комплексами витаминов группы В улучшает симптомы, но большинство таких пациентов нуждаются в деипохондризации посредством когнитивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, неврологические осложнения, anosmia, parosmia, fantosmia, автономная невропатия, когнитивные нарушения, когнитивная терапия, цитиколин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, лечение витаминами группы В.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи сообщают о возможном конфликте интересов.

Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system

A. N. Barinov¹, L. S. Moshkoeva¹, E. V. Parkhomenko², E. V. Emikh³, I. P. Yastrebtsheva⁴

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

³Invitro¹ Clinics¹ Network, Voronezh, Russia

⁴Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

SUMMARY

The current outbreak of coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) has raised great concern worldwide, but its impact on nervous system still needs more investigation. Thirty per cent of symptomatic patients with COVID-19 will have symptoms that last longer than the typical two weeks, 10% have symptoms longer than 3 months and this is called 'long-COVID'. These symptoms affect not only people with severe disease, but also those with milder cases. Many long-haulers experience the same symptoms they had during their initial fight with COVID-19, such as fatigue, cognitive impairment (or brain fog), difficulty breathing, headache, depression, insomnia and loss of the sense of taste and/or smell. Treatment of those complications with citicoline, ethylmethylhydroxypyridine succinate and vitamin B improves these symptoms in patients but most of them also need cognitive therapy for dehypochondrisation.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, neurological complications, anosmia, parosmia, fantosmia, autonomic neuropathy, cognitive impairment, cognitive therapy, citicoline, ethylmethylhydroxypyridine succinate, vitamin B treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors of the article report a possible conflict of interest.

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) вызвала беспрецедентную ипохондризацию населения и разрушение привычного уклада жизни во всем мире. COVID-19 имеет множество клинических проявлений от бессимптомного течения до тяжелого респираторного дистресса и смерти. Основные симптомы включают кашель, одышку, лихорадку, озноб, anosmia, агевзию, головокружение, астению, боль в горле, головную боль, артралгию, тошноту, рвоту и другие. В более тяжелых случаях COVID-19 может вызвать воспаление легких и тяжелый острый респираторный дистресс-синдром. В клинической картине COVID-19 обычно

доминируют пневмонит и легочная дисфункция, но также очевидно, что COVID-19 серьезно затрагивает и другие органы, и системы организма, включая центральную и вегетативную нервную системы. Имеющиеся данные указывают, что проявления нейротоксического воздействия вируса достигают 40% [1, 2]. До двух третей госпитализированных пациентов демонстрируют признаки поражения ЦНС преимущественно ишемического, в некоторых случаях геморрагического, а иногда и энцефалитического характера [3, 4]. Y. Huang и соавт. [5] обнаружили SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости методом ПЦР при энцефалите COVID-19.

Вирус *SARS-CoV-2* может вызывать повреждение нервов через прямые пути инфекции (пути кровообращения и нейрональные пути) посредством гипоксии, иммунного повреждения, рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) и другие механизмы [6]. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение *SARS-CoV-2* в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ2. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения *SARS-CoV-2* в клетку. В соответствии с современными представлениями, АПФ2 и клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов. На основании способности *SARS-CoV-2* поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и корецепторов вируса помимо АПФ2. В частности, обсуждается роль CD 147 в инвазии клеток *SARS-CoV-2*. Особое значение в развитии осложнений имеет микрососудистый COVID-19 легочно-сосудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром. Не исключена возможность развития васкулита. Проникновение вируса через эндотелиальные клетки капилляров головного мозга наиболее вероятно, поскольку они также экспрессируют очень высокие уровни АПФ2. Как только эндотелиальные клетки вовлекаются в репликацию вируса *SARS-CoV-2*, он проникает через нижележащие гладкомышечные клетки к астроцитам, микроглии и нейронам, которые также экспрессируют АПФ2 [7].

Общепринятой классификации поражения нервной системы при COVID-19 на настоящий момент не существует. Обсуждается поражение как головного, так и спинного мозга, как периферической, так и вегетативной нервной систем. Энтеральная нервная система строго взаимосвязана с кишечными глиальными клетками (EGC) и эпителием кишечника, взаимодействующими в нейроэпителиальной единице, которая является ключом к гомеостазу кишечника. EGC представляют собой антигенпредставляющие клетки, расположенные в так называемой кишечной лимфоидной ткани, которые де-факто представляют собой центральное хранилище этих лимфоцитов в организме и координируют переход от наивных лимфоцитов CD4⁺ к различным подтипам. В соответствии с этим активация EGC вирусами или их антигенами является ключевым этапом для периферического нейроглиального иммунного праймирования вирусами и отвечает за позднее начало неврологического нарушения через ось «кишечник – мозг» путем нейроинвазии [8]. Активация EGC сопровождается массовым высвобождением IL-6 и других медиаторов воспаления, которые могут способствовать развитию острого респираторного дистресса, как это наблюдается в случае цитокинового шторма, вызванного COVID-19 [9].

Несмотря на то что вопрос о повреждении гематоэнцефалического барьера дискутируется, в случае его

преодоления инфекционным агентом, во-первых, происходит репликация вируса и распространение в структуры мозга, во-вторых, нарушается циркуляция межклеточной жидкости в периваскулярных пространствах ЦНС и активируются макрофаги, развивается местное воспаление [1, 10, 11]. Идентификация вирусных частиц в глазной жидкости у некоторых пациентов с COVID-19 также указывает на то, что *SARS-CoV-2* может поражать глаза и достигать через зрительный нерв затылочной коры и других областей мозга, включая стволовые структуры [12]. Установлено, что диссеминация *SARS-CoV-2* из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. После инфицирования интраназальным путем через обонятельные эпителиальные клетки, которые обильно экспрессируют ACE 2, вирус проникает в мозг [12]. Это так называемый транссинаптический перенос, в обход гематоэнцефалического барьера.

Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв, так и о вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа, продемонстрированном морфологически [13]. Нарушения обоняния при COVID-19 можно количественно подразделить на anosmia (полную потерю обоняния) и гипосмию (частичную потерю обоняния). Общепринятой классификации нарушения запахов при COVID-19 на сегодняшний день не существует. Качественно изменение восприятия запахов (паросмия) классифицируют как: дизосмия (искажение ощущения запахов, расстройства идентификации или подмена идентификации запаха воспринимается как запах иного объекта) – объективная (синусит) и субъективная какосмия (ощущение неприятных зловонных запахов при отсутствии их источников). Субъективный вариант паросмий с большой долей вероятности можно рассматривать как вариант фантомных ощущений – фантосмий (обонятельных галлюцинаций), то есть ощущений запаха, источника которого на самом деле нет (часто это запахи жженого, гнилого или испорченного), связанных с гиперактивностью обонятельной коры на фоне отсутствия или дефицита афферентации от обонятельных рецепторов при anosmia или выраженной гипосмии. Бессознательное пациента воспроизводит прошлый опыт при отсутствии настоящего, а негативная окраска этих обонятельных галлюцинаций может быть связана с дисфункцией лимбической системы на фоне ипохондризации, стресса и сенсорной обонятельной и вкусовой депривации, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*.

Нарушения вкуса при COVID-19 подразделяются на агевзию (отсутствие вкусовых ощущений) и дисгевзию (искажение ощущения вкуса).

Было показано, что потеря обоняния зависит от тяжести COVID-19: при легкой форме COVID-19 anosmia встречается в 85,9 % случаев; при умеренной и тяжелой – в 4,5 %, а при критической форме COVID-19 в 6,9 % случаев. При этом anosmia встречалась значительно чаще (у 81,6 %), чем гипосмия (18,4 %) [14]. В этом же исследовании оценивалась степень нарушения вкусовых

ощущений (ретроназальное обоняние, которое создает чувство аромата, то есть комбинация традиционного ортоназального запаха и вкусовых ощущений): полная потеря наблюдалась у 16,5%, частичная – у 57,0%; искажение – в 10,4% случаев и лишь у 10,0% изменений вкусовых ощущений не было; в 6,1% случаев данные отсутствовали [14]. У 16,8% пациентов дебют заболевания COVID-19 начинался с обонятельных нарушений, во время возникновения других симптомов пропало обоняние у 32,8%, после других симптомов – у 44,7% и у 5,7% больных время возникновения обонятельных расстройств не удалось точно установить – пациенты, которые находились в критическом состоянии, не могли определить время, когда у них пропало обоняние.

Примечательна продолжительность обонятельной дисфункции: 1–4 дня у 11,7%; 5–8 дней у 15,9%; 9–14 дней у 12,8%; 15–30 дней у 13,9%; 31–45 дней у 11,4%; 45–60 дней у 9,8%; более 60 дней у 24,5% пациентов. Таким образом, у более чем половины (54,3%) больных обоняние полностью восстановилось в течение месяца, у 21,2% – только в течение 2 месяцев, а у четверти (24,5%) пациентов даже спустя 2 месяца обоняние полностью не восстановилось. Средняя продолжительность симптомов COVID-19 у пациентов из данной выборки составила 13,8 дня, а средняя продолжительность обонятельной дисфункции – 21,6 дня [14].

Из-за разных вариантов патогенеза и причинно-следственной зависимости субъективных вариантов качественной паросмии (дизосмии и субъективной какосмии) на сегодняшний день не существует единых официально признанных рекомендаций по лечению этих осложнений, что усугубляет страдания переболевших COVID-19. Назначение больным, испытывающим зловонные фантомии, психотропных препаратов (транквилизаторов, антидепрессантов) позволяет уменьшить наплыв бессознательного и переживания отрицательных эмоций. Работа с бессознательным в состоянии измененного сознания (гипнотерапия, прямые внушения, позитивизация) позволяет изменить эмоциональную окраску фантомии, заменив неприятные запахи приятными, а также избавить пациента от тревоги. Регрессивная гипнотерапия (регресс по эмоции страха, паники и т.п.) позволяет осознать и пережить первичную (в подавляющем большинстве случаев детскую) психотравму и связанную с ней цепь вторичных психотравм, вызывающих у пациента поведенческий (двигательный, автономный, нейрогуморальный и т.д.) автоматизм, лежащий в основе тревожно-фобического расстройства. Вывод в зону осознанности психологической проблемы (здесь гипнотерапию можно рассматривать как разновидность психоанализа) сам по себе улучшает психологическое состояние больного и облегчает последующую когнитивно-поведенческую терапию. Ревивификация диссоциированной эмоции позволяет активировать и модифицировать патологическую нейросеть, созданную чаще всего очень давно (в раннем детстве) в ходе психотравмирующей ситуации. Ассоциировав психотравму, мы превращаем ее в жизненный опыт, создаем новую, адаптивную нейросеть, повышающую стрессоустойчивость пациента. Психотерапевтические методы позволяют эффективно

улучшить психологическое состояние пациента, избавиться от субъективных страданий, но для ускорения регресса дефицитарной неврологической симптоматики требуются проведение нейротропной фармакотерапии, активация нейропластических процессов путем тренировки утраченных функций, кинезиотерапии.

Для активации репаративных процессов в периферических нервах (в том числе обонятельном, лицевом и тройничном, вовлеченных в патологический процесс при anosмии и агевзии) традиционно применяются нейротропные комплексы витаминов группы В. Витамины этой группы доказали способность восстанавливать функцию нерва даже в тех случаях, когда у пациента нет витаминного дефицита. Нейротропный комплекс витаминов группы В Ларигама® (ООО «Гротекс»), который выпускается в виде раствора для внутримышечного введения по 2,0 мл № 5 и № 10, назначается для активации нейропластических процессов. Наличие лидокаина в инъекционной форме препарата Ларигама® делает инъекции более комфортными, что повышает приверженность лечению пациентов, перенесших COVID-19. Комплекс назначается при терапии периферических невропатий в виде внутримышечных инъекций 2,0 мл № 10 ежедневно или через день в комбинации с другими методами фармакологической и нелекарственной терапии поражения центральной и периферической нервной системы.

Среди нейропротективных средств, активирующих нейропластические процессы, следует отдавать предпочтение препаратам, оказывающим комплексное действие, имеющим различные точки приложения, обладающим нейротрансмиттерным потенциалом, а также доказанным профилем безопасности, таким как цитиколин (Энцетрон). Нейропротективный эффект препарата связывают с его выраженным мембраностабилизирующим действием. Цитиколин участвует в синтезе основных фосфолипидов (фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина) клеточных мембран. Прямой репаративный эффект препарата препятствует повреждению клеточной поверхности и мембран митохондрий при воздействии факторов ишемии и гипоксии, а также при нейродегенеративных заболеваниях ингибирует апоптоз за счет уменьшения экспрессии прокаспаз. Стабилизируя мембраны, Энцетрон предотвращает процесс расщепления фосфолипидов на жирные кислоты и образование свободных радикалов. Дополнительный защитный эффект может быть связан с увеличением экспрессии в нейронах мозга белка сиртуина 1 – важнейшего фактора эндогенной нейропротекции. Энцетрон оказывает многокомпонентное нейротрансмиттерное действие: он служит донором холина при биосинтезе ацетилхолина – важнейшего нейромедиатора, с которым связывают процессы синаптической пластичности, консолидацию следов памяти, активацию коры во время бодрствования, поскольку увеличивает количество NMDA-рецепторов. Энцетрон усиливает нейрогенез, о чем свидетельствует увеличение BDNF и количество BrdU/NeuN-экспрессирующих клеток, усиливает глиогенез, что проявляется увеличением пролиферации и дифференцировки астроглии. Энцетрон повышает

высвобождение ацетилхолина в нервных окончаниях, активирует мускариновые рецепторы в ЦНС, а также способен модулировать глутаматергическую нейротрансмиссию [15]. Цитиколин может повышать уровень дофамина в полосатом теле, стимулируя его высвобождение, за счет усиления активности тирозингидроксилазы. Таким образом, Энцетрон обладает нейрорегенераторными свойствами: влияет на процессы активации нейроглии, усиливает нейрогенез и нейропластичность, стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), что делает его применение у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением центральной нервной системы, патогенетически обоснованным. Мы наблюдаем хороший регресс как дефицитарной неврологической симптоматики, так и когнитивных нарушений и симптомов астении в реабилитации больных на фоне внутримышечного применения Энцетрона 5,0 мл № 10 с последующим переходом на пероральный прием препарата 10,0 мл в течение 10–30 дней в зависимости от степени тяжести неврологических осложнений COVID-19.

Стойкие симптомы, сохраняющиеся через 3 недели у 30% больных, перенесших COVID-19, принято классифицировать как подострый COVID-19, а симптомы, продолжающиеся более 12 недель, классифицируются как хронический COVID-19 (в средствах массовой информации используется термин long-haul COVID – «длительный COVID») и наблюдаются примерно у 10% больных независимо от степени тяжести заболевания. В ближайшее время на эти состояния будет приходиться значительная часть обращений за первичной и вторичной помощью, требующих дифференцированного подхода к лечению, а также изменение стратегий реабилитации. Астенизация при подостром и хроническом COVID-19 может быть связана с вирусным или иммуноопосредованным поражением вегетативной нервной системы, что приводит к развитию ортостатической гипотензии, включая вазовагальные липотимические состояния и обмороки, а также синдром постуральной ортостатической тахикардии. Патофизиология зависит от аномальной вегетативной реакции на ортостаз: при вставании депонирование крови в нижних конечностях приводит к снижению объема циркулирующей крови, уменьшая венозный возврат к сердцу. Это активирует барорецепторы сердца и аорты, повышая симпатический тонус и выделение норадреналина и адреналина. Возникающая тахикардия компенсирует уменьшение ударного объема, а сужение сосудов чревного сосудистого русла увеличивает венозный возврат к сердцу. При ортостатической гипотензии высвобождение адреналина и норэпинефрина вызывает выраженную тахикардию, которая проявляется в виде сердцебиения, одышки и боли в груди (общие симптомы хронического COVID-19). Очень высокие уровни катехоламинов могут приводить к парадоксальному расширению сосудов, снижению симпатического тонуса и парасимпатической активации, что приводит к гипотонии, головокружению и в конечном итоге к развитию вазовагальных обмороков. Эти синдромы могут усугубляться гиповолемией, возникшей в результате дегидратации при

инфекционном заболевании и длительного постельного режима, приводящего к снижению сердечного выброса и ударного объема, гиповолемии, нарушению барорефлекса и снижению симпатического тонуса.

Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 влияет на вегетативную нервную систему [16, 17]. Взаимосвязь между ними весьма сложна: хорошо известный цитокиновый шторм при COVID-19 является результатом симпатической активации и высвобождения провоспалительных цитокинов [18, 19]. Вегетативная дисфункция, связанная с COVID-19, может быть опосредована как самим вирусом, так и иммунным ответом организма. Ортостатическая гипотензия может быть связана с выработкой аутоантител, например к α - и β -адренорецепторам, а также к мускариновым рецепторам, что позволяет предположить аутоиммунный компонент хронического COVID-19. Пациентам, перенесшим COVID-19, показана скрининговая диагностика вегетативной невропатии как отдельного осложнения метаболического синдрома, являющегося фактором риска тяжелого течения COVID-19 [20], так и в структуре неврологических осложнений COVID-19. Следует тщательно обследовать всех лиц, у которых наблюдаются одышка, учащенное сердцебиение, усталость, боль в груди, липотимические и синкопальные состояния. Существуют опросники, выявляющие симптомы вегетативных нарушений, которые могут применяться для скрининга вегетативной невропатии. К ним относится шкала невропатических симптомов и изменений (табл. 1) [21, 22].

Указанный опросник вегетативных нарушений позволяет заподозрить, но, к сожалению, не может верифицировать диагноз по причине своей субъективности.

Для более точной диагностики вегетативной дисфункции применяют инструментальные методы исследования, включающие ряд простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов или так называемые тесты Эвинга, которые были предложены в конце 1970-х годов и до сих пор являются классическим методом диагностики поражения вегетативной нервной системы [23]. Методика из пяти стандартизированных тестов D. J. Ewing включает тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест «30/15», ортостатическую пробу, тест с использованием изометрической нагрузки (табл. 2). Симпатическую дисфункцию выявляют два основных теста, основанных на изменениях артериального давления: систолический (ортостатическая проба) и диастолический (тест с использованием изометрической нагрузки). Для оценки нарушений парасимпатической иннервации сердца применяются тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест «30/15», основанные на принципах фотоплетизмограммы и выполняющиеся с помощью пульсоксиметра.

Основные кардиоваскулярные рефлекторные функциональные тесты

- Тест «глубокое дыхание» основан на ускорении ЧСС на вдохе и урежении на выдохе под влиянием блуждающего нерва. Пациент в положении лежа на спине медленно и глубоко дышит с частотой шесть дыхательных циклов в минуту (дыхательный цикл состоит из вдоха и выдоха в течение 10 секунд).

Таблица 1
Шкала невропатических симптомов
и изменений NSC (Neuropathy Symptoms and Changes)

Вегетативные (автономные) симптомы	Да / нет	Степень тяжести (+, ++, +++)	Изменения симптома (без изменений, лучше, хуже; +, ++, +++, -, - -, ---)
1. Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, не связанное с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическим стрессом			
2. Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями			
3. Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника			
4. Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин			
5. Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями			
6. Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
7. Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
8. Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными болезнями			
9. Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта			

Примечание: заполняется врачом. Каждый симптом оценивается по ряду характеристик. При наличии конкретного симптома в анкете нужно дать однозначный ответ «да» или «нет». При оценке степени выраженности симптома ставят: + (симптом слабо выражен); ++ (умеренно выражен); +++ (значительно выражен). При оценке изменений симптома для обозначения улучшения ставят: + (незначительное); ++ (умеренное); +++ (значительное); для обозначения ухудшения ставят: - (незначительное); -- (умеренное); --- (значительное) или без изменений.

- Тест Вальсальвы основан на увеличении ЧСС с развитием последующей компенсаторной брадикардии. Пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 секунд.
- Ортостатическая проба основана на повышении САД при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 минут, после чего измеряют АД, затем пациент встает, и АД измеряют на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах.
- Тест «30/15» основан на учащении ЧСС с последующим компенсаторным его урежением. Выполняется вычисление отношений ЧСС на 15-й и 30-й секундах с момента вертикализации.
- Тест с изометрической динамометрией основан на повышении ДАД в ответ на физическую нагрузку. Пациент сжимает динамометр в течение 3 минут до 1/3 максимальной силы руки.

Критерии оценки основных клинических тестов представлены в таблице 2.

Важно отметить, что наличие у пациентов одного положительного теста уже повышает вероятность КАН, а двух или более – достоверный показатель вегетативной невропатии, в то время как наличие ортостатической гипотензии в тесте Шелонга подразумевает тяжелую степень вегетативной невропатии (табл. 2).

Тест глубокого дыхания, проба Вальсальвы и тест «30/15» были нами модифицированы с использованием современного гаджета – пульсоксиметра, который приобрел особую популярность и социальную значимость в период пандемии COVID-19. В основе пульсоксиметрии лежит принцип регистрации и оценки высокочастотных дыхательных колебаний сердечного ритма, при котором определяется разница между максимальной и минимальной ЧСС во время дыхательного цикла или экспираторно-инспираторное отношение. Для проведения пульсоксиметрии используются оптические сенсоры, поглощающие инфракрасные световые сигналы, позволяющие зарегистрировать объемную пульсовую волну (рис. 1).

Фотоплетизмограмма (ФПГ) – это первичная волна, представленная на экране пульсоксиметра и используемая для дальнейшего анализа. Сенсор устанавливается на об-

Таблица 2
Кардиоваскулярные функциональные тесты (тесты Эвинга)

Тест	Техника проведения	Нормальное значение	Пограничное значение	Патологическое значение
Глубокое дыхание	Лежа на спине пациент медленно и глубоко дышит с частотой 6 дыхательных циклов в минуту	> 10%		< 7% (умеренная) < 3% (тяжелая)
Тест Вальсальвы	Пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с	> 1,21	1,11–1,20	< 1,10
Ортостатическая проба, мм рт. ст.	Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 минут, после чего измеряют АД. Затем пациент встает, и АД измеряют на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах	< 10	11–29	> 30
30/15	В ортостатической пробе оценивают интервал R-R через 15 и 30 с	> 1,04	1,01–1,03	< 1,00
С изометрической динамометрией, мм рт. ст.	Пациент сжимает динамометр в течение 3 минут до 1/3 максимальной силы руки	> 16	11–15	< 10

ласть концевой фаланги пальца или мочки уха. Световой сигнал, излучаемый светодиодами, проходя через кровь и ткани, улавливается фотоприемником. Принцип формирования первичного толчка заключается в том, что во время систолы создается объемная волна, распространяющаяся от аорты до мельчайших сосудов, вызывая краткосрочное расширение сосудистой стенки, которая фиксируется как первый пик на сенсоре. С каждым сердечным сокращением изменяется объем кровеносных сосудов. Благодаря математическому анализу этих колебаний появляется возможность измерить частоту сердечных сокращений и, в свою очередь, рассчитать ВРС (рис. 2).

Результаты пульсоксиметрических проб с глубоким дыханием сопоставимы с результатами количественного вегетативного тестирования аппаратом Case-4 и могут служить основанием для установления диагноза вегетативной невропатии как у больных хроническим COVID-19, так и у пациентов с метаболическим синдромом [24]. Лечение вегетативных невропатий в структуре хронического COVID-19 должно включать в себя препараты, подавляющие каскад метаболических и сосудистых нарушений, блокирующие основные пути повреждения нервной системы при COVID-19 и стимулирующие регенеративные нейропластические процессы. Окислительный стресс, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной реагентной способностью. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и, как следствие, развитие повреждения центральной и вегетативной нервной системы. Для преодоления окислительного стресса необходимо применение экзогенных антиоксидантов и антигипоксантов, таких как производное янтарной кислоты этилметилгидроксипиридина сукцинат (Эврин). Эврин способен подавлять образование супероксид-радикала, что делает данный препарат перспективным для использования в качестве средства патогенетической терапии повреждения нервной системы при COVID-19. Механизм действия Эврину обусловлен антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами: подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы, улучшает структуру и функцию мембраны клеток, модулируя активность мембраносвязанных ферментов (Ca^{2+} -независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи и делает применение этого препарата целесообразным не только при остром, но и при хроническом COVID-19.

Использование нейротропных (способствующих регенерации нерва) комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, ускоряет репаративные процессы в периферическом нерве, стимулирует нейропластичность и снижает выраженность вегетативных расстройств. Фармакологическое и нейробиологическое

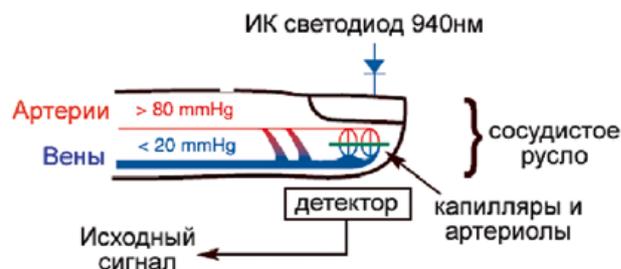


Рисунок 1. Схематическое изображение оптического сенсора пульсоксиметра, установленного на концевой фаланге пальца. Инфракрасное излучение проходит через всю толщину пальца и регистрируется с помощью фотодетектора, который преобразует свет в напряжение (преобразователь «свет – напряжение») или частоту (преобразователь «свет – частота»).

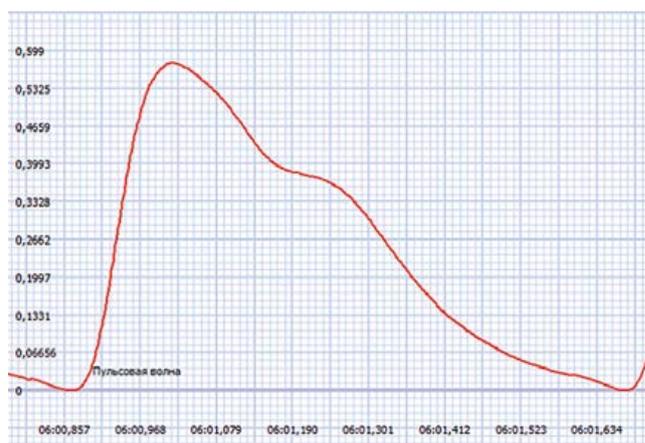


Рисунок 2. Фотоплетизмограмма.

взаимодействие пяти активных компонентов нейротропного комплекса Ларигама® (тиамина гидрохлорида 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг, цианкобаламина 1 мг, лидокаина гидрохлорида 20 мг, калия гексацианоферрата) получило название «пентасинергия» [25]. Пентасинергия включает: 1) усиление опиоидной, норадренергической и серотонинергической антиноцицептивной активности; 2) повышение активности глутамат-декарбоксилазы – увеличение синтеза ГАМК из глутамата; 3) уменьшение нейrogenного воспаления, восстановление структуры и функции нервов; 4) трансметилирование гомоцистеина в метионин, восстановление сфингозина и фосфатидилхолина мембран нервов; 5) пролонгирование НПВП-индуцированного блокирования синтеза медиаторов воспаления.

Одновременное применение тиамин (B_1), пиридоксина (B_6) и цианкобаламина (B_{12}) стимулирует аксоплазматическую часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Кроме того, посредством усиления энергообеспечения (аденозинтрифосфат) поддерживается аксоплазматический транспорт, что особенно важно для восстановления трофической функции нерва. Пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков и сфингозина – структурного элемента мембраны нервного волокна и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (серотонина, норадреналина). Цианкобаламин участвует в делении всех клеток нашего

организма, включая кроветворение, принимая активное участие в цикле Кребса, превращая метилмалоновую кислоту в сукцинил-Коэнзим А, а также способствует транметилированию гомоцистеина в метионин, что обеспечивает доставку жирных кислот в клеточную мембрану и миелиновую оболочку, участвуя в их синтезе. Вегетативная невропатия приводит к мальабсорбции витамина В₁₂, поэтому у пациентов, перенесших COVID-19, необходим контроль общего цианокобаламина в крови или его активного метаболита – холотрансферина и дополнительно одного из веществ, в метаболизме которых участвует витамин В₁₂ (гомоцистеин или метилмалоновая кислота). Применение витамина В₁₂ способствует не только ремиелинизации (за счет активации транметилирования, обеспечивающей синтез фосфатидилхолина – важного компонента мембраны нервных клеток). Инъекционное введение Ларигама[®] позволяет преодолеть синдром мальабсорбции и достичь терапевтической концентрации метаболитов тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в плазме. Для достижения клинически значимого результата достаточно курса из 10 внутримышечных инъекций 2,0 мл раствора Ларигама[®].

Немедикаментозное лечение ортостатической гипотензии в структуре подострого и хронического COVID-19 должно включать:

- 1) исключение алкоголя и препаратов, усугубляющих течение ортостатической гипотензии (α - и β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, нитратов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, агонистов дофаминовых рецепторов, опиоидов, транквилизаторов, миорелаксантов и трициклических антидепрессантов);
- 2) увеличение потребления жидкости (2,5 л/сут) и соли (10–20 г/сут);
- 3) избегание резкого перехода в вертикальное положение из положения сидя, длительного пребывания в стоячем положении и воздействия высоких температур (горячего душа);
- 4) ношение компрессионных чулок, бандажа на животе при ходьбе и длительном стоянии, перекрещивание ног в стоячем положении;
- 5) поднятие головного конца кровати на время сна на 15–23 см.

Таким больным в раннем восстановительном периоде после перенесенного COVID-19 показано ограничение тяжелых физических нагрузок, но дозированные физические нагрузки и лечебная ходьба не противопоказаны, а, наоборот, способствуют скорейшей реабилитации. Эффективны простые физические изометрические контрманевры, включающие длительное напряжение мышц бедер и ягодиц (что увеличивает венозный возврат к сердцу и повышает артериальное давление), приседание. Рекомендуется по возможности избегать положения лежа на спине, тем самым снижая тенденцию к чрезмерному повышению артериального давления в этом положении. При выраженной ортостатической гипотензии и отсутствии артериальной гипертензии лежа возможно применение препаратов, увеличивающих объем циркулирующей крови – флудрокортизона ацетата 0,1–0,3 мг/сут *per os*, но при этом необходимо контролировать задержку

жидкости и дополнительное назначение препаратов калия. Симпатомиметик мидодрин (агонист α -1-адренорецепторов) усиливает сужение сосудов и венозный возврат к сердцу и может эффективно лечить ортостатическую гипотензию у пациентов при отсутствии артериальной гипертензии лежа, однако тот вследствие того факта, что адреналин способствует агрегации тромбоцитов, лечение мидодрином может быть рискованным для пациентов с индуцированными COVID-19 коагулопатиями. В остальном лечение больных с ортостатической гипотензией при хроническом COVID-19 мало отличается от лечения вегетативных невропатий при сахарном диабете и метаболическом синдроме [26].

Своевременная и правильная диагностика неврологических осложнений COVID-19 лежит в основе выбора стратегии ведения таких пациентов. Для эффективного подбора терапии пациентам с хроническим COVID-19 требуется междисциплинарный подход, включающий участие терапевта, невролога, психотерапевта и врачей других специальностей в зависимости от коморбидности пациента.

Список литературы / Reference

1. Temporary emergency guidance to US stroke centers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: On Behalf of the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke*. 2020; 51 (6): 1910–1912. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030023>.
2. Song E., Zhang C., Israelow B. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *Journal of Experimental Medicine*. 2021; 218 (3): e20202135. <https://doi.org/10.1084/jem.20202135>.
3. Miners S., Kehoe P.G., Love, S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Therapy*. 2020; 12 (1): 170. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>.
4. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; (88): 945–946. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>.
5. Huang Y.H., Jiang D., Huang J.T. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19. *Encephalitis. Brain, behavior, and immunity*. 2020; (87): 149. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.012>.
6. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; (87): 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
7. Karuppan M., Devadoss D., Nair M., et al. SARS-CoV-2 Infection in the Central and Peripheral Nervous System-Associated Morbidities and Their Potential Mechanism. *Molecular neurobiology*. 2021; 1–16. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02245-1>.
8. Esposito G., Pesce M., Seguella L., et al. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV2 neuroinvasion? *Brain, behavior, and immunity*. 2020; (87): 93–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.060>.
9. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; (87): 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
10. Hartung H.P., Aktas O. COVID-19 and management of neuroimmunological disorders. *Nature reviews. Neurology*. 2020; 16 (7): 347–348. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0368-9>.
11. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
12. Karuppan M., Devadoss D., Nair M., et al. SARS-CoV-2 Infection in the Central and Peripheral Nervous System-Associated Morbidities and Their Potential Mechanism. *Molecular neurobiology*. 2021; 1–16. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02245-1>.
13. Torabi A., Mohammadbagheri E., Akbari Dilmaghani N., et al. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS chemical neuroscience*. 2020; 11 (13): 1909–1913. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00249>.
14. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Beckers E., et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 2021; <https://doi.org/10.1111/joim.13209> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13209>.
15. Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M., et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clinical interventions in aging*. 2015; (10): 1421–1429. <https://doi.org/10.2147/CIA.S87886>.
16. Steardo L., Steardo L., Jr Zorec, R. Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta physiologica*. 2020; 229 (3): e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>.
17. Li Y., Li H., Fan R., et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2016; 59 (3): 163–169. <https://doi.org/10.1159/000453066>.
18. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).



Энцетрон-СОЛОфарм

Цитиколин 100 мг/мл



ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ:

- Улучшает память
- Повышает концентрацию внимания
- Уменьшает проявление амнезии



Раствор для приема внутрь

Форма выпуска: 10 мл №5 и №10

НООТРОННЫЙ ПРЕПАРАТ ЯПОНСКОГО¹ КАЧЕСТВА С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ²

- Практически полная абсорбция при пероральном приеме и высокая биодоступность, сравнимая с инъекционными препаратами
- Уникальная форма выпуска - ампулы Политвист, которые обеспечивают легкость, безопасность и удобство вскрытия



+



Разведите необходимое количество в 1/2 стакана воды

1. Препарат Энцетрон изготовлен из субстанции высокого качества производства Куова, Япония

2. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008; 25:457—507.

19. Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., et al. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020; 133: 155151. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155151>.
20. Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2020; 81 (2): e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.
21. Строчков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В., Яхно Н.Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*. 2000; (5) № 5: 14–19. *Strokov I.A., Barinov A.N., Novosadova M.V., Yakhno N.N. Clinical scales for grading the severity of diabetic neuropathy. Neurologicheskoye zhurnal*. 2000; (5) N5: 14–19.
22. Freeman R., Low P., Tesfaye S., Valensi P. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27 (7): 654–64. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1224>. PMID: 21695761.
23. Ewing D. J., Clarke B. F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1982; 285 (6346): 916–918. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.916>.
24. Машкохова Л.С., Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. *Opinion Leader* 2020; № 12 (41): 90–97. *Moshkhoaeva L.S., Barinov A.N. Clinical features and diagnostics of autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus 2 and metabolic syndrome. Opinion Leader* 2020; N 12 (41): 90–97.
25. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строчков И.А. Диабетические и недиабетические полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; № 4 (118): 113–121. *Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Strokov I.A. Diabetic and other neuropathies in patients with diabetes mellitus. Journal neurologii i psikiatrii*. 2018; N4 (118): 113–121.
26. Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2017; № 2 (Эндокринология): 26–34. *Barinov A.N. Autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome. Effektivnaya farmakoterapiya*, 2017; N2 (Endocrinology): 26–34.

Статья поступила / Received 25.02.21
 Получена после рецензирования / Revised 27.02.21
 Принята к публикации / Accepted 28.02.21

Сведения об авторах

Баринов Алексей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии¹, eLIBRARY.RU SPIN: 7128–2196, ORCID: 0000–0001–7146–2024, E-mail: mmom-mc@mail.ru

Машкохова Люба Суатановна, к.м.н., аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии¹, ORCID: 0000–0003–2076–4131.

Пархоменко Екатерина Васильевна, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО², ORCID 0000–0003–0489–9845.

Эмих Елена Владимировна, ведущий невролог³, ORCID 0000–0003–1914–7566.

Ястребцева Ирина Петровна, д.м.н., доцент, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии⁴, ORCID 0000–0002–3429–9640, E-mail: ip.2007@mail.ru

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул
³Сеть клиник «Invitro», г. Воронеж
⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

Автор для переписки: Баринов Алексей Николаевич, E-mail: mmom-mc@mail.ru

Для цитирования: Баринов А.Н., Машкохова Л.С., Пархоменко Е.В., Эмих Е.В., Ястребцева И.П. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021; (3): 14–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>

About authors

Barinov Alexey N.¹ ORCID: 0000–0001–7146–2024. E-mail: mmom-mc@mail.ru

Moshkhoaeva Lyuba S.¹ ORCID: 0000–0003–2076–4131.

Parkhomenko Ekaterina V.² ORCID 0000–0003–0489–9845.

Emikh Elena V.³, ORCID 0000–0003–1914–7566.

Yastrebtseva Irina P.⁴ ORCID 0000–0002–3429–9640. E-mail: ip.2007@mail.ru

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

³Invitro' Clinics' Network, Voronezh, Russia

⁴Voronezh: Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Corresponding author: Barinov Alexey N. E-mail: mmom-mc@mail.ru

For citation: Barinov A.N., Moshkhoaeva L.S., Parkhomenko E.V., Emikh E.V., Yastrebtseva I.P. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. *Medical alphabet*. 2021; (3):14–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>



Мастер-класс «Диалоги о мигрени» посвятили проблеме мигрени у женщин

Компания Teva провела научно-образовательный мастер-класс с участием профессора Месуд Ашина, президента Международного общества по головным болям, о современных подходах к диагностике и эффективной терапии мигрени у женщин. Всего в интерактивном мероприятии приняли участие около 250 специалистов по лечению головной боли со всей России.

Мигрень – второе по распространенности неврологическое заболевание, которым страдают около миллиарда людей по всему миру, из них 148 миллионов борются с хронической мигренью. В России ее распространенность достигает 20% среди взрослого населения, при этом женщины составляют 7580% от общего числа пациентов [1, 2].

Мигрень является второй по распространенности в мире причиной нетрудоспособности населения и первой причиной нетрудоспособности у молодых женщин [3], которых мучают более тяжелые, плохо поддающиеся лечению приступы. Женщины также чаще сталкиваются с хронической мигренью, аллодинией (боль в ответ на легкое прикосновение и т.п.), более выраженной дезадаптацией (нарушением трудоспособности).

Мастер-класс провели Месуд Ашина, профессор неврологии Национального копенгагенского университета, президент Международного общества головных болей, а также ведущие российские специалисты – д.м.н., профессор Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Евгения Екушева и к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Алтайского государственного медицинского университета Екатерина Пархоменко.

Компания Teva содействует постоянному обмену научно-практическими знаниями среди специалистов здравоохранения, а также предоставляет информацию о таком заболевании, как мигрень, в доступной форме для пациентов.

«Мигрень в большинстве случаев сопряжена с выраженной дезадаптацией и большим социально-экономическим бременем. Этот вид головной боли оказывает колоссальный эффект на качество жизни, обязывая нас продолжать клинические испытания и поиски эффективных терапевтических решений для помощи пациентам», – подчеркнул профессор Месуд Ашина, президент Международного общества по головной боли (Дания, Копенгаген).

«Благодаря регулярному проведению научно-практических мероприятий специалисты из разных регионов РФ имеют возможность получать актуальную информацию о диагностике и новейших подходах к лечению мигрени, а также обмениваться эффективными практиками с ведущими мировыми экспертами», – отметил Рустам Галеев, медицинский директор Teva в России и Евразии.

Ссылки

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)30925–9.
2. Ayzenberg I. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012. 32 (5): 373–381.
3. Steiner T. J. et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD 2019. *J. Headache Pain*. 2020 Dec 2; 21 (1): 137.



Особенности личности, эмоциональных расстройств и адаптации мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга



Ю. В. Абраменко
Yu. V. Abramenko



И. Н. Слюсарь
I. N. Slyusar



Т. А. Слюсарь
T. A. Slyusar

Ю. В. Абраменко, И. Н. Слюсарь, Т. А. Слюсарь

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительный анализ особенностей личности, эмоциональных расстройств и адаптации мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Материалы и методы. Обследованы 120 больных с ХИГМ – 48 мужчин и 72 женщины (средний возраст соответственно $64,3 \pm 0,5$ и $65,0 \pm 0,6$ года). Изучение особенностей личности проводили с помощью методики многофакторного исследования личности Р. Кеттелла. Эмоциональные расстройства выявляли по критериям МКБ-10, инсомнию – по критериям ICDS-2. Уровень общей астении оценивали по шкале MFI-20, тревожности – по шкале Спилбергера, депрессии – по опроснику Бека, качество сна – по анкете федерального сомнологического центра. Тип адаптационных реакций определяли в лейкоцитарной формуле крови по процентному соотношению лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов с учетом представленности других форменных элементов.

Результаты. Эмоциональные и инсомнические расстройства преобладали среди женщин с ХИГМ. Пациенты женского пола характеризовались более высокими уровнями возбуждения, напряжения и тревожности по сравнению с мужчинами, которые превосходили женщин по показателям эмоциональной уравновешенности. По данным анализа лейкограмм, неблагоприятные адаптационные реакции (переактивация и хронический стресс) достоверно чаще регистрировались у женщин и коррелировали с высоким уровнем тревожности и депрессии. Полученные данные могут иметь значение для индивидуализации терапевтических вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая ишемия головного мозга, пол, особенности личности, эмоциональные нарушения, астения, тревога, депрессия, нарушения сна, адаптационные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Personality traits, emotional disorders and adaptation of elderly men and women with chronic cerebral ischemia

Yu. V. Abramenko, I. N. Slyusar, T. A. Slyusar

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

Objective. To conduct a comparative analysis of personality traits, emotional disorders and adaptation of elderly men and women in the early stages of chronic cerebral ischemia (CCI).

Material and methods. We examined 120 patients with early manifestations of CBI – 48 men and 72 women (mean age is, respectively, 64.3 ± 0.5 and 65.0 ± 0.6 years). The study of personality traits was carried out using the method of multifactorial personality research of R. Kettell. Emotional disorders were identified according to ICD-X criteria, insomnia according to ICDS-2 criteria. The level of general asthenia was assessed according to the MFI-20 scale, anxiety according to the Spielberger scale, depression according to the Beck questionnaire, the quality of sleep according to the questionnaire of the Federal Somnological Centre. The type of adaptive reactions was determined in the leukocyte blood count by the percentage of lymphocytes and segmented neutrophils, taking into account the representation of other blood cells.

Results. Emotional and insomnia disorders predominated among women with CCI. Female patients were characterized by higher levels of excitation, tension and anxiety compared to men. Male patients were superior to women in terms of emotional balance. According to the analysis of leukograms, unfavorable adaptive reactions (overactivation and chronic stress) were significantly more frequent in women and correlated with a high level of anxiety and depression. The findings may have implications for the individualization of therapeutic interventions.

KEY WORDS: chronic cerebral ischemia, sex, personality traits, emotional disorders, asthenia, anxiety, depression, insomnia, adaptive reactions.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no potential conflicts of interest.

Введение

Возрастающая распространенность, сложность патогенеза, трудности диагностики и лечения, а также прогрессирующая тенденция хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) с частой инвалидизацией больных определяют ее медико-социальную значимость [1–4]. Наряду с двигательными и когнитивными нарушениями, составляющими ядро клинической картины ХИГМ, у больных уже на ранних стадиях заболевания выявляются изменения в эмоциональной сфере, главным образом астенические и тревожно-депрессивные расстройства,

а также нарушения сна. Они коморбидны основным клиническим проявлениям ХИГМ, мультифакторны по генезу, разнообразны по клиническим проявлениям на разных этапах заболевания и могут существенно влиять на социальную и бытовую адаптацию пациентов [5–8]. Эмоциональные нарушения при ХИГМ интенсивно изучаются [9], однако половым и гендерным аспектам этих расстройств не всегда уделяется достаточное внимание.

Известно, что при воздействии на организм раздражителей разной интенсивности в нем развиваются адаптационные реакции, которые формируются в центральной нервной

системе и реализуются через лимбико-ретикулярный комплекс и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: реакция тренировки (РТ), реакция активации (РА) и хронический стресс (ХС). Каждой из этих реакций соответствует определенный уровень неспецифической резистентности организма. Наибольшему уровню резистентности соответствует РА, наименьшему – ХС [10, 11].

Для совершенствования ранней диагностики ХИГМ и планирования дифференцированных подходов к лечению необходимо знать психологические особенности больных разного пола данного контингента и их адаптационные возможности.

Цель исследования

Провести сравнительное изучение особенностей личности, эмоциональных расстройств и адаптации мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга.

Материалы и методы

Обследованы 120 пациентов в возрасте 55–74 лет: 48 мужчин и 72 женщины (средний возраст соответственно $64,3 \pm 0,5$ и $65,0 \pm 0,6$ года) с ХИГМ, обусловленной артериальной гипертензией и ее сочетанием с атеросклерозом. Пациенты были сопоставимы по уровню образования, социальному статусу и соматической отягощенности. Диагноз и стадии заболевания устанавливали на основании принятых в России критериев [2] и данных магнитно-резонансной томографии мозга. ХИГМ I стадии диагностировали у 41,7% женщин и 18,7% мужчин, ХИГМ II стадии – соответственно у 58,3 и 81,3%.

Все больные с ХИГМ обследованы по общепринятым клиническим методикам. Эмоциональные расстройства выявляли по критериям МКБ-10, инсомнию (нарушения сна) – по критериям ICDS-2. Уровень общей астении оценивали по шкале MFI-20 [5], тревожности – по шкале Спилберга [12], депрессии – по опроснику Бека [13], качество сна – по анкете федерального сомнологического центра [5]. Изучение особенностей личности пациентов с ХИГМ проводилось у 88 больных (36 мужчин и 52 женщины, средний возраст – соответственно $64,9 \pm 0,6$ и $62,9 \pm 0,7$ года) с помощью методики многофакторного исследования личности Р. Кеттелла [14, 15].

Тип адаптационных реакций определяли в лейкоцитарной формуле крови по процентному соотношению лимфоцитов (ЛФ) и сегментоядерных нейтрофилов (СН) с учетом представленности и других форменных элементов [11]. При дифференцировке адаптационных реакций выделяли следующие с учетом принятых количественных критериев [10, 11]: хронический стресс (ХС): ЛФ – менее 20%, СН – более 65%, ЛФ/СН – менее 0,3; реакция тренировки (РТ): ЛФ – 21–27%, СН – 56–65%, ЛФ/СН – 0,3–0,5; реакция спокойной активации (РСА): ЛФ – 28–33%, СН – 47–50%, ЛФ/СН – 0,5–0,7; реакция повышенной активации (РПА): ЛФ – 34–45%, СН – менее 47%, ЛФ/СН – более 0,7; «переактивация» (ПА): ЛФ – более 45%, СН – менее 47%, ЛФ/СН – более 0,7. К благоприятным адаптационным реакциям относили РТ и РА (РСА и РПА), к неблагоприятным – ПА и ХС.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0. При анализе материала рассчитывали средние величины (М) и их

средние стандартные ошибки ($\pm m$). Использовали непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, χ^2 . Для сопоставления двух групп по частоте встречаемости определенного фактора применялся критерий Фишера (F). Взаимосвязь между количественными признаками выявлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении методики многофакторного исследования личности Р. Кеттелла установлено, что независимо от пола у большинства пациентов с ХИГМ, как у мужчин, так и у женщин, отмечались высокие (от 8 до 10 стенов) значения: фактора L (тревожная подозрительность), свидетельствующие о наличии у пациентов таких личностных характеристик, как осторожность, эгоцентричность, настороженное отношение к окружающим, внутренняя напряженность, упрямство; фактора O (склонность к чувству вины), свидетельствующего о ранимости больных, склонности их к ипохондричности и самообвинению, чувствительности к мнению окружающих людей, неуверенности в себе, трудности контакта с окружающими; а также фактора F1 (тревожность), подтверждающего наличие у обследованных пациентов выраженной тревожности и раздражительности.

Среди женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречались высокие значения фактора N (дипломатичности) (соответственно у 46,1 и у 11,1%; $p < 0,01$), свидетельствующие о высокой представленности у них таких черт, как расчетливость, осторожность, умение находить выход из сложных ситуаций, а также фактора Q4 (напряженность) (у 65,4 и 38,9%; $p < 0,05$), свидетельствующего об эмоциональной напряженности, энергичности, фрустрированности, иногда агрессивности. У женщин также чаще (61,5%), чем у мужчин (8,3%, $p < 0,001$), выявлялись низкие значения (от 1 до 3 стенов) фактора C (эмоциональная неуравновешенность), свидетельствующие о наличии у них эмоциональной неустойчивости, раздражительности, низкого порога в отношении фрустрации, утомляемости, нарушений сна, многочисленных фобий. У мужчин чаще (33,3%), чем у женщин (5,8%; $p < 0,001$), встречались низкие значения фактора N (прямолинейность), подтверждающего преобладание у них таких личностных характеристик, как прямолинейность, спонтанность, эмоциональность.

При анализе средних величин у женщин, по сравнению с мужчинами, выявлены более высокие показатели факторов N (дипломатичности) (соответственно $6,9 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,4$; $p < 0,01$), Q4 (напряженности) ($7,7 \pm 0,2$ и $6,8 \pm 0,3$; $p < 0,01$) и F1 (тревожности) ($8,4 \pm 0,1$ и $7,9 \pm 0,2$; $p < 0,05$), но более низкие значения фактора C (эмоциональная неуравновешенность) ($3,4 \pm 0,2$ и $4,4 \pm 0,2$; $p < 0,05$).

При переходе I стадии ХИГМ во II у лиц обоего пола средние показатели факторов A (общительность) и B (интеллект) статистически значимо уменьшались, а показатели фактора F1 (тревожности) нарастали ($p < 0,05–0,01$), что свидетельствовало о снижении общительности пациентов, уменьшении их приспособляемости к окружающей среде, развитии ригидности, отчужденности и эмоциональной дезорганизации мышления, а также повышении уровня тревожности при прогрессировании заболевания.

Во II стадии ХИГМ у мужчин, в отличие от женщин, достоверно снижались показатели фактора С (эмоциональная нестабильность), фактора Е (подчиненность) и фактора I (чувствительность) ($p < 0,05-0,01$), что могло указывать на нарастание у пациентов мужского пола эмоциональной неуравновешенности, раздражительности и утомляемости, переменчивости настроения, зависимости от окружающих людей, склонности к навязчивому соблюдению правил и инструкций.

У женщин при переходе I стадии ХИГМ во II статистически значимо повышались показатели фактора L (тревожная подозрительность) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нарастании у них подозрительности, завистливости, упрямства и раздражительности при прогрессировании заболевания.

Установлено, что эмоциональные расстройства по критериям МКБ-10 чаще выявлялись у женщин с ХИГМ: тревожные расстройства имели место у 45,8% женщин и 22,9% мужчин ($p < 0,05$), депрессивные нарушения – соответственно у 50,0 и 27,1% ($p < 0,01$). Уровни общей астении, личностной и реактивной тревожности, а также депрессии у женщин с ХИГМ достоверно превышали аналогичные показатели у мужчин ($p < 0,05-0,01$) (см. табл.). Инсомнию на фоне ХИГМ по критериям ICDS-2 выявляли чаще у женщин (62,5%), чем у мужчин (41,7%) ($p < 0,05$); по сравнению с мужчинами женщины характеризовались более низкими показателями качества сна (см. табл.), что может быть следствием преобладания у них аффективных расстройств – тревоги и депрессии [4, 15].

Большую, по сравнению с мужчинами, склонность женщин к эмоциональным расстройствам объясняют различиями в половых хромосомах [16], большей перцептуальной чувствительностью и более низкими болевыми пороговыми у женщин [17, 18], гормональными влияниями, повышенной стрессодоступностью и эмоциональной уязвимостью женщин [6, 19], различными требованиями общества к переносимости боли мужчинами и женщинами, которые побуждают мужчин отрицать наличие либо преуменьшать интенсивность и длительность болевых ощущений [20, 21], а также более охотным обращением женщин за медицинской помощью и готовностью сообщать о своих негативных эмоциях врачам [22].

При анализе лейкограмм установлено, что у женщин и мужчин пожилого возраста с ХИГМ I-II стадии преобладали благоприятные типы адаптационных реакций (соответственно у 68,1 и 75,0%). Представленность реакции активации (РА) была выше, чем реакции тренировки (РТ) в обеих группах обследованных (у 51,4% женщин и 68,8% мужчин). Неблагоприятные адаптационные реакции (ПА и ХС) чаще

регистрировались у женщин (31,9%), чем у мужчин (25,0%). Реакция ПА чаще выявлялась у женщин (18,1%), чем у мужчин (8,4%; $p < 0,05$). Реакция ХС наблюдалась с одинаковой частотой в обеих группах обследованных (у 13,8% женщин и 16,6% мужчин). Сопоставление величины соотношения ЛФ/СН, характеризующего тип адаптационных реакций, с клиническими особенностями ХИГМ выявило наиболее низкие значения этого показателя (характерные для хронического стресса) у больных с высоким уровнем тревоги ($r = -0,89$) и депрессии ($r = 0,78$) ($p < 0,05$).

Заключение

В результате исследований пациентов с ХИГМ установлено, что на ранних стадиях заболевания женщины отличаются от мужчин большей частотой и выраженностью эмоциональных и инсомнических расстройств. При анализе эмоционально-личностных особенностей у большинства пациентов с ХИГМ обоого пола выявлено сочетание высокой напряженности с тревожной подозрительностью и склонностью к чувству вины, что может быть следствием сходства проблем со здоровьем. Женщины с ХИГМ отличались от мужчин более низкими показателями эмоциональной уравновешенности, но характеризовались более высокими уровнями возбуждения, напряжения и тревожности. При прогрессировании заболевания у пациентов женского пола наблюдалось нарастание подозрительности, завистливости и раздражительности, а у мужчин – эмоциональной неуравновешенности и зависимости от окружающих.

У больных с ХИГМ наблюдается формирование гомеостатических реакций крови, указывающих на снижение уровня адаптации и неспецифической резистентности организма. При этом преобладающим типом неблагоприятных адаптационных реакций у них является переактивация, реже – хронический стресс. Неудовлетворительная адаптация у женщин определялась чаще, чем у мужчин. Обнаружена определенная зависимость основного показателя адаптационных реакций (соотношения ЛФ/СН) от клинических особенностей ХИГМ. Формирование неблагоприятных адаптационных реакций у больных с ХИГМ, вероятно, связано с воздействием психогенных факторов, о чем свидетельствует наличие у них тесных корреляций между коэффициентом ЛФ/СН, с одной стороны, высоким уровнем тревоги и депрессии – с другой.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учета врачами половых особенностей личности и адаптации больных с ХИГМ для ускорения достижения состояния взаимодоверия, а также оптимизации подходов к коррекции выявляемых у пациентов эмоционально-личностных расстройств.

Таблица
Уровни тревожности, депрессии и качества ночного сна у женщин и мужчин с ХИГМ (баллы, $M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных			
	ХИГМ I стадии (n = 39)		ХИГМ II стадии (n = 81)	
	Женщины (n = 30)	Мужчины (n = 9)	Женщины (n = 42)	Мужчины (n = 39)
Реактивная тревожность	42,0 ± 1,9	35,7 ± 2,3*	49,3 ± 1,9 [°]	42,2 ± 0,9** [°]
Личностная тревожность	45,2 ± 1,8	37,6 ± 1,6**	53,8 ± 1,6 [°]	46,3 ± 1,1** [°]
Депрессия	12,1 ± 0,9	7,6 ± 0,8**	17,2 ± 0,9 [°]	12,3 ± 0,5** [°]
Ночной сон	20,9 ± 1,2	18,3 ± 0,5*	18,4 ± 0,3 [°]	16,0 ± 0,8** [°]

Примечание: * – различия мужчин и женщин (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); ° – различия ХИГМ I и II стадий (* – $p < 0,05$; ° – $p < 0,01$).

Список литературы / References

1. Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец А. А., Яхно Н. Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штудман. М., 2001. Т. 1. С. 231–302
2. Damulin I. V., Parfenov V. A., Skoromets A. A., Yakhno N. N. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. Diseases of the nervous system: A guide for doctors. Ed. N. N. Yakhno, D. R. Shulman. M., 2001. Vol. 1. P. 231–302 (In Russ.)
3. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: методические рекомендации. М.: Медиа Сфера, 2005. 48 с.
4. Damulin I. V. Dyscirculatory encephalopathy: pathogenesis, clinical picture, treatment: guidelines. M.: Media Sfera, 2005. 48 p. (In Russ.)
5. Кадыков А. С., Манвелов А. С., Шахпаронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. Руководство для врачей. 3-е изд., пер. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014
6. Kadjickov A. S., Manvelov A. S., Shahparonova N. L. Chronic vascular diseases of the brain encephalopathy. Guide for doctors. 3rd edition, revised and expanded. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
7. Калинин М. Н., Яковлев Н. А., Слюсарь Т. А. Хроническая ишемия головного мозга в пожилом возрасте (патогенетические и клинические аспекты). Тверь: РИЦ ТГМУ, 2016. 226 с.
8. Kalinkin M. N., Yakovlev N. A., Slyusar T. A. Chronic cerebral ischemia in old age (pathogenetic and clinical aspects). Tver: RITs TSMU, 2016. 226 p. (In Russ.)
9. Вейн А. М. и др. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). М.: Мед. информ. агентство, 2002. 155 с.
10. Vein A. M. and others. Depression in neurological practice (clinical picture, diagnosis, treatment). M.: Med. inform. agency, 2002. 155 p. (In Russ.)
11. Дюкова Г. М. Депрессия у неврологических больных пожилого возраста: диагностика и лечение. Клиническая геронтология. 2008. № 3. С. 67–75
12. Dyukova G. M. Depression in elderly neurological patients: diagnosis and treatment. Clinical Gerontology. 2008. No. 3. P. 67–75. (In Russ.)
13. Шумахер Г. И. и др. Депрессивные нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией II–III стадии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: приложение «Инсульт». 2007. С. 371–372
14. Schumacher G. I. et al. Depressive disorders in patients with stage II–III discirculatory encephalopathy. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry: application "Stroke". 2007. P. 371–372. (In Russ.)
15. Батаршев А. В. Диагностика пограничных психических расстройств личности. М.: ИП, 2004 [Batarshv A. V. Diagnosis of borderline mental personality disorders. M.: IP, 2004. (In Russ.)]
16. Вейн А. М., Данилов А. Б. Гендерная проблема в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. № 10. С. 4–14
17. Vein A. M., Danilov A. B. Gender problem in neurology. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2003. No. 10. P. 4–14. (In Russ.)
18. Власова И. А. Реакции неспецифической адаптации и функциональное состояние организма пожилых лиц. Сибирский медицинский журнал, 2012, № 6. С. 46–48.
19. Vlasova I. A. Reactions of nonspecific adaptation and the functional condition of the organism of elderly persons. Sib. Med. J. 2012, № 6. P. 46–48. (In Russ.)
20. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов на Дону, 1977. 273 с.
21. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Ukolova M. A. Adaptive reactions and body resistance. Rostov on Don, 1977. 273 p. (In Russ.)
22. Spilberger C. D., Gorsuch R. L., Lushene R. E. et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, 1970. 45 с.
23. Beck A. T., Ward C. H., Henderson H. et al. An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatr. 1961. Vol. 5. P. 561–571.
24. Капустина А. Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла. СПб.: Речь, 2004. 32 с.
25. Kapustina A. N. R. Kettell's multifactorial personal methodology. Saint Petersburg: Rech, 2004. 32 p. (In Russ.)
26. Столяренко Л. Д. Основы психологии. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. 704 с.
27. Stolyarenko L. D. Fundamentals of Psychology. Rostov-on-Don: Phoenix, 2002. 704 p. (In Russ.)
28. Бендас Т. В. Гендерная психология. СПб.: Питер, 2006. 431 с.
29. Bendas T. V. Gender Psychology. SPb.: Peter, 2006. 431 p. (In Russ.)
30. Голубев В. Л., Вейн А. М., Данилов А. Б. Гендер и боль. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 10. С. 72–74
31. Golubev V. L., Vein A. M., Danilov A. B. Gender and pain. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2005. Vol. 105, No. 10. P. 72–74. (In Russ.)
32. Данилов А. Б. Новые подходы к лечению пациентов с хронической болью. Лечащий врач. 2009. № 4. С. 34–38
33. Danilov A. B. New approaches to the treatment of patients with chronic pain // Attending physician. 2009. No. 4. P. 34–38. (In Russ.)
34. Воробьева П. А., Власова А. В. Депрессия в пожилом возрасте. Клиническая геронтология. 2007. Т. 13, № 3. С. 22–28
35. Vorobyeva P. A., Vlasova A. V. Depression in old age. Clinical Gerontology. 2007. Vol. 13, No. 3. P. 22–28. (In Russ.)
36. Каннер Р. Pain in the elderly. Pain management secrets. Pub. Hanley & Belfus, 2003. P. 195–199.
37. Sklarevskij V., Ramadan N. M. The nociceptive flexion reflex in humans. Pain. 2002. Vol. 96. P. 3–8.
38. Tassorelli C., Sandrini G. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy woman. Psychosomat. Med. 2002. July–August, Vol. 64 (4). P. 621–626.

Статья поступила / Received 06.01.2

Получена после рецензирования / Revised 23.02.21

Принята к публикации / Accepted 24.02.21

Сведения об авторах

Абраменко Юлия Вячеславовна, к.м.н., доцент, ORCID 0000-0002-9753-2024

Слюсарь Ирина Николаевна, ассистент ORCID 0000-0003-4857-2182

Слюсарь Татьяна Александровна, д.м.н., проф., ORCID 0000-0002-4952-7669

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для переписки:

Абраменко Юлия Вячеславовна. E-mail: abramenkojv@tvigma.ru

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-23-26>

About authors

Abramenko Yulia V. ORCID 0000-0002-9753-2024

Slyusar Irina N. ORCID 0000-0003-4857-2182

Slyusar Tatiana A. ORCID 0000-0002-4952-7669

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Abramenko Yulia V. E-mail: abramenkojv@tvigma.ru

For citation: 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. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-23-26>



Онлайн-цикл «Сосудистые когнитивные расстройства»

В программе – вопросы современной диагностики, клиники, особенностей течения и терапии сосудистых когнитивных расстройств, их дифференциальной диагностики с нейродегенеративными когнитивными нарушениями (при болезни Альцгеймера, болезни с тельцами Леви, лобно-височной деменции, прогрессирующем надъядерном параличом и др.). Рассматриваются также когнитивные нарушения на фоне нейроинфекций (ВИЧ, нейросифилис и др.), аутоиммунных энцефалопатий, ЧМТ, рассеянного склероза, эпилепсии, неврологических расстройств, метаболических нарушений, алкоголизма, дисвитаминоза и др. Будут подробно освещены нейровизуализационная диагностика, возможности лабораторных и инструментальных методов исследований.

Будут затронуты вопросы нарушений высших корковых функций как общемедицинской, социальной, этической проблемы и освещены особенности профилактики деменции, когнитивной эргономики, а также когнитивного тренинга.

К участию в цикле приглашаются неврологи, терапевты, психиатры, психотерапевты, наркологи, врачи общей практики, семейные врачи, кардиологи, реабилитологи и другие заинтересованные специалисты.

Организатор: ООО «Медзнания».

Цикл пройдет онлайн с 5 по 8 апреля 2021 года с 15:00 до 18:45.

Научный руководитель цикла –

Любовь Петровна Соколова, д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО РНИМУ имени Н. И. Пирогова.

Информация для оформления заявки доступна по ссылке:

<https://ismu.ru/structure/edu-dept/fdpo/cme-admission/odo/>



Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация

Л. В. Петрова¹, Е. В. Костенко^{1,2}, М. А. Энеева¹

¹ГАЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Оценка распространенности астенического синдрома (АС) у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и определении влияния АС на процесс реконвалесценции и течение коморбидных заболеваний. **Основные положения.** АС – одно из наиболее часто встречаемых проявлений после перенесенной COVID-инфекции разной степени тяжести, который у неврологических больных может усугублять течение основного заболевания и снижать эффективность реабилитационных мероприятий. Своевременная диагностика позволяет выявить АС и провести его коррекцию с применением медикаментозных и немедикаментозных методов. **Заключение.** Ввиду ограниченного количества исследований, касающихся АС при COVID-19, необходимы дальнейшее изучение клинических особенностей данного заболевания, разработка алгоритмов медицинской реабилитации с учетом клинической полиморфности АС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, астенический синдром, психическое здоровье, медицинская реабилитация, телемедицина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Л. В. Петрова
L. V. Petrova



Е. В. Костенко
E. V. Kostenko



М. А. Энеева
M. A. Eneeva

Asthenic syndrome in patients with COVID-19: pathogenesis, clinic, diagnosis and medical rehabilitation

L. V. Petrova, E. V. Kostenko, M. A. Eneeva

¹Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of this review was to assess the prevalence of asthenic syndrome (AS) in patients infected with SARS-CoV-2, and to determine the effect of AS on the process of convalescence and the course of comorbid diseases. **Main provisions.** AS is one of the most common manifestations after a COVID infection of varying severity, which in neurological patients can aggravate the course of the underlying disease and reduce the effectiveness of rehabilitation measures. Timely diagnosis allows you to identify AS and correct it with the use of medication and non-drug methods. **Conclusion.** Due to the limited number of studies concerning AS in COVID-19, it is necessary to further study the clinical features of this disease, to develop algorithms for medical rehabilitation, taking into account the clinical polymorphism of AS.

KEY WORDS: COVID-19, asthenic syndrome, mental health, medical rehabilitation, telemedicine.

CONFLICT OF INTEREST. The study was not sponsored. The authors declare no conflicts of interest.

Введение

С конца декабря 2019 года появился кластер пациентов с симптомами острой пневмонии, известной как коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19). В июне 2020 года число подтвержденных случаев заболевания составило 6,7 миллиона случаев [1].

Количество выздоровевших пациентов с COVID-19 продолжает расти во всем мире, однако в доступной литературе недостаточно описаны клинические исходы заболевания, статус пациента после госпитализации. Данные врачей Китая и Италии, стран с самым ранним опытом работы с COVID-19, частично раскрывают представление о текущих проблемах пациентов и долгосрочных исходах заболевания [2–9]. Предполагается, что COVID-19 может оказывать значимое влияние на физическое, когнитивное, психическое и социальное состояние здоровья пациентов,

в том числе и с легкой формой заболевания [7, 10–12]. По мнению врачей общей практики, пациенты с COVID-19 даже после легких форм могут иметь проблемы с органами дыхания – легочный фиброз и дыхательную недостаточность, а также снижение повседневной активности [4, 7–9, 13].

Для составления долгосрочных прогнозов по инвалидности в связи с COVID-19 ряд авторов ориентируются на результаты клинических исследований предыдущих эпидемий вирусных инфекций: тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ближневосточный респираторный синдром (БВРС) [14–20]. В проспективном исследовании из 97 выживших пациентов после ОРДС некоронавирусной этиологии через год у 24% отмечались диффузионные нарушения в альвеолах и снижение физи-

ческой работоспособности [21]. Поскольку клиническая картина атипичной пневмонии и БВРС отличается от таковой у пациентов с COVID-19, клинические симптомы не всегда аналогичны [22, 23]. COVID-19, по-видимому, обуславливает более широкий спектр симптомов, связанных с вовлечением многих систем организма (сердечно-сосудистой, мочевыводящей и нервной) [23].

В связи увеличением числа выздоравливающих пациентов, важным аспектом является течение *подострого* периода заболевания, изучение последствий, остаточных симптомов и разработка целевых программ медицинской реабилитации (МР). Предыдущие вспышки коронавирусной инфекции сопровождались стойким нарушением функции легких, мышечной слабостью, болью, усталостью, депрессией, тревогой и снижением качества жизни [15, 16]. Так, у пациентов, перенесших ТОРС, выявляли пониженную аэробную емкость; пиковое поглощение кислорода ($VO_{2\max}$) оставалось сниженным у 41 % пациентов через 3 месяца после острого периода заболевания [15, 16, 23]. Вероятными причинами могли быть нарушения кровообращения, мышечная слабость, невропатия, миопатия и дезадаптации [8, 24]. Отмечено, что хроническая слабость может сохраняться у больных даже через 5 лет после ОРДС [25].

В настоящее время показана нейротропность вирусной инфекции, проявляющаяся поражением центральных и периферических отделов нервной системы [26]. Депрессия, тревога и стрессовое расстройство – потенциальные долгосрочные последствия COVID-19. Ранняя МР, сочетание мобилизации с респираторными упражнениями позволяют повысить переносимость физических нагрузок, уменьшая выраженность слабости и функциональной недостаточности [12, 27].

Многофакторность патогенеза астенического синдрома при COVID-19

В многофакторном патогенезе астенического синдрома (АС) можно рассматривать следующие звенья [28]:

- 1) активация перекисного окисления липидов приводит к накоплению свободных радикалов и гидроперекисей в ткани мозга и крови, малонового диальдегида в крови;
- 2) активация в результате тканевой гипоксии анаэробных путей метаболизма в ткани мозга и мышцах;
- 3) нейромедиаторные нарушения, развивающиеся в результате ослабления функций биогенных аминов норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем в структурах ретикулярной активирующей системы (РАС) мозга и лимбической системы, приводят к разобщению нейрофункциональных связей с гиппокампом – центром регуляции когнитивных процессов и эмоциональных реакций.

В основе нейрометаболического механизма развития АС лежат гипоксия и гипоксемия, влекущие за собой энергодефицит нейрональных структур, ослабление биосинтеза макроэргических соединений, нарушение тканевого дыхания и активацию процессов свободно-радикального окисления с последующим повреждением нейрональных и митохондриальных мембран клеток [28].

Также выделяют следующие факторы риска развития АС:

- *преморбидный статус пациента* – астеническая конституция, особенности образа жизни, гиподинамия, курение, алкоголизм, прием психоактивных веществ, нарушение суточных ритмов, хроническое переутомление, уровень образования, профессиональный статус, характер труда и наличие профессиональных вредностей;
- *хронические соматические заболевания* – гипертоническая болезнь, хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, железодефицитная анемия, перенесенные инсульт, ЧМТ и пр.

Дополнительными аспектами патогенеза АС на фоне перенесенного COVID-19 являются изменения легких, включающие легочный фиброз, рестриктивное поражение легких, легочную гипертензию и хроническое тромбоэмболическое заболевание легких, перенесенный острый миокардит (у 10 % пациентов отделения интенсивной терапии), проявляющийся диастолической дисфункцией, стойким снижением фракции выброса с систолической дисфункцией, сердечными аритмиями [26]. Все эти состояния вызывают нарушение толерантности к физической нагрузке, усталость и снижение работоспособности.

Клинические особенности астении после COVID-19

Одним из симптомов, описываемых больными во время и после перенесенного COVID-19, является астения, проявляющаяся ослаблением или утратой способности к непродолжительному физическому или умственному напряжению, эмоциональной лабильностью, мотивационными и сексуальными расстройствами, нарушениями сна, снижением аппетита, памяти, внимания, гиперестезией [29]. АС влечет за собой социально значимые последствия: потребность в дополнительном отдыхе, снижение объема и эффективности привычной деятельности, ухудшение качества жизни [30]. Симптомы астении могут варьировать в зависимости от формы и стадии патологического процесса, возраста, пола, физического и психического состояния, типа питания, психологических условий, сопутствующих заболеваний [31]. Астения при COVID-19 [13, 26, 30, 32, 33] имеет особую характеристику в связи с тем, что она может быть симптомом как самого заболевания, так и проявлением психологической проблемы или их сочетанием. Чувство усталости может быть патологической реакцией или симптомом заболевания [34, 35].

АС – неспецифические проявления начала COVID-19 наряду с лихорадкой (87,02 %) и кашлем (56,49 %) [6–9]. По данным различных авторов, в дебюте заболевания утомляемость и слабость наблюдаются у 27–63 % пациентов [7, 8, 11–13]. Распространенность АС в реанимационном периоде после ОРДС крайне высока и, по существующим данным, может присутствовать в 25–100 % случаев [36]. Наличие слабости в дебюте заболевания является предиктором необходимости в уходе или потребности

в реабилитации в будущем [37]. По мере выздоровления частота жалоб астенического характера уменьшается до 10–27% и преобладает у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Через 4 недели после начала заболевания общая слабость встречается в среднем в 27% случаев. Пациенты с COVID-19 сообщали о большей продолжительности симптомов АС по сравнению с пациентами с ОРВИ (85 против 50%) [9, 11].

В одном из крупных исследований, связанных с усталостью и пандемией COVID-19 и включающих 3672 человека, показано, что 64,1% от общего числа участников испытывают физическую и умственную усталость. Усталость измерялась с помощью опросника FAS (Fatigue Assessment Scale) и характеризовалась как чувство быстрой утомляемости, умственного и физического истощения, переживание недостатка энергии, неспособность начать и выполнять повседневную деятельность, отсутствие желания что-либо делать, трудности с ясным мышлением и концентрацией на работе. Авторами показано, что АС является неблагоприятным фактором в отношении профилактики COVID-19, а также замедляет выздоровление [38].

В дополнение к аспектам, связанным со болезнью, вынужденная социальная изоляция может оказывать негативное влияние на физическое и психическое благополучие и способствовать развитию АС [3, 19, 20, 31, 33–35].

В связи с вышеизложенным и в соответствии с МКБ-10 астению при COVID-19 можно рассматривать в рамках следующих состояний:

- 1) собственно *астенический синдром* после перенесенного вирусного заболевания (синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни – G 93.3);
- 2) *невротическое расстройство* (психастения – F 48.8; невращения – F 48.0; синдром усталости – F 48.0; истощение и усталость вследствие нервной демобилизации – F 43.0);
- 3) *органическое эмоциональное лабильное расстройство* (F 06.6).

Клинически при COVID-19 выделяют АС гиперстенического и гипостенического характера.

Для АС *гиперстенического* характера характерна сверхвозбудимость сенсорного восприятия. Этот тип астении характерен для ранних этапов и легких форм заболевания. Ведущими симптомами являются внутренний дискомфорт, повышенная раздражительность, неуверенность в себе, сниженная работоспособность, суетливость и чувство рассеянности.

АС *гипостенического* характера отличается сниженным порогом возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам. Этот тип астении характерен для поздней стадии и тяжелого течения COVID-19. Он характеризуется снижением активности, сонливостью и мышечной слабостью, вспышками раздражительности, снижением активной деятельности [29]. Эти типы АС могут последовательно сменять друг друга или проявляться в качестве самостоятельных его форм [30].

Многофакторность патогенеза АС обуславливает его клинический полиморфизм [28–30].

1) *Вегетативные реакции.*

- сосудистые нарушения в виде колебаний и асимметрии артериального давления, пульса, побледнение или покраснение кожных покровов при волнениях; неприятные ощущения в области сердца, боли и ощущение сердцебиения; изменения сосудистых рефлексов; асимметрия температуры тела; гипергидроз;
- головная боль при усталости, волнении, к концу рабочего дня преимущественно стягивающего характера («словно обруч надет»), ночная пробуждающая и утренняя головная боль;
- головокружение несистемного характера в виде ощущения шаткости, неустойчивости, предчувствия потери сознания;
- гипервентиляция легких, ощущение неполноты вдоха;
- изменения мышечного тонуса;
- желудочно-кишечные расстройства в виде диареи или обстипации, боли в животе спастического характера, метеоризм и пр.

2) *Когнитивные симптомы:* повышенная утомляемость при обычных интеллектуальных нагрузках со снижением концентрации внимания и исполнительских функций – рассеянность, трудности удержания внимания, уменьшение объема и эффективности деятельности.

3) *Болевые расстройства* (кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии).

4) *Гиперестезии* (повышенная чувствительность к свету и звуку).

5) *Обменно-эндокринные расстройства* (снижение либидо; изменения аппетита, похудание; дисменорея, предменструальный синдром).

6) *Эмоциональные нарушения* (чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность, снижение настроения, страхи).

7) *Хронобиологические расстройства:* нарушение сна в виде трудности засыпания, бессонницы или сон без «чувства сна»; чуткость, тревожность сна; чувство усталости после сна; раннее пробуждение с ощущением тревоги, внутреннего беспокойства и грядущего несчастья; инверсия сна – сонливость днем, бессонница ночью; синдром апноэ во сне, бессонница, храп, никтурия. Предыдущие исследования показали взаимосвязь психического здоровья и сна с состоянием иммунитета [39].

Наиболее выраженные нарушения сна и циркадных ритмов наблюдаются у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, находившихся в реанимации и перенесших ИВЛ. При длительном пребывании в отделении интенсивной терапии регистрируется стойкое угнетение концентрации мелатонина, что указывает на неблагоприятный прогноз восстановления сознания [39]. Использование экзогенного мелатонина может сократить время реабилитации, но это пока не доказано [40]. Имеются данные, что снижение уровня мелатонина обуславливает развитие стойкого депрессивного состояния в течение года после выписки из стационара [41].

Таким образом, АС можно рассматривать как патологически измененную реакцию адаптации нервной системы у пациентов в ответ на COVID-инфекцию. Недооценка АС и его прогрессирование могут быть как причиной вторичного инфицирования, так и декомпенсации имеющихся соматических и неврологических заболеваний, что существенно ухудшит эффективность МР и состояние больного в целом [42].

Диагностика

Поскольку понятие астении является субъективным феноменом, диагностика этого состояния непростая. Специфической шкалы, оценивающей астению у пациентов с COVID-инфекцией, не существует. В настоящее время в нашей стране для подтверждения АС используют субъективные тесты-опросники: методику оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН) в модифицированном варианте В. А. Доскина; субъективную шкалу оценки астении (MFI-20) или многомерный опросник на утомляемость (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI), который оценивает общую усталость, физическую и умственную утомляемость, редукцию мотиваций и активности; одномерную шкалу оценки тяжести усталости Чалдерс (Unidimensional Chalder's Fatigue Severity Scale, CH). Предлагается использовать шкалу оценки усталости (Fatigue Assessment Scale FAS), которая представляет собой опросник с самоотчетом из 10 пунктов, разработанный Michielson *et al.* (2003) [38].

Для оценки коморбидных АС симптомов (боли, психо-вегетативных и диссомнических расстройств) используют список симптомов (Symptom Inventory: CDC) для выявления и оценки продолжительности и тяжести сопутствующего утомляемости симптомокомплекса (суммарная оценка тяжести восьми симптомов-критериев АС), клинический опросник боли, ВАШ боли, вегетативную анкету, шкалу сонливости Эпворта, оценивающие депрессию шкалы (тест Бека, шкала Гамильтона). Ведется поиск шкал, наиболее достоверно и комплексно оценивающих утомляемость после перенесенной коронавирусной инфекции, с учетом тяжести заболевания, личностных особенностей, хронических заболеваний [38].

Совершенствование методов диагностики необходимо для своевременного выявления АС и раннего начала лечения, что позволит повысить комплаентность и сократить сроки МР.

Медицинская реабилитация

Существующие в настоящее время подходы к лечению не дают устойчивого терапевтического эффекта, не существует четких алгоритмов ведения пациентов с АС. Традиционно используются препараты различных фармакотерапевтических групп – витаминно-минеральные комплексы, антидепрессанты, ноотропные средства, транквилизаторы и нейролептики [29, 43–45]. Астения лечится не как самостоятельное заболевание, а как симптомокомплекс, где симптоматическая терапия может уменьшить выраженность одних симптомов и совсем не повлиять на другие. Для достижения клинического эффекта важно проводить комплексную МР, применяя не только фармакологические средства, но и немедикаментозные методы МР.

Нелекарственные методы

Эти методы направлены на активацию адаптационных резервов организма с учетом особенностей патогенеза и клинических проявлений АС после перенесенного COVID-19.

1. Физическая активность. Пациентам с АС и высоким риском ее развития рекомендована физическая активность в объеме и интенсивности, зависящих от функциональных возможностей пациента [42, 45]. Доказана польза физических упражнений для повышения функциональной активности, мобильности и качества жизни, снижения риска падений. Лечебная гимнастика (ЛГ) оказывает положительное влияние как на физическую активность, так и психологическое состояние пациента. Программа двигательной реабилитации для пациентов с АС должна быть регулярной и долгосрочной, достаточно интенсивной и персонально адаптированной.

План ЛГ составляется квалифицированными специалистами (врачами физической и реабилитационной медицины, ЛФК), пересматривается и корректируется в зависимости от физического прогресса пациента и изменений его состояния. Для оценки порога физической толерантности рекомендуется использовать пульсоксиметрию. Для контроля переносимости нагрузки во время занятий проводят оценку выраженности одышки по модифицированной шкале Борга и ЧСС для дозирования нагрузки с учетом возраста пациента [42]. Для оценки толерантности к физической нагрузке в процессе тренировки целесообразно использовать индивидуальные портативные ЭКГ-устройства с системой дистанционного анализа электрокардиограмм.

На начальном этапе заболевания основной целью кинезиотерапии является восстановление респираторной функции, что реализуется посредством нормализации механики дыхания, устранения дыхательной недостаточности, повышения тонуса ЦНС, предупреждения развития ателектазов, выведения мокроты, восстановления состояния сердечно-сосудистой и других систем организма. Циклические динамические физические упражнения подключают постепенно и выполняют в аэробной зоне энергообеспечения в интервале интенсивности от низкой до умеренной.

ЛГ у больных в период остаточных явлений в легких ставит следующие задачи: 1) восстановление работы аппарата внешнего дыхания; 2) полное восстановление структуры дыхательных органов и профилактики рецидивов пневмонии; 3) восстановление состояния сердечно-сосудистой и других систем организма; 4) адаптация к расширяющейся физической нагрузке.

В амбулаторных условиях с целью повышения толерантности к физической нагрузке, коррекции эмоциональных нарушений у пациентов с АС в сочетании с ЛФК возможно использование метода стабилметрического тренинга на основе биологической обратной связи (БОС). Двухсторонняя и эмоционально окрашенная физическая нагрузка с вовлечением зрительного и слухового анализаторов позволяет усилить восходящую афферентацию в ЦНС от работающих мышц, что способствует восстановлению физических и эмоциональных нарушений.

2. Нутритивная поддержка включает достаточное потребление белка и адекватный водно-питьевой режим. Пациенты с недостаточным питанием в силу тяжести состояния должны быть обеспечены оптимальным количеством витаминов и минералов [45, 46]. Общий водный режим составляет не менее 2 л, при этом на жидкости в чистом виде должно приходиться не менее 800 мл. Для лиц, имеющих сердечную недостаточность, питьевой режим определяется врачом-терапевтом или врачом-кардиологом. Соблюдение диеты необходимо сочетать с регулярной физической активностью [45].

Особое значение в прогрессировании постинфекционного АС придается *недостатку витамина D*, что приводит к миопатии, которая может проявляться мышечной слабостью, особенно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании равновесия, а также к повышению риска падений и переломов. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дефицита витамина D у взрослых старше 50 лет для профилактики его дефицита целесообразно получать не менее 800–1 000 МЕ, а для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл – потреблять не менее 1 500–2 000 МЕ витамина D в сутки. Начинают прием с суммарной насыщающей дозы 400 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы до достижения целевого уровня 25(OH)D₃ 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л).

3. Психотерапия. Переживание усталости негативно отражается на физическом и психологическом самочувствии человека, повседневная деятельность и долгосрочная усталость могут быть связаны с психическими заболеваниями, особенно депрессией. Астения может быть вызвана страхом и тревогой, связанными с перенесенной инфекцией и пандемией [29, 45]. В связи с этим в комплексную программу МР необходимо включение методов психотерапевтической коррекции: 1) симптоматической психотерапии; 2) психотерапии, направленной на патогенетические механизмы; 3) личностно-ориентированную (реконструктивную) психотерапию.

Симптоматическая психотерапия включает методики воздействия на отдельные невротические симптомы и общее состояние пациента: аутотренинг (в индивидуальном и групповом режимах), гипноз, внушение и самовнушение, что позволяет снизить тревожное напряжение, повысить мотивацию.

К когнитивно-поведенческой психотерапии относят условно-рефлекторные техники, телесно-ориентированные методы, нейролингвистическое программирование. Основная цель – помочь пациенту изменить патологическую перцепцию и интерпретацию болезненных ощущений.

Точкой приложения *личностно-ориентированной психотерапии* является этиологический фактор с реконструкцией базовых мотиваций личности, формированием здорового образа жизни. Используются психодинамическая терапия, гештальт-терапия, семейная психотерапия.

Медикаментозная терапия

Если в отношении эффективности физической нагрузки и психотерапии в лечении АС мнения клиницистов единодушны, то вопрос о фармакотерапии остается не-

определенным и вызывает множество дискуссий. Именно этим определяется большое количество используемых препаратов, включающее различные группы лекарственных средств: психотропные (преимущественно антидепрессанты), ноотропы, антиастенические препараты (адамантилбромфениламин, деанола ацеглумат, сульбутиамин, идебенон), иммуномодулирующие, транквилизаторы, препараты с антистрессовым и адаптогенным эффектами, общеукрепляющие и витаминные препараты, макро- и микроэлементы и т. д. Ключевыми препаратами являются ноотропные средства и антидепрессанты [28–29, 43–46].

Идебенон – препарат, являющийся синтетическим аналогом коэнзима Q10 (убихинона) – витаминopodobного соединения, которое вырабатывается в печени при условии поступления в организм в необходимом количестве витаминов B₂, B₃, B₆, C, фолиевой и пантотеновой кислот. Идебенон может рассматриваться как усовершенствованный аналог коэнзима Q10 в связи с лучшим проникновением через биологические мембраны и гематоэнцефалический барьер. Препарат характеризуется комплексным действием. При длительном применении идебенон усиливает белково-нуклеиновый синтез в головном мозге, стимулирует синтез фактора роста нервов (NGF) и проявляет серотонинергическую активность [28, 29]. Препарат замедляет перекисное окисление липидов, предохраняя мембраны нейронов и митохондрий от повреждений и ингибируя апоптоз. Повышая обменные процессы в головном мозге путем активации синтеза глюкозы, АТФ, улучшения кровоснабжения и питания ткани, он способствует также элиминации (выведению) лактатов. В клинической практике идебенон повышает скорость сенсомоторных реакций, оказывает выраженное специфическое действие на когнитивные процессы, улучшая показатели краткосрочной и оперативной памяти, а также внимания [28, 29]. С первых дней приема в дозе 60–90 мг/сут идебенон проявляет антиастеническое, психостимулирующее и антидепрессивное действие; ноотропное проявляется через 3–4 недели приема.

При выборе тактики лекарственной терапии пациентов с АС рекомендовано принимать во внимание наличие хронических и острых заболеваний, когнитивных и эмоциональных нарушений, а также социальных проблем. Лекарственная терапия пациентов с АС должна быть ориентирована на оптимальное качество жизни и минимизацию ограничений жизнедеятельности.

Телемедицина в МР

Вследствие ограничений двигательной активности и мер изоляции в условиях пандемии COVID-19 пациенты с соматической и неврологической патологией сталкиваются с трудностями в получении поддерживающего лечения и МР, что влияет на физическое благополучие и эмоциональный статус [34, 35, 47]. Поскольку очное проведение МР связано с эпидемическими рисками, необходимой становится организация дистанционного режима оказания реабилитационной и психологической помощи, особенно с учетом увеличивающегося числа выздоровевших пациентов с COVID-19 [20, 38, 49].

Существующие мобильные телеплатформы здравоохранения, включая веб-ресурсы, приложения для смартфонов и видеоконференции, обеспечивают благодатную почву для распространения важной и точной медицинской информации, позволяя пациентам сохранить здоровье во время пандемии [20, 49, 50]. Использование телемедицинских технологий возможно на основе онлайн-консультирования посредством аудио- или видеосвязи. Подобные разработки могут касаться проведения психологического консультирования, кинезотерапии, обучения пациентов и их родственников. Такие мероприятия позволяют минимизировать риск дестабилизации состояния пациентов с COVID-19 от комбинированных стрессоров системной инфекции и воспаления, а в долгосрочном аспекте снизить показатели повторной госпитализации, инвалидизации и смертности. Барьеры для МР могут быть преодолены путем крупномасштабного внедрения цифрового здравоохранения.

Заключение

Астения может рассматриваться как одно из наиболее часто встречаемых проявлений после перенесенной COVID-инфекции разной степени тяжести. АС у неврологических больных может усугублять течение основного заболевания и уменьшать эффективность реабилитационных мероприятий. Симптоматика астенического расстройства полиморфна. Своевременная диагностика позволит вовремя провести коррекцию АС. Терапия астенических расстройств должна включать персонализированные медикаментозные и немедикаментозные методы. Ввиду ограниченного количества и качества включенных исследований необходимы более обширные и масштабные работы для выявления клинических особенностей данного заболевания, разработки алгоритмов МР, наблюдения и контроля за пациентами с COVID-19, в том числе с применением дистанционных технологий.

Список литературы / References

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak situation. Available at www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *J Intern Med*. 2020. DOI: 10.1111/joim.13089.
- Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, Jing M, Goh Y et al. A multinational, multicenter study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr 21; S0889-1591 (20) 30523-7. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.049.
- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2020; 12 (3): e7355. DOI: 10.7759/cureus.7355.
- Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020; 9: 2020-5-1. DOI: 10.7573/dic.2020-5-1.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Simpson R, Robinson L. Rehabilitation after critical illness in people with COVID-19 infection. *Am J Phys Med Rehabil* 2020; 99: 470-474. DOI: 10.1097/PHM.000000000000144.
- Wang X, Xu H, Jiang H, et al. The Clinical Features and Outcomes of Discharged Coronavirus Disease 2019 Patients-A Prospective Cohort Study [published online ahead of print, 2020 May 22]. *QJM*. 2020; hcaa178. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa178.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore [published online ahead of print, 2020 Mar 3] [published correction appears in DOI: 10.1001/jama.2020.4372]. *JAMA*. 2020; 323 (15): 1488-1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (7): 611-627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
- F. A. Klok, Gudula J. A. M. Boon, S. Barco, M. Endres, J. J. M. Geelhoed, S. Knauss et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *European Respiratory Journal* Jul 2020, 56 (1) 2001494; DOI: 10.1183/13993003.01494-2020.
- Rongfeng Qi, W. Chen, S. Liu, Paul M Thompson, LJ Zhang et al., Psychological Morbidities and Fatigue in Patients with Confirmed COVID-19 During Disease Outbreak: Prevalence and Associated Biopsychosocial Risk Factors *medRxiv*. 2020 May 11; 2020.05.08. 20031666. DOI: 10.1101/2020.05.08.20031666. Preprint.
- Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92 (6): 577-583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr; 8 (4): e26]. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (5): 475-481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Cheng SK, Wong CW, Tsang J, Wong KC. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Psychol Med*. 2004; 34 (7): 1187-1195. DOI: 10.1017/s0033291704002272.
- Mak IW, Chu CM, Pan PC, Yiu MG, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009; 31 (4): 318-326. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2009.03.001.
- Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Yan H, et al. Fatigue Symptoms During the First Year Following ARDS. *Chest*. 2020; S0012-3692 (20) 30686-3. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.059.
- Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010; 15 (3): 543-550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
- Tansey CM, Louie M, Loeb M, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (12): 1312-1320. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312.
- Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (22): 2142-2147. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384.
- Hui DS. An overview on severe acute respiratory syndrome (SARS). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005; 63 (3): 149-157. DOI: 10.4081/monaldi.2005.632.
- Batawi S, Tarazon N, Al-Raddadi R, et al. Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory syndrome (MERS). *Health Qual Life Outcomes*. 2019; 17 (1): 101. DOI: 10.1186/s12955-019-1165-2.
- Kim HC, Yoo SY, Lee BH, Lee SH, Shin HS. Psychiatric Findings in Suspected and Confirmed Middle East Respiratory Syndrome Patients Quarantined in Hospital: A Retrospective Chart Analysis. *Psychiatry Investig*. 2018; 15 (4): 355-360. DOI: 10.30773/pi.2017.10.25.1.
- Griffiths RD, Jones C. Seven lessons from 20 years of follow-up of intensive care unit survivors. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13 (5): 508-513. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328282efae05.
- Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (22): 2142-2147. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384.
- O'Connor CM. COVID-19 Fatigue: Not So Fast. *JACC Heart Fail*. 2020; 8 (7): 592-594. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.06.001.
- Grácio S, Koçer S. La réhabilitation: indispensable pour les survivants d'un COVID-19 sévère [Rehabilitation is crucial for severe COVID-19 survivors]. *Rev Med Suisse*. 2020; 16 (696): 1170-1173.
- Бурчинский С. Г. Астенический синдром и цереброваскулярная патология: возможности патогенетической фармакотерапии. *Международ. неврол. журн.*; 2014. № 7 (69). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskiy-sindrom-i-tsebrovaskulyarnaya-patologiya-vozmozhnosti-patogeneticheskoy-farmakoterapii> (дата обращения: 21.07.2020).
- Burchins'kij S. G. Astenicheskiy sindrom i cerebrovaskulyarnaya patologiya: vozmozhnosti patogeneticheskoy farmakoterapii. *Mezhdunar. неврол. zhurn.*; 2014. N7 (69). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskiy-sindrom-i-tsebrovaskulyarnaya-patologiya-vozmozhnosti-patogeneticheskoy-farmakoterapii> (data obrasheniya: 21.07.2020) (in Russian)
- Лебедев М. А., Палатов С. Ю., Ковров Г. В., Шукина Е. П., Биняминов Х. Т. Астения – симптом, синдром, болезнь. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия* № 1. https://umedp.ru/articles/asteniya_sindrom_sindrom_bolezn.html.
- Lebedev M. A., Palatov S. Yu., Kovrov G. V., Shukina E. P., Binyaminov X. T. Asteniya – simptom, sindrom, bolezn` «E`fektivnaya farmakoterapiya. *Neurologiya i psixiatriya* N 1. https://umedp.ru/articles/asteniya_sindrom_sindrom_bolezn.html. (in Russian)
- Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health*. 1992; 46 (2): 92-97. DOI: 10.1136/jech.46.2.92.
- Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014; 31 (5): 562-575. DOI: 10.1177/10499091134947480.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) [published correction appears in *Int J Surg*. 2020 May; 77: 217]. *Int J Surg*. 2020; 76: 71-76. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
- Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (5): 1729. Published 2020 Mar 6. DOI: 10.3390/ijerph17051729.
- Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated with Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (3): e203976. Published 2020 Mar 2. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
- Mafias T, Dominski FH, Marks DF. Human needs in COVID-19 isolation. *J Health Psychol*. 2020; 25 (7): 871-882. DOI: 10.1177/1359105320925149.
- Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020; 52 (4): jrm00046. Published 2020 Apr 15. DOI: 10.2340/16501977-267.
- Herridge MS, Moss M, Hough CL, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 725-738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8.
- Morgul E, Bener A, Atak M, et al. COVID-19 pandemic and psychological fatigue in Turkey [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *Int J Soc Psychiatry*. 2020. DOI: 10.1177/0020764020941889.
- Беккин А. А., Алексеева Е. В., Алашеев А. М. и др. Оценка жиркратности для прогноза исхода вегетативного состояния. *Cons. Med*. 2017; 19 (2): 1-4.
- Belkin A. A., Alekseeva E. V., Alasheev A. M., et al. Otsenka tsirkadnosti dlya prognoza ishoda vegetativnogo sostoyaniya. *Cons. Med*. 2017; 19 (2): 1-4. (in Russian)

40. Kamdar BB, King LM, Collop NA, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med*. 2013; 41 (3): 800–809. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182746442.
41. Cavallazzi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Ann Intensive Care*. 2012; 2 (1): 49. Published 2012 Dec 27. DOI: 10.1186/2110-5820-2-49.
42. Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Мельникова Е. В., Мишина И. Е., Иванова Г. Е. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России. *Вестник восстановительной медицины* № 3 (97) 2020, 14–20. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21. Shmonin A. A., Mal'tseva M. N., Mel'nikova E. V., Mishina I. E., Ivanova G. E. Medicinskaya reabilitatsiya pri koronavirusnoy infekcii: novyye zadachi dlya fizicheskoy i reabilitatsionnoy meditsiny v Rossii. *Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny* N3 (97) 2020, 14–20, DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21. (in Russian)
43. Rimes KA, Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2005; 55 (1): 32–39. DOI: 10.1093/occmed/kqj015.
44. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Журнал неврологии и психиатрии* № 1; 2012; с. 16–22. <https://medi.ru/info/3099/>. Dyukova G. M. Asthenicheskiy sindrom: problemy` diagnostiki i terapii. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii* N1; 2012; str. 16–22. <https://medi.ru/info/3099/> (in Russian)
45. Старческая астения. Клинические рекомендации. Профессиональные ассоциации: Российская ассоциация геронтологов и гериатров 2018 год. http://iyakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf
- Starsheskaya asteniya. Klinicheskie rekomendatsii. Professional'ny'e assotsiatsii: Rossijskaya assotsiatsiya gerontologov i geriatrov 2018 god. http://iyakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf. (in Russian)
46. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020; 39 (6): 1631–1638. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
47. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395 (10227): 912–20. PMC – PubMed.
48. Siu JY. The SARS-associated stigma of SARS victims in the post-SARS era of Hong Kong. *Qual Health Res*. 2008; 18 (6): 729–738. DOI: 10.1177/1049732308318372.
49. Yeo TJ, Wang YL, Low TT. Have a heart during the COVID-19 crisis: Making the case for cardiac rehabilitation in the face of an ongoing pandemic. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27 (9): 903–905. DOI: 10.1177/2047487320915665.
50. Kaniasty K, Norris FH. Longitudinal linkages between perceived social support and posttraumatic stress symptoms: sequential roles of social causation and social selection. *J Trauma Stress*. 2008; 21 (3): 274–281. DOI: 10.1002/jts.20334.

Статья поступила / Received 22.02.21

Получена после рецензирования / Revised 24.02.21

Принята к публикации / Accepted 25.02.21

Сведения об авторах

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., с.н.с., зав. отделением медицинской реабилитации¹. <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>; elibrary.ru SPIN: 9440-1425. e-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., г.н.с., зав. филиалом № 7¹, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии². <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>; elibrary.ru SPIN: 1343-0947. e-mail: ekostenko58@yandex.ru

Энеева Малика Ахматовна, к.м.н., с.н.с., зав. отделением медицинской реабилитации¹. <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>; <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>; elibrary.ru SPIN: 9451-6158. e-mail: eneeva.m@yandex.ru

¹ГАОУ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация. Петрова Людмила Владимировна
E-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

Для цитирования: Петрова Л. В., Костенко Е. В., Энеева М. А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID 19: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация. *Медицинский алфавит*. 2021; (3): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-27-33>

About authors

Petrova Lyudmila V.¹ <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>

Kostenko Elena V.^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>

Eneeva Malika A.¹ <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>

¹Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact Information. Petrova Lyudmila V. E-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

For citation: Petrova L. V., Kostenko E. V., Eneeva M. A. Asthenic syndrome in patients with COVID 19: pathogenesis, clinic, diagnosis and medical rehabilitation. *Medical alphabet*. 2021; (3): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-27-33>



Конгресс с международным участием «XXIII Давиденковские чтения»

Конгресс пройдет 23–24 сентября 2021 года в отеле «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт».

Участие в качестве слушателя – бесплатное, регистрация обязательна. Заявки на доклад принимаются до 9 апреля, тезисы и заявки на представление сложного или редкого клинического случая – до 14 мая.

Конгресс посвящен юбилею образования СЗГМУ имени И. И. Мечникова. Планируется подача заявки к рассмотрению в координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Отделение медицинских наук РАН
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова
- Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
- ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор: ООО «Ай-Си-Эс»

Основные научные направления конгресса

- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Нейроинфекции
- Вопросы психоневрологии. Неврозы и астенические состояния
- Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- Заболевания центральной и периферической нервной системы
- Вопросы и методы диагностики неврологических заболеваний
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы

- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Проблема боли
- Головокружение и нарушение равновесия
- Эпилепсия
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация
- Актуальные проблемы детской неврологии
- Гериатрия в неврологии
- Офтальмоневрология
- Нейроонкология
- Наследственные и нервно-мышечные заболевания
- Вопросы нейрокардиологии
- Травмы головного и спинного мозга и их последствия
- Клинические случаи в неврологии

В рамках конгресса состоится конкурс сложных и редких клинических случаев по темам:

- нейрофизиология;
- нейроинфекции;
- гиподинамия;
- гипокинезия;
- сосудистые заболевания нервной системы;
- нейрореабилитация.

Председатель оргкомитета конгресса – зав. кафедрой и клиникой неврологии имени С. Н. Давиденкова СЗГМУ имени И. И. Мечникова проф. С. В. Лобзин. Подробная информация у сайте www.congress-ph.ru. По всем вопросам обращайтесь по телефону +7 (812) 677-31-16 или адресу эл. почты welcome@congress-ph.ru.



Неврологические проявления воспалительных заболеваний кишечника



Ю. О. Шульпекова
Yu. O. Shulpekova

Ю. О. Шульпекова¹, В. У. Аблаев², И. В. Дамулин^{3,4}

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы»



В. У. Аблаев
V. U. Ablaev

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Охарактеризовать основные типы поражения нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника – болезни Крона и язвенном колите.

Основные положения. Неврологические синдромы составляют важную часть внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). По данным литературы, частота выявления неврологических и психиатрических синдромов варьирует от 0,25 до 47,50% (по-видимому, в зависимости от критериев отбора пациентов в исследования), они не всегда связаны с активностью кишечного воспаления и могут предшествовать манифестации ВЗК. К наиболее типичным относятся: церебральные тромбозы, периферические и краниальные невропатии, демиелинизирующие расстройства, церебральный васкулит. Частота ишемического инсульта может достигать 6,4%; каждый пятый пациент моложе 17 лет. Преобладающим неврологическим синдромом выступает гемипарез. Риск тромбоза венозных сплетений и синусов головного мозга также высок, зависит от активности воспаления и может регистрироваться еще до момента диагностики ВЗК. В метаанализе показано, что риск развития рассеянного склероза при ВЗК повышен примерно на 50%. При ВЗК описаны поражения периферической нервной системы по типу мононевропатии, плексопатии, множественной мононевропатии, компрессионной невропатии, полиневропатии и краниальной невропатии. При целенаправленном обследовании поражение периферической нервной системы регистрируется у 32–37% пациентов с ВЗК и включает в примерно равных пропорциях демиелинизирующие формы полиневропатии, сенсорную аксональную полиневропатию с поражением тонких и толстых волокон и моторную аксональную полиневропатию. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, алкогольную, диабетическую и лекарственно индуцированную полиневропатию. При ВЗК описаны случаи развития краниальной невропатии с наиболее частым вовлечением II, VI, VII, VIII пар черепных нервов. Весьма актуальным остается вопрос о лекарственно индуцированных поражениях нервной системы у данной категории больных при применении метронидазола, сульфасалазина, циклоспорина А, антител к ФНО-α и интегринам α4 и α4β7. **Заключение.** Неврологические проявления при ВЗК разнообразны и составляют важную часть внекишечных проявлений. Неярко выраженные психоневрологические нарушения могут оставаться не вовремя распознанными. Большая часть симптомов регрессирует на фоне лечения основного заболевания и коррекции дефицита нутриентов. Особенное внимание следует уделять контролю состояния нервной системы при применении средств биологической терапии, иммуносупрессоров, метронидазола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, демиелинизирующие заболевания, полиневропатия, краниальная невропатия, лекарственная токсичность.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



И. В. Дамулин
I. V. Damulin

Neurological presentations of inflammatory bowel diseases

Yu. O. Shulpekova¹, V. U. Ablaev², I. V. Damulin^{3,4}

¹Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry n.a. V. P. Serbsky, Moscow, Russia

⁴Centre for Speech Pathology and Neurorehabilitation of Moscow Department of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim. To characterize the main types of neurological manifestations in inflammatory bowel diseases – Crohn's disease and ulcerative colitis.

Main concepts. Neurological disorders represent an important aspect of extraintestinal inflammatory bowel diseases (IBD) manifestations. According to publications, the incidence of psycho-neurological syndromes varies from 0.25% to 47.50% that apparently depends on the patient's selection in studies. Neurological signs are not always associated with IBD activity and may precede the manifestation of intestinal inflammation. The most typical include cerebral thromboembolism, peripheral and cranial neuropathies, demyelinating disorders, and cerebral vasculitis. The incidence of ischemic stroke in IBD can reach 6.4%, with approx. 20% of affected persons under 17 y.o. Hemiparesis is the predominant consequence. The risk of intracranial venous thrombosis is increased depending on the activity of intestinal inflammation; this complication can precede manifestation of IBD. Fifty per cent increased risk of multiple sclerosis in IBD patients was shown. The types of peripheral nerves involvement include mononeuropathy, plexopathy, multiple mononeuropathy, compression neuropathy, polyneuropathy and cranial neuropathy. Peripheral neuropathy may be found in 32–37% of IBD patients with a special examination. Demyelinating type, sensory axonal polyneuropathy with thin and thick fibers damage, and motor axonal polyneuropathy with thick fibers damage are observed approximately in equal proportions. It is important to differentiate "primary" neuropathy with vitamin B₁₂ and folic acid deficient, alcoholic, diabetic and drug-induced neuropathy. Clinical improvement is usually seen in the course of immunosuppressive therapy. Cranial neuropathy (mostly of II, VI, VII, VIII of cranial nerves) is described in IBD. Neurological disorders associated with administration of metronidazole, sulfasalazine, cyclosporin A, antibodies to TNF-α and integrins α4 and α4β7 continue to be highly actual. **Conclusion.** There is a variety of neurologic syndromes in IBD which represents an important part of extraintestinal manifestations. Mild psychoneurological disorders may be not recognized in time. The majority of symptoms and signs may regress in the course of treatment of IBD and nutrients deficiency correction. The special attention should be paid to neurological status control while the biologic and immunosuppressor agents and metronidazole are administered.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, demyelinating disease, polyneuropathy, cranial neuropathy, drug toxicity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [1]. ЯК характеризуется поражением толстой кишки с *обязательным* вовлечением прямой кишки и распространением в проксимальном направлении, при этом воспаление, как правило, не проникает глубже подслизистого слоя. При БК может поражаться любой участок пищеварительного тракта – от ротовой полости до заднего прохода (наиболее типично вовлечение подвздошной и [или] ободочной кишки). Наблюдается прерывистый характер воспаления – с чередованием измененных и неизмененных отделов; воспалительный процесс часто распространяется на всю толщину кишечной стенки [1–5]. За последние десятилетия заболеваемость и распространенность ВЗК значительно возросли и составляют: для ЯК – 8–14 и 120–200, для БК – 0,3–20,0 и 50–300 на 100 тыс. человек соответственно [1–5]. Наиболее часто ВЗК регистрируются в экономически высокоразвитых странах Северной Европы и Северной Америки, однако их распространенность нарастает и в тех регионах мира, где изначально была невысокой – в Японии, Северной Африке и Юго-Восточной Азии [1]. Данные о распространенности ВЗК в Российской Федерации ограничены [3, 4]. Возрастной пик заболеваемости ЯК соответствует 30–40 годам; 60% пациентов составляют мужчины. При БК выделяются два возрастных пика заболеваемости – в 20–30 и 60–70 лет; существенных различий в распространенности среди мужчин и женщин не выявлено [1–5]. Основными клиническими проявлениями ВЗК являются диарея, хроническая кровопотеря, неспецифический воспалительный синдром и мальабсорбция; тяжесть течения значительно варьирует [1–5]. Отчетливо выраженная боль в животе более характерна для БК, что объясняется трансмуральным распространением воспалительного процесса при этом заболевании и относительно высокой частотой воспалительного и рубцового стеноза кишечника. В этих условиях наблюдается избыточное раздражение висцеральных рецепторов подслизистого, межмышечного и субсерозного слоев, афферентные сигналы от которых поступают в ЦНС в составе симпатических волокон [6]. При ЯК появление отчетливо выраженной, устойчивой или нарастающей боли в животе, как правило, указывает на развитие осложнений (мегаколон, микроперфорации и местного перитонита) [3].

По современным представлениям, в основе патогенеза ВЗК лежит потеря толерантности иммунной системы хозяина по отношению к кишечным микроорганизмам, что влечет развитие хронического воспаления [1]. Активированные дендритные клетки и Т-клетки памяти могут распространяться в другие органы и ткани, где реализуется иммунологическая реакция по механизму молекулярной мимикрии. В силу повышенной кишечной проницаемости отмечается проникновение липополисахарида и провоспалительных субстанций в системную циркуляцию. Это объясняет довольно высокую частоту (20–40%) развития внекишечных воспалительных проявлений ВЗК. Выделяют внекишечные проявления, связанные с активностью кишечного воспаления (афтозные язвы, периферический артрит, узловатая эритема) и несвязанные с ней (осевая спондилоартропатия, воспалительная миопатия, первичный

склерозирующий холангит) [1–5, 7]. По некоторым данным, внекишечные проявления чаще наблюдаются при БК [7]. Отдельную группу составляют осложнения, обусловленные вторичными метаболическими нарушениями, дефицитом пищевых компонентов (в частности, остеопороз, нефролитиаз, энтеропатический дерматит, гипокалиемическая миопатия) и нежелательными явлениями лекарственной терапии (в частности, стероидная миопатия) [1–5].

В силу недостаточной осведомленности терапевтов и гастроэнтерологов в отношении поражения нервной системы при ВЗК неврологические нарушения могут оставаться нераспознанными или получают неверную трактовку. С другой стороны, с учетом того, что неврологические синдромы могут предшествовать манифестации БК или ЯК, понимание их особенностей необходимо неврологам.

При ВЗК может поражаться как центральная, так и периферическая нервная система, и в некоторых случаях нервно-психические нарушения являются первым клиническим проявлением заболевания, предшествующим развитию кишечных симптомов [8]. По данным литературы, частота выявления неврологических и психиатрических синдромов существенно варьирует от 0,25 до 47,50%, в среднем составляя порядка 20–30%; такой разброс может объясняться различными критериями отбора пациентов в исследованиях [8–13].

Наиболее типичные для ВЗК неврологические осложнения включают церебральные тромбоэмболии, периферические и краниальные невропатии, демиелинизирующие расстройства, церебральный васкулит; также, вероятно, к ним следует отнести эпилептические припадки [8, 9]. Сложность может представлять дифференциальная диагностика неврологических нарушений с миопатией и проявлениями анкилозирующего спондилоартрита [14]. Отдельной проблемой является возможность формирования висцеральной гиперчувствительности при ВЗК [15, 16, 17]. Общей патогенетической основой для развития психоневрологических нарушений является персистирующая воспалительная реакция, повышенная склонность к тромбообразованию, мальабсорбция витаминов [8].

Тромботические и эмболические осложнения чаще развиваются на фоне обострения воспалительного процесса в кишечнике, однако до трети случаев наблюдается в неактивную фазу ВЗК [9, 18–20]. У пациентов с БК и ЯК отмечаются повышение показателей жесткости сосудистой стенки, соотношения интима-медиа, частоты нарушения толерантности к глюкозе, признаки эндотелиальной дисфункции; эти признаки отчетливо отражают риск атеротромботических событий [21, 22]. Риск сосудистых осложнений повышается в условиях дефицита фолатов, витаминов В₁₂, В₆, никотинамида (провоцирующего гипергомоцистеинемию), наследственной гиперкоагуляции, приема эстрогенсодержащих препаратов, дегидратации и длительной иммобилизации пациента [8, 9]. Вопрос о повышении частоты развития ишемического инсульта при ВЗК остается предметом дискуссий. В тайваньском ретроспективном когортном исследовании было показано небольшое, но достоверное повышение общего риска ише-

мического инсульта в группе ВЗК в 1,12 раза по сравнению с когортой практически здоровых лиц. Для ЯК отношение шансов (ОШ) составило 1,01; для БК – 1,15 [23]. Сходные результаты получены в датском популяционном исследовании: относительный риск (ОР) ишемического инсульта составил 1,15 [24]. Общий риск артериального и венозного тромбоза / эмболии составляет около 4%, а по данным аутопсии, они обнаруживаются более чем у 30% пациентов.

В группах пациентов в возрасте до 40 и старше 40 лет частота ишемического инсульта при ЯК составляет 1,2 и 6,4%, при БК – 0,3 и 1,8% соответственно. Средний возраст пациентов на момент инсульта составляет примерно 28 лет (каждый пятый пациент был в возрасте до 17 лет) [20]. Преобладающим неврологическим синдромом (84,8% случаев) выступает гемипарез; также отмечено возникновение афатических расстройств, нарушений чувствительности, гемианопсии, судорог [20]. На сегодняшний день при ведении пациентов с ВЗК, осложненным ишемическим инсультом, руководствуются общепринятыми принципами. Остаются недостаточно изученными вопросы безопасности длительного профилактического приема антиагрегантов. Ежедневный профилактический прием 75 мг ацетилсалициловой кислоты в течение месяца не провоцировал осложнения и рецидивов ВЗК. В связи с недостатком данных по безопасности рекомендуется проводить регулярный контроль состояния пациентов. В острую фазу инсульта внутривенный тромболитический препарат противопоказан при наличии видимой примеси крови в кале в предшествующий 21 день. Селективный тромболитический препарат является безопасным [20]. При рецидивирующих венозных тромбозах возникают показания к назначению антикоагулянтов.

Следует заметить, что, помимо артериальной тромбоза, при ВЗК наблюдаются венозные тромбозы (преимущественно глубоких вен голени и ветвей воротной вены) и эмболии (преимущественно в системе легочной артерии). Риск тромбоза венозных сплетений и синусов головного мозга также высок и зависит от степени активности воспаления кишечника. В случаях, когда тромбоз развивался еще до момента диагностики ВЗК, у таких пациентов в крови отмечались маркеры активного воспаления – лейкоцитоз, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка. Клинические проявления отражают повышение внутричерепного давления – диффузная головная боль, рвота, энцефалопатия, судороги; также возможно присоединение очаговой неврологической симптоматики. Диагноз подтверждают методы нейровизуализации (МР-венография). При несвоевременной диагностике вероятность летального исхода достигает 50% [25], хотя возможны и бессимптомные случаи с существенно лучшим прогнозом. Несмотря на риск развития кишечного кровотечения, лечение острого церебрального венозного тромбоза внутривенным введением гепарина или низкомолекулярными гепаринами показало эффективность и безопасность, также есть опыт успешного эндоваскулярного тромболитического [26].

Демиелинизирующие заболевания. Демиелинизирующие процессы могут иметь острое (например, диссеминированный энцефаломиелит, миелорадикулит) или

рецидивирующее течение (например, рассеянный склероз) и не всегда отчетливо связаны с активностью кишечного воспаления [9]. У больных ВЗК, также как и при ревматических заболеваниях, в Т2-режиме МРТ головного мозга могут обнаруживаться очаги гиперинтенсивности сигнала в белом веществе, в ряде случаев бессимптомные, но подчас сопровождающиеся проявлениями, напоминающими рассеянный склероз [27]. При обнаружении подобных изменений белого вещества следует исключать сосудистые заболевания – мигрень, васкулит, а также ятрогенные изменения, которые могут наблюдаться при приеме иммуносупрессоров [27]. У части пациентов, получающих препараты антител к ФНО- α , метотрексат и метронидазол, обнаружены изменения в белом веществе, по данным МРТ, и, кроме того, зафиксированы случаи развития рассеянного склероза [28–31]. Для того чтобы ответить на вопрос, являются ли подобные изменения острыми преходящими или носят рецидивирующий характер, и оценить прогноз, необходимы более масштабные исследования. В результате метаанализа было показано, что риск развития рассеянного склероза при ВЗК повышен примерно на 50% [30]. После отмены терапии наблюдалось частичное или полное разрешение симптомов [8].

Невропатии. При ВЗК описаны поражения периферических нервов по типу мононевропатии, плексопатии (в частности, плечевого сплетения), множественной мононевропатии, компрессионной невропатии, полиневропатии и краниальной невропатии [8, 9]. Наибольшая часть публикаций посвящена периферической полиневропатии и краниальной невропатии.

Периферическая невропатия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний при ВЗК, регистрирующееся при специальном обследовании у 32–37% пациентов [9, 10, 13, 33]. На долю идиопатической невропатии (вероятнее всего, непосредственно обусловленной воспалительным процессом) приходится порядка 86,6% случаев, такую форму следует прежде всего дифференцировать с невропатией на фоне приема метронидазола и вследствие дефицита витамина В₁₂ [34]. Ретроспективный анализ случаев идиопатической полиневропатии у пациентов с ВЗК показал, что она чаще регистрируется у мужчин в возрасте 50–60 лет [9]. В рамках идиопатической полиневропатии демиелинизирующие формы (хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия или мультифокальная моторная невропатия) диагностируются примерно у 30% пациентов, среди пациентов с демиелинизирующими формами преобладают женщины. Еще у трети пациентов отмечается сенсорная аксональная полиневропатия с поражением тонких и толстых волокон. У оставшихся 40% пациентов отмечается моторная аксональная полиневропатия с поражением толстых волокон. Таким образом, в общей группе пациентов с идиопатическим поражением периферических нервов преобладают аксональные полиневропатии. Частота поражения периферической нервной системы БК и ЯК оказалась сопоставимой, однако при БК симптомы полиневропатии проявляются в более молодом возрасте [9].

Демиелинизирующие формы полиневропатии могут возникать на любом этапе болезни, но в первые годы чаще развивается сенсорная полиневропатия. В случае поражения толстых волокон возраст больных достоверно старше. При обоих типах полиневропатии, как демиелинизирующей, так и аксональной, на фоне иммунотерапии отмечается улучшение [34]. Четкая взаимосвязь между началом или обострением полиневропатии и рецидивом ВЗК наблюдается у 33% пациентов с БК и у 40% – с ЯК [35]. Улучшение часто наблюдается при назначении препаратов иммуносупрессивного действия и кортикостероидов, что косвенно свидетельствует о ее иммуноопосредованном, возможно, аутоиммунном, происхождении [9].

В одной из работ, по данным электрофизиологического исследования, невропатия мелких волокон была диагностирована в 12,4%, невропатия толстых волокон – в 19,8% случаев (в контрольной группе – в 6,0 и 4,0% случаев соответственно) [36]. По сравнению с пациентами ЯК, больные с БК с полиневропатией были старше, у них отмечалось больше метаболических осложнений, а также имелись более тяжелые двигательные нарушения. При ЯК чаще встречался синдром запястного канала. Наиболее часто сенсорные нарушения регистрировались со стороны срединного и икроножного нервов [36]. Амплитуда потенциала действия мышц была значительно снижена как при ЯК, так и БК. Сделан вывод о том, что сенсорный и двигательный ответ является более чувствительным маркером поражения периферических нервов при ВЗК, чем скорость проведения возбуждения [36].

Следует заметить, что при демиелинизирующих полиневропатиях (особенно при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии) эффект иммуномодулирующей терапии выражен более отчетливо, чем при аксональной полиневропатии [34].

При поражении периферических нервов необходимо исключать дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, алкогольную, диабетическую и лекарственно индуцированную нейропатию [8, 9]. Случаи моторной полиневропатии следует дифференцировать от стероидной, гипокалиемической, воспалительной миопатии и миастении, которые также могут развиваться в рамках ВЗК [1, 2]. Миопатия при ВЗК может быть локальной и генерализованной, и ее развитие не всегда связано со степенью активности ВЗК. Локализованный миозит орбиты и икроножных мышц сопровождается болевыми ощущениями, гипотонией, слабостью соответствующих мышц и местным отеком тканей («воспалительная псевдоопухоль орбиты») [9, 14]. Полимиозит и дерматомиозит проявляются распространенными миалгиями и мышечной слабостью, в сыворотке крови определяется повышение активности креатинфосфокиназы [14]. Стероидная / гипокалиемическая миопатия, в зависимости от остроты развития, может протекать без боли и не сопровождаться повышением сывороточных ферментов [37].

Краниальные невропатии. При ВЗК (в особенности при БК) описаны случаи развития краниальной невропатии [9, 10, 38, 39]. Наиболее часто поражаются зрительный нерв (II пара), отводящий нерв (VI пара), вестибулокохле-

арный нерв (VIII пара), лицевой нерв (VII пара); описаны случаи синдрома Мелькерсона–Розенталя, при котором наблюдается сочетание рецидивирующего пареза лицевого нерва, складчатого языка и хейлита, обусловленного образованием неказеозных гранул [9, 10, 38]. Симптомы краниальной невропатии могут предшествовать манифестации ВЗК [39]. Поражение зрительного нерва является редким осложнением, более характерным для БК, но не для ЯК, и проявляется двусторонним отеком диска зрительного нерва. Характерные симптомы: боль на стороне поражения и подостро развивающаяся, как правило, односторонняя потеря зрения [36, 40]. Невропатия зрительного нерва может сочетаться с гранулематозным хейлитом [41]. Нередко возникает необходимость исключить тромбоз церебральных синусов [42]. Описаны единичные случаи поражения зрительного нерва при ЯК с разрешением после назначения противовоспалительной терапии месалазином [43, 44]. Невропатия зрительного нерва рассматривается и в рамках оптикомиелита Девика [44]. Пациенты с картиной невропатии зрительного нерва должны наблюдаться неврологом; анализ данных МРТ головного мозга, орбит и спинного мозга помогает предсказать вероятность развития оптикомиелита Девика [44]. При высокой вероятности развития этого состояния показана иммуномодулирующая терапия [44].

Остается открытым вопрос о возможной связи назначения препаратов антител к ФНО-α с риском развития невропатии зрительного нерва. При отягощенном семейном анамнезе по невропатии зрительного нерва или рассеянному склерозу рекомендуется избегать применения анти-ФНО-α вообще или назначать его при условии пристального неврологического наблюдения пациента [45].

Относительно частое поражение отводящего нерва объясняют большей протяженностью его волокон; клинически это состояние проявляется диплопией в сочетании с болью в области глазницы [39]. Поражение, как правило, одностороннее и обусловлено повреждением мелких сосудов с развитием потенциально обратимой ишемической демиелинизацией [46].

Поражение VIII пары черепных нервов с развитием вертиго и нейросенсорной тугоухости также упоминается как одно из неврологических осложнений ВЗК [9, 47, 48]. В проспективном слепом сравнительном исследовании снижение слуха в течение 3-летнего наблюдения было выявлено у 38% пациентов с ВЗК [47]. Помимо ВЗК, внутреннее ухо поражается и при других иммунопатологических заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, некоторые васкулиты. Предполагаемый механизм поражения – иммуноопосредованное повреждение структур внутреннего уха с развитием вторичных микротромбозов [9, 47, 48]. Комплекс подобных нарушений в литературе получил название «иммуноопосредованное заболевание внутреннего уха» [49, 50].

Особенный интерес вызывает невропатия X-й пары черепных нервов (*N. vagus*) и возможное влияние функционального состояния блуждающего нерва на активность воспалительного процесса в кишечнике, поскольку именно

этому нерву принадлежит ключевая роль в центральной регуляции кишечного гомеостаза [51, 52]. При проведении функциональных вагусных проб (анализ соотношения среднего интервала R–R на ЭКГ во время глубокого вдоха и выдоха и изменений частоты сердечных сокращений при переходе из горизонтального положения в положение сидя) у пациентов с БК и ЯК выявлены объективные признаки невропатии блуждающего нерва [53–55]. Электростимуляция шейного отдела блуждающего нерва оказывает положительное влияние на клинико-лабораторные показатели активности БК и представляется перспективным методом лечения, хотя в современной модификации его применение ограничивается побочными эффектами [56, 57].

В случае развития анкилозирующего артрита черепно-позвоночного сочленения на фоне БК существует риск развития нижней краниальной невропатии (поражения IX–XII пар краниальных нервов), также возможно вовлечение корешков C_{1–3}; подобные случаи описаны и при других иммунопатологических заболеваниях, например ревматоидном артрите [58, 59]. Нижние краниальные нервы выходят из полости черепа через яремное отверстие. В условиях воспалительно-фибротического процесса развивается их компрессия с появлением постоянного ощущения першения в горле, дисфагии и дизартрии, слабости мышц шеи и плечевого пояса. При тяжелом прогрессирующем сдавлении описаны случаи тетраплегии, регрессировавшей после хирургической декомпрессии корешков [50].

Лекарственно индуцированные поражения нервной системы. Наиболее хорошо изучены токсические реакции на такие препараты, применяющиеся для лечения ВЗК, как метронидазол, сульфасалазин, циклоспорин А и ряд биологических агентов – антитела к ФНО- α и интегринам $\alpha 4$ и $\alpha 4\beta 7$ [9]. При применении иммуномодуляторов следует помнить о потенциальном риске развития оппортунистических инфекций и паразитозов, поражающих нервную систему (криптококкоз, токсоплазмоз и др.) [61, 62].

- *Иммуномодулятор циклоспорин А* применяется в качестве «терапии спасения» при тяжелом стероид-резистентном ЯК [3]. Нейротоксические эффекты развиваются с частотой до 25% (а по некоторым данным, до 40%), в особенности при высокой концентрации действующего вещества в крови, хотя возможны даже при содержании циклоспорина в пределах терапевтического диапазона. Наиболее характерным проявлением служит синдром задней потенциально обратимой лейкоэнцефалопатии, представляющей собой комплекс остро возникающих неврологических симптомов (судорог, заторможенности и нарушений психического статуса, головной боли, корковой слепоты, зрительных галлюцинаций), обусловленных развитием вазогенного отека и повреждения субкортикального белого вещества преимущественно задних отделов головного мозга. Возможно также развитие мозжечкового синдрома, экстрапиримидных нарушений, гемипареза, периферической полиневропатии [8, 9, 63, 64]. При КТ и МРТ описаны явления отека белого вещества полушарий головного мозга, признаки

мозжечковой атрофии, задней лейкоэнцефалопатии [64, 65]. Участки повреждения располагаются главным образом в пограничных зонах между основными сосудистыми бассейнами, что косвенно указывает на роль ишемического фактора в их происхождении [63, 64, 66]. Считается, что перед проведением внутривенной терапии циклоспорином следует провести коррекцию гипомagneмией и гиперхолестеринемией для уменьшения риска нейротоксических реакций [8, 9, 64]. При снижении дозы или отмене циклоспорина А неврологические нарушения обычно регрессируют, однако в ряде случаев бывают необратимыми [8, 9, 64].

- *Сульфасалазин* – препарат 5-амисалициловой кислоты, связанной с сульфамириновым кольцом, обладающий противовоспалительным и антимикробным действием и применяющийся для лечения ВЗК с поражением толстой кишки. К нейротоксическим реакциям на фоне применения сульфасалазина относятся головная боль, головокружение, шум в ушах, атаксия, судороги, нарушения сна, галлюцинации, поражение периферических нервов [8, 9].
- *Средства биологической терапии* (термин отражает их биотехнологическое происхождение) – современные высокоэффективные препараты моноклональных антител, блокирующих провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, патологические клоны лимфоцитов. В лечении ВЗК применяются препараты антител к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб-пегол), антител к интегринам $\alpha 4$ (натализумаб) и антител к интегринам $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб) [3, 4, 8]. Анти-ФНО- α широко применяются для индукции и поддержания ремиссии БК, тогда как при ЯК относятся к «терапии спасения» второй линии. Помимо развития оппортунистических и реактивации латентных инфекций (в том числе с поражением нервной системы), среди осложнений терапии анти-ФНО- α описаны демиелинизирующие процессы в ЦНС. Последние проявляются, как правило, в виде следующих сценариев: обострение существующего рассеянного склероза; первая манифестация рассеянного склероза; остро развивающиеся изменения психического статуса (энцефалопатия) с остаточным неврологическим дефицитом и (или) признаками демиелинизации, по данным биопсии; случаи, напоминающие картину рассеянного склероза в отсутствие достаточных диагностических критериев [67]. Первые клинические проявления варьируемы и могут включать изменения психики, дизестезию, парестезии, невропатию зрительного нерва, парезы, тазовые расстройства. По данным методов нейровизуализации, могут отмечаться сходные с рассеянным склерозом изменения [67].
- В отдельных публикациях указывается на временную связь между применением антител к ФНО- α и различными поражениями периферических нервов, такими как синдром Гийена-Барре, синдром Миллера Фишера, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения, множественная

моторная невропатия, аксональная сенсомоторная полиневропатия [63, 68–71]. Полиневропатия, возникшая в ходе лечения анти-ФНО- α , в большинстве случаев разрешается в среднем через 5 месяцев после их отмены (от 2 недель до 7 месяцев); дополнительный положительный эффект может оказывать иммуномодулирующая терапия, традиционно применяющаяся при демиелинизирующих расстройствах – внутривенное введение иммуноглобулина, назначение кортикостероидов, плазмаферез [72]. Лечение антителами к ФНО- α противопоказано при уже установленном диагнозе демиелинизирующего процесса (рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, неврита зрительного нерва) [73–75]. Пациентам, получающим анти-ФНО- α , должен регулярно проводиться неврологический и офтальмологический осмотр. При появлении признаков демиелинизирующего процесса в ходе терапии препаратом анти-ФНО- α или уже после ее прекращения лечение следует отменить и не изменять более [8, 9, 76].

- В ходе клинического применения натализумаба отмечены единичные случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии – редкой формы поражения ЦНС, вызываемой вирусом JC, названным в память первого пациента (John Cunningham), у которого было диагностировано это заболевание. В условиях иммунодефицита (в частности, ятрогенного) вирус JC вызывает лизис олигодендроцитов и демиелинизирующий процесс. Клинические проявления могут включать развитие когнитивных нарушений, изменения поведения, уменьшение полей зрения, очаговые неврологические нарушения (в частности, гемипарез), нарушения речи, судороги. Смертность в течение ближайшего полугодия достигает 60%. Диагноз может быть подтвержден количественным определением ДНК вируса JC в цереброспинальной жидкости [34, 77].
- *Глюкокортикостероиды* применяются для купирования обострения ВЗК при высокой активности процесса. Согласно современным рекомендациям срок применения кортикостероидов не должен превышать 12 недель в связи с высоким риском побочных эффектов, одним из которых является стероид-индуцированная миопатия [3, 4]. Миопатия сопровождается появлением слабости проксимальных мышц и гипотрофией, уровень креатинфосфокиназы в крови сохраняется нормальным. Применение кортикостероидов также может провоцировать гиперкоагуляцию [8, 9].
- *Метронидазол* – антимикробный препарат, применяющийся при угрозе инфекционных осложнений при ВЗК, а также при перианальном поражении в рамках БК. При непродолжительных курсах терапии нейротоксичность метронидазола, как правило, не проявляется, однако она многократно возрастает при приеме в дозе 1,5 г метронидазола в сутки в течение 30 дней (при общей дозе 45 г) [73, 78]. Неврологические проявления включают симптомы со стороны головного мозга – головную боль, системное головокружение, су-

дороги, признаки энцефалопатии (раздражительность, бессонницу, спутанность сознания); в различных отделах мозга в T2-режиме МРТ обнаруживаются явления вазогенного отека [79]. В отдельных случаях возможно поражение мозжечка (атаксия, тремор), при котором при МРТ в режиме T2 и FLAIR определяется гиперинтенсивность зубчатых ядер и четверохолмия [78, 79]. Наиболее характерно развитие метронидазол-индуцированной периферической полиневропатии, которая обычно носит характер сенсорной или вегетативной и может сопровождаться сенситивной атаксией [8, 9]. Моторная полиневропатия наблюдается редко. Как правило, полиневропатия разрешается при отмене метронидазола [8, 9].

Церебральный васкулит. Васкулиты, ассоциированные с ВЗК, рассматриваются как внекишечные проявления и могут протекать в различных формах – с поражением крупных сосудов, как гигантоклеточный артериит, в виде ANCA-ассоциированного (гранулематоза с полиангиитом, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), изолированного кожного васкулита и др. [80]. Поражение ЦНС описано при васкулите с поражением крупных сосудов и чаще наблюдается при ЯК [80]. Клинические проявления церебральных васкулитов включают головную боль, краниальные невропатии, очаговую неврологическую симптоматику в виде гемипареза, гемигипестезии и др. [80, 81]. Начало может быть острым или подострым и предшествовать появлению кишечных симптомов [80, 81]. Острые поражения могут быть обнаружены при диффузионно-взвешенной МРТ (DWI) в виде очагов в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества, а также при FLAIR или T2-режимах МРТ. Могут также выявляться стенозы артерий и церебральная атрофия [8, 9, 78–80]. Очаги в белом веществе не являются специфическими и позволяют лишь заподозрить наличие васкулита. Артериальные стенозы – также недостаточно специфичный признак, который может выявляться и при обратимой церебральной вазоконстрикции. В крови наблюдается повышение маркеров воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка), при исследовании цереброспинальной жидкости может выявляться повышение содержания белка или умеренный плейоцитоз. Прогноз при церебральном васкулите в рамках ВЗК в большинстве случаев благоприятный [8, 9, 80, 81].

Эпилепсия. Связь между ВЗК и эпилепсией четко не доказана. Частота развития эпилептических припадков в когорте из 638 пациентов с ВЗК оказалась несколько повышена (1,9%), однако при этом у части пациентов имелись структурные изменения головного мозга или метаболические расстройства (в частности, гипомagnesемия, дегидратация), которые могли бы послужить самостоятельной причиной развития судорог [9, 13, 82, 83]. Возможной причиной развития судорог также может послужить тромбоз сосудов мозга. На фоне противовоспалительной терапии отмечается урежение или исчезновение судорожных припадков, что косвенно свидетельствует о вовлечении иммунных механизмов [10].

Психические нарушения. С ВЗК наиболее часто ассоциированы депрессия и тревога, которые регистрируются с частотой 15–30% и 80% соответственно [8, 84]. Существенных различий в частоте этих синдромов при ЯК и БК не отмечено [8, 85]. Депрессия чаще отмечается у женщин и пациентов молодого возраста, вероятность ее возникновения связана с более высокой степенью активности воспалительного процесса, частотой рецидивов, наличием кишечных свищей и перианального поражения, которые существенно отягощают жизнь пациента, а также ситуациями, когда возникают показания к хирургическому вмешательству [86]. Кроме того, депрессия и тревога могут выступать как компоненты лекарственно опосредованных реакций [8]. Проведен ряд исследований, в которых среди больных ВЗК оценивалась относительная распространенность эндогенной депрессии, однако полученные результаты отличаются противоречивостью и не позволяют сделать однозначные выводы [84, 87]. Наряду с этим когортное исследование показало повышенную распространенность обсессивно-компульсивных расстройств и панических расстройств при ВЗК [84]. С учетом того, что в гастроэнтерологической практике тревога и депрессия могут оставаться нераспознанными, обосновано введение специальных инструментов скрининга (опросников) с целью улучшения их диагностики [8].

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия сопровождается болью в поясничной области, которую необходимо дифференцировать от проявлений ассоциированного с ВЗК спондилоартрита, которые, как известно, не коррелируют с активностью кишечного воспаления [9, 14]. В дифференциальной диагностике следует опираться на возраст пациентов (дискогенная радикулопатия чаще регистрируется у больных старше 50 лет), наличие утренней скованности в нижней части спины длительностью более часа, ограниченной способности в сгибанию в поясничном отделе, болезненности при пальпации по ходу крестцово-подвздошных сочленений, признаков энтезопатии и дактилита (последние характерны для спондилоартрита). Рентгенография и МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных суставов помогают уточнить диагноз [14].

Развитие висцеральной гиперчувствительности на фоне ВЗК. У значительной части (35%) пациентов даже в период ремиссии ВЗК отмечается боль в животе, ассоциированная с опорожнением кишечника и сопровождающаяся нарушениями стула [88]. В качестве причины рассматривается сенситизация периферической и центральной нервной системы на фоне повторных атак кишечного воспаления, а также нарушения функции блуждающего нерва; в то же время сохранение негрубо выраженных симптомов может отражать отсутствие полной ремиссии ВЗК [89]. Вопрос о правомерности диагноза «ВЗК в сочетании с синдромом раздраженного кишечника / функциональной абдоминальной болью» остается открытым.

Заключение

Таким образом, неврологические проявления, которые могут развиваться у пациентов с ВЗК, весьма разнообразны и составляют важную часть внекишечных проявлений. В повседневной практике врача-терапевта или гастроэнтеролога неярко выраженные психоневрологические нарушения могут оставаться нераспознанными или их происхождение может подкупать неверную трактовку. Большая часть симптомов регрессирует на фоне лечения основного заболевания и коррекции дефицита нутриентов. Особенное внимание следует уделять контролю состояния нервной системы при применении средств биологической терапии, циклоспорина А и других иммуносупрессоров, метронидазола. При отягощенном семейном анамнезе по невропатии зрительного нерва и рассеянному склерозу следует избегать применения препаратов антител к ФНО- α , а при необходимости их применения проводить тщательное наблюдение за состоянием нервной системы.

Список литературы / References

- Baumgart D.C., Carding S.R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007; 369 (9573): 1627–1640. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8.
- Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P., Hashash J.G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018 64 (2): 20–57. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.А., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; (2): 7–29. *Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuisikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikifina NV, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EV, Frolov SA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian Association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017; 2 (60): 7–29 (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>.*
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.А., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017, № 1 (59): 6–30. *Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuisikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Gridoryev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikifina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova Akh, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EV, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian Association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017; 1 (59): 6–30 (In Russ.)*
- Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1785–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
- Gebhart G.F. Visceral afferent contributions to the pathobiology of visceral pain. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2000; 278: 6, G834–G838.
- Veloso F.T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (22): 2702–7. DOI: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Plata-Bello J., Acosta-López S. Neurological Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2018. In book: *New Concepts in Inflammatory Bowel Disease*. DOI: 10.5772/intechopen.73017.
- Zois C.D., Katsanos K.H., Kosmidou M., Tsianos E.V. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: Current knowledge and novel insights *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4: 115–124. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.10.005.
- Esehty A., Bertorini T.E. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J*. 1997; 90 (6): 606–610. DOI: 10.1097/00007611-199706000-00005.

11. Greenstein A.J., Janowitz H.D., Sachar D.B. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976; 55 (5): 401-412. DOI: 10.1097/00005792-197609000-00004.
12. Rankin G.B., Watts H.D., Melnyk C.S., Kelley M.L. Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*. 1979; 77 (4 Pt 2): 914-920.
13. Lossos A., River Y., Eliakim A., Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology*. 1995; 45 (3 Pt 1): 416-421. DOI: 10.1212/wnl.45.3.416.
14. Bourikas L.A., Papadakis K.A. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1915-1924. DOI: 10.1002/ibd.20942.
15. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
16. Halpin S.J., Ford A.C. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107 (10): 1474-1482. DOI: 10.1038/ajg.2012.260.
17. Ceuleers H., Van Spaendonck H., Hanning N., Heirbauf J., Lambair A.M., Joossens J., Augustyns K., De Man J.G., De Meester L., De Winter B.Y. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 21; 22 (47): 10275-10286. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10275.
18. Yoshida H., Granger D.N. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (8): 1245-1255. DOI: 10.1002/ibd.20896.
19. Zezos P., Kouklakis G., Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (38): 13863-13878. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13863.
20. Katsanos A.H., Kosmidou M., Giannopoulos S. Cerebral arterial infarction in inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med*. 2014; 25 (1): 37-44. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.702.
21. Zanoli L., Boutouyrie P., Fatuzzo P., Granata A., Lentini P., Öztürk K., Cappello M., Theodoridou E., Tuttolomondo A., Pinto A., Cammà C., Licata A., Blanco J., Rastelli S., Inesera G., Castellino P., Laurent S. Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (10): e007003. DOI: 10.1161/JAHA.117.007003.
22. Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, Hueb JC, de Paiva SAR, Sassaki LY. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020; 13: 107-113. DOI: 10.2147/CEG.S243478.
23. Huang W.S., Tseng C.H., Chen P.C., Tsai C.H., Lin C.L., Sung F.C., Kao C.H. Inflammatory bowel diseases increase stroke risk: a Taiwanese population-based retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014; 25 (6): 561-5. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.05.009.
24. Kristensen S.L., Ahlehoff O., Lindhardt J. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death - a Danish nationwide cohort study [published correction appears in *PLoS One*. 2013; 8 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0149855-87b9-436a-4bd-bc64b50a6c93]. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56944. DOI: 10.1371/journal.pone.0056944.
25. Mathew S., Ravikanth R. Cerebral venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Christmed Journal of Health and Research*. 2018; 5 (1): 54-56. DOI: 10.4103/cjhr.cjhr_53_17.
26. Umfi H., Asil T., Celik Y., Tezel A., Dokmeci G., Tuncbilek N., Utku U., Soyulu A.R. Cerebral sinus thrombosis in patients with inflammatory bowel disease: a case report. *World J Gastroenterol*. 2005 Sep 14; 11 (34): 5404-7. DOI: 10.3748/wjg.v11.i34.5404.
27. Alkhwajah M.M., Caminero A.B., Freeman H.J., Oger J.J. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: what we know and what we would need to know! *Mult Scler*. 2013; 19 (3): 259-265. DOI: 10.1177/1352458512461393.
28. Freeman H.J., Flak B. Demyelination-like syndrome in Crohn's disease after infliximab therapy. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 (5): 313-316. DOI: 10.1155/2005/358658.
29. Thomas C. W. Jr., Weinschenker B.G., Sandborn W.J. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10 (1): 28-31. DOI: 10.1097/00054725-200401000-00004.
30. Ahmed A., Loes D.J., Bressler E.L. Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology*. 1995; 45 (3 Pt 1): 588-589. DOI: 10.1212/wnl.45.3.588.
31. Ebner F., Ranner G., Slavc I. MR findings in methotrexate-induced CNS abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 153 (6): 1283-1288. DOI: 10.2214/ajr.153.6.1283.
32. Kosmidou M., Katsanos AH, Katsanos KH, Kyriasis AP, Tsvigoulis G, Christodoulou D, Giannopoulos S. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017; 264 (2): 254-259. DOI: 10.1007/s00415-016-8340-8.
33. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (4): 864-872. DOI: 10.1002/ibd.2301.
34. Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain*. 2005; 128 (Pt 4): 867-879. DOI: 10.1093/brain/awh429.
35. Casella G, Tontini GE, Bassotti G. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (27): 8764-8782. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8764.
36. Gondim Fde A, de Oliveira GR, Teles BC. Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21 (9): 2123-2129. DOI: 10.1097/MLB.0000000000000459.
37. Полунина А.Г., Исавев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112 (10): 60-64.
38. Heuer DK, Gager WE, Reeser HF. Ischemic optic neuropathy associated with Crohn's disease. *J Clin Neuroophthalmol*. 1982; 2 (3): 175-181.
39. Karajeh MA, Hadjivassiliou M, Hurstone P, Grundman MJ. Neurological sequelae of Crohn's disease: opportunity to study common etiological pathways. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19 (9): 1093-1094. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03563.x.
40. Walker JC, Selva D, Pietris G, Crompton JL. Optic disc swelling in Crohn's disease [published correction appears in *Aust N Z J Ophthalmol* 1999 Apr; 27 (2): 161]. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998; 26 (4): 329-332. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1998.tb01338.x.
41. van de Scheur MR, van der Waal RI, van Bodegraven AA, Völker-Dieben HJ, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa and optic neuropathy as rare extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34 (5): 557-559. DOI: 10.1097/00004836-200205000-00016.
42. Al-Malik H, Green MR. Cerebral venous thrombosis as a complication of Crohn disease: a case report [published correction appears in *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Sep; 33(3):428]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32 (2): 209-211. DOI: 10.1097/00005176-200102000-00023.
43. Mantzouranis G, Saridi M, Tsoumani N, Giagkou E, Zafeiropoulos P, Katsanos A, Skamnelos A, Bacacos A-D, Katsanos KH, Christodoulou DK. Eyes and Inflammatory Bowel Diseases. *EC Gastroenterology and Digestive System* 5.6. 2018: 402-407.
44. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016; 8: 195-202. DOI: 10.2147/EB.S543131.
45. Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O, Moreels T, de Boer N, Dhar A, Ziady C, Shifrit AB, Steinhilber F, Jajic N, Costantino G, Bihin B, Rahier JF, Katsanos KH; ECCO CONFER investigators. Optic Neuritis Associated or Not with TNF Antagonists in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 May; 10 (5): 541-8. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw003.
46. Sanders SK, Kawasaki A, Purvin VA. Long-term prognosis in patients with vasculopathic sixth nerve palsy. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (1): 81-84. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01439-3.
47. Wengrower D, Koslowsky B, Peleg U, Mazuz B, Cohen L, Ben-David A, Gross M, Goldin E, Shaul C. Hearing Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 Jul; 61 (7): 2027-32. DOI: 10.1007/s10620-016-4074-9.
48. Karmody CS, Valdez TA, Desai U, Blevins NH. Sensorineural hearing loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Otolaryngol*. 2009; 30 (3): 166-170. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.04.009.
49. Agrup C, Luxon LM. Immune-mediated inner-ear disorders in neuro-otology. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19 (1): 26-32. DOI: 10.1097/01.wco.0000194143.02171.46.
50. Das S, Bakshi SS, Seepana R. Demystifying autoimmune inner ear disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276 (12): 3267-3274. DOI: 10.1007/s00405-019-05681-5.
51. Abe C, Inoue T. Role of C1 neurons in anti-inflammatory reflex: Mediation between afferents and efferents. *Neurosci Res*. 2018; 136: 6-12. DOI: 10.1016/j.neures.2018.05.001.
52. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 44. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00044.
53. Granberg V, Ejskjaer N, Peakman M, Sundkvist G. Autoantibodies to Autonomic Nerves Associated with Cardiac and Peripheral Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1959-1964. DOI: 10.2337/diacare.28.8.1959.
54. Lindgren S, Stewenius J, Sjölund K, Lilja B, Sundkvist G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28 (7): 638-42. DOI: 10.3109/00365529309096103.
55. Lindgren S, Lilja B, Rosén I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1991; 26 (4): 361-6. DOI: 10.3109/00365529108996495.
56. Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Verceuil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28 (6): 948-53. DOI: 10.1111/nmo.12792.
57. Bonaz B. Is there a place for vagus nerve stimulation in inflammatory bowel diseases? *Bioelectron Med*. 2018; 4: 4. DOI: 10.1186/s42234-018-0004-9.
58. Albert GW, Menezes AH. Ankylosing spondylitis of the craniocervical junction: a single surgeon's experience. *J Neurosurg Spine*. 2011; 14 (4): 429-36. DOI: 10.3171/2010.11.
59. Blankenship LD, Basford JR, Strommen JA, Andersen RJ. Hypoglossal nerve palsy from cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: 3 case reports. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002; 83 (2): 269-272. DOI: 10.1053/apmr.2002.29665.
60. Ryken T, Menezes A. Inflammatory bowel disease and the craniocervical junction. *Neurosurg Focus*. 1999; 6 (6): e10. DOI: 10.3171/foc.1999.6.6.11.
61. Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease (republishing). *Intest Res*. 2018 16 (2): 178-193. DOI: 10.5217/ir.2018.16.2.178.
62. Assimakopoulos SF, Stamouli V, Dimitropoulou D, Spiliopoulou A, Panos G, Anastassiou ED, Marangos M, Spiliopoulou I. Toxoplasma gondii meningoencephalitis without cerebral MRI findings in a patient with ulcerative colitis under immunosuppressive treatment. *Infection*. 2015; 43 (5): 589-593. DOI: 10.1007/s15010-015-0730-9.
63. Bartynski WS, Grabb BC, Zeigler Z, Lin L, Andrews DF. Watershed imaging features and clinical vascular injury in cyclosporin A neurotoxicity. *J Comput Assist Tomogr*. 1997; 21: 872-880. DOI: 10.1097/00004728-199711000-00005.
64. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol*. 1999; 246 (5): 339-46. DOI: 10.1007/s004150050360.
65. Serkova NJ, Christians U, Benef LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv*. 2004; 4 (2): 97-107. DOI: 10.1124/mi.4.2.7.
66. Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (10): 1901-1914.
67. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 1977-1983. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6.
68. Kalfsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (1): 54-58. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.09.002.
69. Vardolakis G, Kouklakis G, Heliopoulos I, Argyropoulou P, Papanas N, Tzilidou M, Prassopoulos P, Piperidou H. Acute paraplegia after the initiation of anti-tumor necrosis factor- α therapy for Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 19 (2): 159-162. DOI: 10.1097/01.meg.0000250589.45984.b4.
70. Stübben JP. Tumor necrosis factor- α antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008; 37 (3): 281-92. DOI: 10.1002/mus.20924.
71. Seo B, Jeong YJ, Hong S, Kim Y-G, Lee Ch-K, Yoo B. A Case of Infliximab-induced Multifocal Motor Neuropathy in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Literature Review. *J Rheum Dis*.
72. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 1977-1983. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6.
73. Senthilkumar S, Shah S, Balamurugan N, Thirumalaikulundsubramanian P. Metronidazole encephalopathy: Uncommon reaction to a common drug. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015; 5 (2): 123-124. DOI: 10.4103/2229-5151.158422.
74. Agarwal A, Kanekar S, Sabat S, Thamburaj K. Metronidazole-Induced Cerebellar Toxicity. *Neural Int*. 2016; 8 (1): 6365. DOI: 10.4081/ni.2016.6365.
75. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (9): 1652-1658. DOI: 10.3174/ajnr.A0655.
76. Van Assche G, Van Ranst M, Sicut R. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005; 353 (4): 362-368. DOI: 10.1056/NEJMOa051586.
77. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (12): 2862-9. DOI: 10.1002/1529-0131.
78. Agarwal A, Kanekar S, Sabat S, Thamburaj K. Metronidazole-Induced Cerebellar Toxicity. *Neural Int*. 2016; 8 (1): 6365. DOI: 10.4081/ni.2016.6365.

79. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28 (9): 1652–1658. DOI: 10.3174/ajnr.A0655.
80. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Hoffman GS, Koenig CL, Langford CA, McAlear C, Moreland L, Monach PA, Seo P, Specks U, Sreih A, Ytterberg SR, Van Assche G, Merkel PA, Pagnoux C; Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45 (4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006.
81. Neurologic Aspects of Systemic Disease. In: Ferro JM, Oliveira SN, Correia L. *Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases Handbook of Clinical Neurology (3rd series)*, 2014 Vol. 120 Part II, Chapter 40: 595–605.
82. Zikou AK, Kosmidou M, Astrakas LG, Tzarouchi LC, Tsianos E, Argyropoulou MI. Brain involvement in patients with inflammatory bowel disease: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Eur Radiol.* 2014; 24 (10): 2499–506. DOI: 10.1007/s00330-014-3242-6.
83. Fagan C, Phelan D. Severe convulsant hypomagnesaemia and short bowel syndrome. *Anaesth Intensive Care.* 2001; 29 (3): 281–283. DOI: 10.1177/0310057X0102900311.
84. Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfield JM, Clara I, Lix L, Rawsthorne P, Miller N, Rogala L, McPhail CM, Bernstein CN. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103 (8): 1989–97. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x.
85. Choi K, Chun J, Han K, Park S, Soh H, Kim J, Lee J, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Risk of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide, Population-Based Study. *J Clin Med.* 2019; 8 (5): 654. DOI: 10.3390/jcm8050654.
86. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15 (7): 1105–1118. DOI: 10.1002/ibd.20873.
87. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord.* 2010; 12 (6): 638–646. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x.
88. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (10): 1474–1482. DOI: 10.1038/ajg.2012.260.
89. Ceuleers H, Van Spaendonck H, Hanning N, Heirbaut J, Lambeir AM, Joossens J, Augustyns K, De Man JG, De Meester I, De Winter BY. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (47): 10275–10286. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10275.

Статья поступила / Received 16.02.21
Получена после рецензирования / Revised 17.02.21
Принята к публикации / Accepted 18.02.21

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна, к.м.н., доцент кафедры¹, ORCID: 0000-0002-5563-6634
Аблаев Вели Усейнович, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии²
Дамулин Игорь Владимирович, д.м.н., проф., вед.н.с.^{3,4}, ORCID ID: 0000-0003-4826-5537

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

⁴ФБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы»

Контактная информация. Шульпекова Юлия Олеговна
E-mail: jshulpekova@gmail.com

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Аблаев В.У., Дамулин И.В. Неврологические проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Медицинский алфавит.* 2021; (3): 34–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-34-42>

About authors

Shulpekova Yulia O.¹, ORCID: 0000-0002-5563-6634
Ablaev Veli U.²

Damulin Igor V.^{3,4}, ORCID ID: 0000-0003-4826-5537

¹Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry n.a. V. P. Serbsky, Moscow, Russia

⁴Centre for Speech Pathology and Neurorehabilitation of Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Contact Information. Shulpekova Yulia O. E-mail: jshulpekova@gmail.com

For citation: Shulpekova Yu. O., Ablaev V. U., Damulin I. V. Neurological presentations of inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet.* 2021; (3): 34–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-34-42>



Национальный медицинский
исследовательский Центр
Здоровья Детей



**III Всероссийский Конгресс
Детских Ревматологов
22-24 апреля 2021 г.**

 **ONLINE**

г.Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

Хроническая боль у пациентов пожилого возраста



Е. В. Екушева
E. V. Ekusheva

Е. В. Екушева^{1,2}, А. А. Комазов^{1,2}

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Статья посвящена хроническому болевому синдрому (ХБС) у пациентов пожилого возраста и возможностям различных терапевтических стратегий у этой категории больных.

Основные положения. Хроническая боль и биологический процесс старения имеют сходные патофизиологические (клеточные и молекулярные) механизмы развития. Однако хроническая боль не является неизбежной составляющей процесса старения, однако гораздо чаще представлена у лиц старшего возраста, диагностика и терапия которых сопряжены с атипичными клиническими проявлениями боли у пожилых пациентов и необходимостью более внимательного, взвешенного подхода при оценке фармакокинетических и фармакодинамических изменений, связанных с процессом старения. Для обеспечения достаточного обезболивания применяются мультидисциплинарный подход и соответствующие методы терапии.

Заключение. Итоговый результат лечения ХБС (снижение интенсивности боли, восстановление функциональной активности, автономности и др.) зависит от полиморбидности, гериатрического статуса и когнитивных возможностей пациента, поэтому необходимо учитывать все имеющиеся факторы для адекватной и полноценной терапии боли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая боль, пожилой возраст, пожилой пациент, гериатрический синдром.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Chronic pain in elderly patients

E. V. Ekusheva^{1,2}, A. A. Komazov^{1,2}

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

²Belgorod National Research University, Belgorod; Russia

SUMMARY

The purpose. The article is devoted to chronic pain (CP) in elderly patients and the possibilities of various therapeutic strategies for this category of patients.

Basic provisions. Chronic pain and the biological aging process have similar pathophysiological (cellular and molecular) mechanisms of development. However, chronic pain is not an inevitable component of the aging process, however, it is much more common in older people, the diagnosis and therapy of which is associated with atypical clinical manifestations of pain in elderly patients and the need for a more attentive, balanced approach when assessing pharmacokinetic and pharmacodynamic changes associated with the aging process. To ensure adequate pain relief, a multidisciplinary approach and appropriate therapies are used.

Conclusion. The final result of CP treatment (reduction in pain intensity, restoration of functional activity, autonomy, etc.) depends on polymorbidity, geriatric status and cognitive capabilities of the patient; therefore, it is necessary to take into account all available factors for adequate and complete pain therapy.

KEY WORDS: chronic pain, old age, elderly patient, geriatric syndrome.

CONFLICT OF INTEREST. Authors of this paper declare no conflict of interests. There is nothing to disclose here. The study had no sponsorship.

Введение

Хронический болевой синдром (ХБС) является частым расстройством в общей популяции и одной из наиболее актуальных и значимых проблем современной медицины. Распространенность ХБС увеличивается с возрастом, и на практике врачу нередко приходится сталкиваться с необходимостью лечения стойкого болевого синдрома уже у пациентов пожилого возраста [1]. В частности, хронической болью, сохраняющейся более 6 месяцев, страдают не менее 20 % лиц старше 60 лет, а в возрасте более 75 лет она отмечается более чем у половины мужчин и почти у 90 % женщин [1–3]. Следует отметить, что оценка распространенности ХБС в старших возрастных группах является сложной задачей

по причине крайней разнородности и гетерогенности включенных в исследовательский анализ популяций, в которых частота встречаемости ХБС наблюдается в интервале 27–86 % [4–6], причем у трети пациентов старше 70 лет наблюдаются ежедневные или постоянные боли [7]. Более высокую распространенность показывают исследования, включающие популяцию интернатов и гериатрических госпиталей, менее высокие цифры – исследования, оценивающие общую популяцию лиц в возрастном интервале 60–110 лет. Крайне вариабельной является также оценка средней продолжительности ХБС у пациентов в старших возрастных группах: ряд авторов [8, 9] указывают на сроки 3–6 лет, вместе с тем

отдельные клинические наблюдения в гериатрической практике демонстрируют гораздо более длительный период существования боли – до 25–30 лет.

Наиболее частыми причинами ХБС у пожилых лиц являются: скелетно-мышечные заболевания вследствие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, остеоартрита и других заболеваний суставов; онкологические болезни и осложнения их лечения; невропатия; длительная иммобилизация и связанные с ней контрактуры и пролежни; заболевания периферических сосудов, а также компрессионные переломы тел позвонков или костей конечностей при остеопорозе, особенно у пожилых женщин [1, 10–12]. Риск развития ХБС существенно повышается при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, гиперлипидемии и других патологических коморбидных состояний, имеющих, как правило, в разном соотношении у пациентов пожилого и старческого возраста [5, 13–15].

ХБС, как и нарушение сна, связан с более тяжелым течением любых имеющихся заболеваний и с увеличением частоты неблагоприятных исходов, в том числе депрессивных расстройств, когнитивных нарушений, риска падений, а у пожилых людей – с нарастанием тяжести старческой астении [8, 9, 16, 17]. ХБС всегда негативно влияет на функциональный статус человека – в частности, скелетно-мышечные боли нарушают функцию мышц и суставов, снижая или ограничивая активность и мобильность пациентов и приводя к увеличению зависимости в повседневной жизни, особенно у лиц пожилого возраста [18]. ХБС в любом возрасте снижает качество жизни, негативно влияя на функциональный статус пациентов, настроение, способность работать и возможность участвовать в социальной жизни, особенно в старших возрастных группах [19–21, 23], причем именно снижение физической и социальной активности увеличивает риск смертности у пациентов с хронической болью [17, 24].

ХБС у пациентов старше 60 лет является одним из значимых гериатрических синдромов и негативно прогностически влияет на функциональный и когнитивный статус, существенно увеличивая риск летального исхода у больных пожилого и старческого возраста. В частности, в метаанализе G. J. MacFarlane с соавт. [17] продемонстрировано увеличение относительного риска смерти от всех причин при наличии болевых синдромов – 2,43 (95% ДИ: 2,17–2,72), при том, что аналогичный показатель в структуре причин смертности от сердечно-сосудистых причин составил 1,63 (95% ДИ: 0,98–2,70), от респираторных – 1,70 (95% ДИ: 0,45–6,45) и от онкологических – 1,51 (95% ДИ: 1,06–2,13).

Хроническая боль и биологический процесс старения

У пациентов старшего возраста ХБС наблюдается ряд патогенетических особенностей, связанных как с самим старением (процессами системного воспаления и увеличением провоспалительных медиаторов и альгогенов [25, 26], так и с возникновением гериатрических синдромов – тревогой, депрессией, остеопорозом, мальнутрицией и саркопенией, при которой в мышцах синтезируется боль-

шое количество фермента циклооксигеназы-2 вследствие нарушенных процессов катаболизма и анаболизма, что, в свою очередь, усиливает ощущение боли [27].

В биологических системах, ответственных за восприятие, подавление и поддержание ощущения боли, с возрастом происходят различные изменения, приводящие к формированию сложного феномена хронической боли у людей пожилого и старческого возраста [28, 29]. В частности, в афферентных системах, ответственных за слух, вкус, обоняние, зрение и осязание, снижается число специфических периферических рецепторов, что негативно влияет на восприятие этих ощущений у лиц старшего возраста. Возрастные нейроанатомические изменения в периферической нервной системе также выражаются в уменьшении числа и размера сенсорных нейронов в ганглиях задних корешков, количества миелинизированных и немиелинизированных волокон, появлении признаков демиелинизации, нейрогенного воспаления и валлеровского перерождения, что напоминает патологические изменения при полиневропатиях [28, 30, 31]. Именно поэтому отсутствие вибрационной чувствительности, как и снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, наблюдается у подавляющего большинства лиц старше 70 лет, свидетельствуя о возрастных изменениях периферических нервов.

Хроническая боль и биологический процесс старения имеют сходные патофизиологические (клеточные и молекулярные) механизмы развития [32]. Это синергичные изменения экспрессии нейротрансмиттеров и рецепторов в спинном мозге, дезадаптивные нейропластические изменения систем заднего рога и нисходящих путей антиноцицептивной системы. При старении на клеточном уровне обнаружены молекулярно-генетические механизмы, ответственные за функциональную активность сенсорных нейронов, в частности возрастное снижение экспрессии генов, кодирующих выработку нейротрофических факторов, нейропептидов, внутриклеточных мессенджеров, митохондриальных белков, а также ионные каналы и рецепторы мембран [33]. Иммуногистохимические исследования демонстрируют по мере увеличения возраста в клетках задних рогов спинного мозга уменьшение экспрессии основных нейромедиаторов ноцицептивной системы: кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции P, оксида азота и соматостатина и общего количества нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, норадреналина и ацетилхолина). Также с возрастом существенно уменьшаются плотность и функциональная активность глиальных клеток спинного мозга (микроглий и астроцитов), осуществляющих регуляторную и трофическую функции в организме человека, что в свою очередь приводит к нарушению «воротного контроля» боли на уровне систем спинного мозга [33, 34]. Патофизиологические возрастные изменения наблюдаются в нисходящих путях антиноцицептивной системы в виде прогрессивной потери волокон серотонин- и норадренергических систем, уменьшения числа опиоидных рецепторов, снижения активности опиоидергических центров и соответственно синтеза эндогенных опиоидов, что негативно влияет

на процессы обработки и восприятия ноцицептивной информации на уровне центральных систем [31, 35]. Эти возрастные изменения приводят к тому, что пациенты старшего возраста чаще испытывают большую интенсивность боли по сравнению с молодыми людьми [36].

Биологическое старение является естественным процессом, который сопровождается повреждением и гибелью различных структур – соматическими мутациями, метилированием ядерной и митохондриальной ДНК, окислением и изменениями пространственной конфигурации белков, ускоряющими гибель клеток, – так называемый апоптоз. Негативное влияние хронической боли и стресса на размер теломер продемонстрировано в экспериментальных исследованиях, что в свою очередь также ускоряет процесс старения [32, 37]. Возраст-обусловленные изменения центральной и периферической нервной системы также зависят от наследственного фактора и сопутствующих заболеваний. С другой стороны, антиоксидантные и другие защитные системы в организме человека, как и генетически заложенные процессы деления теломер на концах хромосом, позволяют предотвратить и (или) замедлить возрастные перестройки [32, 37].

Особенности хронической боли у людей старшего возраста

ХБС у пациентов пожилого возраста – это мультифакториальное и клинически гетерогенное патологическое состояние. Следует учитывать, что пациенты пожилого и старческого возраста не всегда предъявляют жалобы на наличие болевого синдрома. Они могут недооценивать выраженность боли из-за ошибочных представлений о том, что ХБС является частью процесса нормального старения, из-за боязни зависимости или когнитивного дефицита, в связи с чем клинические характеристики и выраженность боли могут быть существенно занижены [38–40], в частности пациенты с деменцией средней и тяжелой степени выраженности могут не сообщать о болевых ощущениях или делать это не сразу [41]. Именно поэтому при обследовании важно активно и неоднократно спрашивать самих больных и их родственников на предмет наличия данных расстройств.

При анализе болевого синдрома обращают внимание на анамнез и наиболее важные характеристики боли. Наиболее целесообразным, простым и легким инструментом для оценки интенсивности болевого синдрома является визуальная аналоговая шкала (ВАШ), при этом пожилые люди не всегда в состоянии ответить на поставленный вопрос или могут давать неполные ответы. У пациентов старших возрастных групп с ХБС необходимо уделять пристальное внимание оценке психоэмоционального статуса (тревоге и депрессии), степени повседневной активности, сенсорным расстройствам и нарушению сна. С целью выявления тревожных и депрессивных нарушений применяются общепринятые опросники и шкалы, позволяющие провести скрининг данных расстройств с минимальными затратами времени. При существенной выраженности аффективных нарушений оправданно привлечение психиатра для определения дальнейшей тактики ведения.

ХБС у пациентов пожилого и старческого возраста существует с большим количеством различных коморбидных заболеваний и патологических состояний, в частности с когнитивными нарушениями (КН). Эти патологические состояния имеют общие факторы риска (возраст, избыточный вес, малоподвижный образ жизни и другие) и общую патофизиологию (синдром системного воспаления). Во многих исследованиях [12, 38, 42] отмечаются обратные взаимоотношения интенсивности боли и когнитивного адаптивного ответа: при обострении ХБС снижается уровень адекватного когнитивного функционирования, поэтому пациенты с ХБС часто предъявляют жалобы на КН разной степени выраженности при отсутствии какой-либо неврологической симптоматики. С другой стороны, своевременное и успешное купирование острого эпизода боли или обострения рецидива ХБС позволяет предотвратить дальнейшую хронизацию патологического процесса, в том числе негативно влияющего на когнитивную сферу пациентов. Кроме того, на фоне успешной терапии болевого синдрома возможны обратимые анатомо-функциональные изменения церебральных систем, как это показано у пациентов с длительно текущими остеоартритом, головной болью и болью в спине [43, 44].

Тактика ведения пациентов старшего возраста с хронической болью

Распространенность ХБС различной этиологии наблюдается значительно чаще по мере увеличения возраста человека, вместе с тем терапия болевого синдрома у пациентов старшего возраста существенно отличается от таковой у более молодых людей. Это обусловлено сопутствующими хроническими и коморбидными заболеваниями и состояниями (сенсорными и когнитивными нарушениями, соматическими болезнями), неоднозначной и неодинаковой реакцией на различные методы терапии, обычно меньшей эффективностью и более тяжелыми побочными реакциями, что в том числе связано с изменением фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств наряду со снижением почечной экскреции и возраст-ассоциированными физиологическими перестройками желудочно-кишечного тракта и печени, влияющими на метаболизм и доступность лекарств, с дополнительным риском развития полипрагмазии, полиморбидности и зависимости [45]. В настоящее время крайне недостаточно доказательной базы, научно обоснованных руководств и клинических рекомендаций по лечению ХБС у лиц пожилого и старческого возраста, поскольку подавляющее большинство исследований в этой области проведено у больных среднего и молодого возраста. С другой стороны, пожилые люди нередко без согласования с врачом применяют не всегда проверенные методы лечения, обращаясь за медицинской помощью лишь в случае интенсивной боли, или имеют предубеждения в отношении приема обезболивающих средств [46]. Таким образом, лечение пожилого пациента с болью является одной из актуальных гериатрических проблем.

Лечение любого болевого синдрома начинается с установления его этиологии, исключения потенциально серьезных заболеваний с последующим определением наиболее

эффективных методов терапии у каждого конкретного пациента. Наиболее оправданным является междисциплинарный подход к ведению таких пациентов, включающий медикаментозное лечение (наиболее частый вид вмешательства) и разнообразные методы нефармакологического воздействия.

Важными направлениями терапии пациентов с ХБС, особенно в старших возрастных группах, являются немедикаментозные методы воздействия, учитывающие биологические, социальные и психологические факторы больных, играющие важное влияние на выраженность, устойчивость и прогрессирование боли. В частности, при острой боли на передний план выходят биологические факторы, а при хронизации патологического процесса – психологические и социальные, поэтому непосредственное воздействие на физический компонент без учета когнитивных, эмоциональных и поведенческих факторов при ХБС оказывается мало- или неэффективным.

В современном арсенале немедикаментозной терапии существует много различных методов, большая часть из которых успешно используется у больных молодого и среднего возраста. В старших возрастных группах в комплексной терапии ХБС возможно применение массажа, акупунктуры, лазерной терапии, электромагнитной стимуляции, бальнеотерапии, мануальной терапии с учетом имеющихся ограничений, лечебного тейпирования, термотерапии, использование ортезов и ортопедических стелек, лечебной физической культуры (ЛФК) и психотерапии. Пациентам старше 60 лет с ХБС для уменьшения выраженности боли в спине и суставах и повышения мобильности рекомендуется ЛФК, наиболее исследованным из которых является комплекс упражнений Тай-Чи (2–3 раза в неделю не менее 2 месяцев), состоящий из непрерывных плавных движений, для выполнения которых необходима полная концентрация [47]. Также рекомендуется комплекс аэробных упражнений, направленных на тренировку силы и выносливости (10–15 минут ежедневно), как и ЛФК в бассейне. Психотерапия показана большинству пациентов с ХБС, особенно в старших возрастных группах, что позволяет сформировать позитивные копинг-стратегии и таким образом увеличить эффективность обезболивающей терапии [48]. Также возможно использование релаксационных и отвлекающих техник и медитации.

Наряду с этим рекомендуется рациональное питание и организация безопасной среды, профилактика падений и переломов, особенно у пациентов старше 60 лет с ХБС и старческой астенией с целью предупреждения развития гериатрических синдромов и их последствий, а также правильные коммуникации и повышение комплаентности при общении с пациентом [49, 50]. Физическая реабилитация при лечении боли направлена на адаптацию к утрате физических, психологических или социальных навыков, стабилизацию основных нарушений и последующих травм и, таким образом, развитию независимости в повседневной жизни.

Медикаментозная терапия является наиболее широко используемым методом лечения боли у пациентов разного возраста и включает широкий спектр различных лекарственных средств. Однако у пациентов старшего возраста необходимо тщательно выбирать обезболивающие

препараты, используя наименьшие эффективные дозы с учетом возможной полипрагмазии, которая часто встречается у пациентов пожилого возраста с ХБС. В частности, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) рекомендовано принимать короткими курсами (не более 14 дней) в минимально эффективных дозах с обязательным учетом риска нежелательных явлений в сердечно-сосудистой системе или желудочно-кишечном тракте. Для профилактики развития гастропатии и (или) ее осложнений вместе с НПВС показан прием ингибиторов протонного насоса, особенно в старших возрастных группах, как и мониторинг артериального давления на фоне приема НПВС при наличии артериальной гипертензии. У пациентов пожилого и старческого возраста со старческой астенией, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, хронической болезнью почек (при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) НПВС при ХБС не показаны.

При хронической невропатической боли у пациентов старше 60 лет используются такие противоэпилептические препараты, как прегабалин и габапентин [50–52], тогда как применение карбимазепина не рекомендуется в связи с возможным развитием гипонатриемии и блокады синтеза антидиуретического гормона на фоне его приема [50]. При противопоказаниях к приему и (или) непереносимости антиконвульсантов применяются средства из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, например дулоксетин [53].

Применение малоинвазивных вмешательств, связанных с денервацией, позволяет снизить потребность в избыточном фармакологическом лечении, предупреждая возможные побочные эффекты и нежелательные явления, связанные с высокими дозами лекарственных средств. В ряде случаев эти методы рассматриваются в качестве альтернативы опиоидной терапии при оказании паллиативной помощи. Среди интервенционных процедур используются химический невролиз, радиочастотные процедуры, крионевролиз и нейроаксиальное введение лекарства. Вместе с тем эти процедуры противопоказаны больным с тяжелыми полиморбидными состояниями и старческой астенией.

Заключение

Хроническая боль не является неизбежной составляющей процесса старения, однако гораздо чаще представлена у лиц старшего возраста, диагностика и терапия которых сопряжены с атипичными клиническими проявлениями боли у пожилых пациентов и необходимостью более внимательного, взвешенного подхода при оценке фармакокинетических и фармакодинамических изменений, связанных с процессом старения. Для обеспечения достаточного обезболивания применяются мультидисциплинарный подход и соответствующие методы терапии. С другой стороны, ожидаемый результат лечения ХБС (снижение интенсивности боли, восстановление функциональной активности, автономности и др.) зависит от полиморбидности, гериатрического статуса и когнитивных возможностей пациента, поэтому необходимо учитывать все имеющиеся факторы для адекватной и полноценной терапии боли.

Список литературы / References

1. American Geriatrics Society Panel. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009. N 57. P. 1331–1346.
2. Ime R.D., Gibson S.J. The epidemiology of pain in elderly people. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2001. N 17. P. 417–431.
3. Miro J., Paredes S., Rull M. et al. Pain in older adults: a prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia. *European Journal of Pain*. 2007. N 11 (1). P. 83–92.
4. Docking R.E., Fleming J., Brayne C. et al. Epidemiology of back pain in older adults: prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology (Oxford)*. 2011. N 50. P. 1645–1653.
5. Larsson C., Hansson E., Sundquist K., Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2016. N 46 (4). P. 317–325.
6. Patel K.V., Guralnik J.M., Dansie E.J., Turk D.C. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 national health and aging trends study. *Pain*. 2013. N 154. P. 2649–2657.
7. Mäntyselkä P.T., Turunen J.H., Ahonen R.S., Kumpusalo E.A. Chronic pain and poor self-rated health. *JAMA*. 2003. N 290 (18). P. 2435–2442.
8. Leung Y.Y., Teo S.L., Chua M.B. et al. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016. N 16. P. 693–700.
9. Van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anaesthesia*. 2013. N 111. P. 13–18.
10. Donald I.P., Foy C. A longitudinal study of joint pain in older people. *Rheumatology*. 2004. N 43. P. 1256–1260.
11. Thomas E., Peaf G., Harris L. et al. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults. *Pain*. 2004. N 110. P. 361–368.
12. Dziechciaż M., Balicka-Adamik L., Filip R. The problem of pain in old age. *The Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013. N 20. P. 35–38.
13. Gelber R.P., Ross G.W., Petrovitch H. et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013. N 81. P. 888–895.
14. Seshadri S. Delaying dementia: Can antihypertensives prevent Alzheimer dementia? *Neurology*. 2013. N 81. P. 860–862.
15. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018. N 111 (2). С. 26–29.
16. Ekusheva E.V. Elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. *RMJ. Medical Review*. 2018. N 11. P. 26–29.
17. Shega J.W., Dale W., Andrew M. et al. Persistent pain and frailty: a case for homeostasis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012. N 60. P. 1. 13–17.
18. 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 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. N 76. P. 1815–1822.
19. Feleppa M., Fucci S., Bigal M.E. Primary Headaches in an Elderly Population Seeking Medical Care for Cognitive Decline. *The Journal of Head and Face Pain*. 2017. N 57. P. 209–216.
20. Sampson E.L. et al. Pain, agitation, and behavioural problems in people with dementia admitted to general hospital wards: a longitudinal cohort study. *Pain*. 2015. N 156. P. 675–683.
21. 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. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. N 18 (453). P. 1–453.
22. Meraya A.M., Dwibedi N., Sambamoorthi U. Polypharmacy and Health-Related Quality of Life Among US Adults With Arthritis. *Medical Expenditure Panel Survey, 2010–2012. Preventing Chronic Disease*. 2016. N 13. P. 132.
23. Whillock E.L., Diaz-Ramirez G., Glymour M. et al. Association between persistent pain and memory decline and dementia in a longitudinal cohort of elders. *JAMA Internal Medicine*. 2017. N 177. P. 1146–1153.
24. Pitcher M.H., Von Korff M., Bushnell M.C., Porter L. Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *The Journal of Pain*. 2019; 20 (2): 146–160.
25. Ekusheva E.V., Danilov A.B., Vein A.M. Hemiparesis syndrome: clinical-pathophysiological analysis. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002. N 11 (102). С. 18. [Ekusheva E.K., Danilov A.B., Vein A.M. Hemiparesis syndrome: clinical-pathophysiological analysis. *S.S. Korsakov Zhurnal Neirologii i Psikiatrii*. 2002. N 11 (102). P. 18.]
26. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J. et al. Source of chronic inflammation in aging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018. N 5. P. 12.
27. Nikas J.B. Inflammation and Immune System Activation in Aging: A Mathematical Approach. *Scientific Reports*. 2013. N 3. P. 3254.
28. 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. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2004. N 287 (2). P. 475–483.
29. Gagliese L., Farrell M.J. The neurobiology of aging, nociception and pain: An integration of animal and human experimental evidence. In: Gibson SJ, Weiner DK, eds. *Pain in Older Persons*. Seattle WA: IASP Press, 2005. P. 25–44.
30. Riley J.L. III, Wade J.B., Robinson M.E., Price D.D. The stages of pain processing across the adult lifespan. *The Journal of Pain*. 2000. N 1. P. 162–170.
31. Gibson S.J., Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2004. N 20. P. 227–239.
32. Iwata K., Tsuboi Y., Shima A., et al. Central neuronal changes after nerve injury: Neuroplastic influences of injury and aging. *The Journal of Oral & Facial Pain*. 2004. N 18. P. 293–298.
33. Hughes K.A., Reynolds R.M. Evolutionary and mechanistic theories of aging. *Annual Review of Entomology*. 2005. N 55. P. 421–445.
34. Wang S., Albers K.M. Behavioral and cellular level changes in the aging somatosensory system. *Annals of the New York Academy Sciences*. 2009. N 1170. P. 745–749.
35. Novak J.C., Lovell J.A., Stuesse S.L. et al. Aging and neuropathic pain. *Brain Research*. 1999. N 833. P. 308–310.
36. Gagliese L. Pain and aging: The emergence of a new subfield of pain research. *The Journal of Pain*. 2009. N 10. P. 343–353.
37. Nahin R.L. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States. *The Journal of Pain*. 2015. N 16. P. 769–780.
38. Hof P.R., Mobbs C.V. *Fundamental Neurobiology of Aging*. New York: Academic Press; 2001.
39. Weiner D.K., Rudy T.E., Morrow L. et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Medicine*. 2006. N 7 (1). P. 60–70.
40. Kaye A.D., Baluch A., Scott J.T. Pain management in the elderly population: a review // *Ochsner Journal*. 2010. N 10 (3). P. 179–187.
41. Culbertson J.W., Ziska M. Prescription drug misuse/abuse in the elderly. *Geriatrics*. 2008. N 63 (9). P. 22–31.
42. Lints-Martindale A., Hadjistavropoulos T., Lix L., Thorpe L. A comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. *The Clinical Journal of Pain*. 2011. N 28. P. 226–237.
43. Hagen K., Stordal E., Linde M. et al. Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study. *Cephalalgia*. 2014. N 34 (5). P. 327–335.
44. Rofail D., Myers L., Froggatt D. Treatment satisfaction and dissatisfaction in chronic low back pain: a systematic review. *Journal of Psychology and Psychotherapy*. 2016. N 6. P. 260.
45. Yang F.-C., Lin T.-Y., Chen H.-J. et al. Increased risk of dementia in patients with tension-type headache: a nationwide retrospective population-based cohort study. *PLoS One*. 2016. N 11 (6). P. e0156097.
46. Tracy B., Sean M.R. Pain management in older adults. *Clinical Therapeutics*. 2013. N 35 (11). P. 1659–1668.
47. Thielke S., Sale J., Reid M.C. Aging: are these 4 pain myths complicating care? *The Journal of Family Practice*. 2012. N 61 (11). P. 666–670.
48. You T., Ogawa E.F., Thapa S. et al. Tai Chi for older adults with chronic multisite pain: a randomized controlled pilot study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2018. N 30. P. 1335.
49. Niknejad B., Bolier R., Henderson C.R. Jr., et al. Association Between Psychological Interventions and Chronic Pain Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018. N 78 (6). P. 830–839.
50. Ali S., Garcia J.M. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options – a mini-review. *Gerontology*. 2014. N 60 (4). P. 294–305.
51. Reisner L. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *The Journal of Pain*. 2011. N 12 (1). P. 21–9.
52. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. *International Journal of Clinical Practice*. 2014. N 68. P. 900–918.
53. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. N 6 (6). P. CD007938.
54. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015. N 4 (2). P. 162–173.

Статья поступила / Received 22.01.21

Принята к публикации / Accepted 27.01.21

Получена после рецензирования / Revised 28.01.21

Сведения об авторах

Екушева Евгения Викторовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней Академии постдипломного образования^{1,2}, ekushevaev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3638-6094, SPIN: 8828-0015, Scopus Author ID: 6507964640, РИНЦ: 677114

Комазов Алексей Анатольевич, ассистент кафедры нервных болезней Академии постдипломного образования^{1,2}, orcid.org/0000-0001-6589-1930, SPIN: 5893-6186

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Автор для переписки: Екушева Евгения Викторовна
E-mail: ekushevaev@mail.ru.

About authors

Ekusheva Evgeniya V.^{1,2} orcid.org/0000-0002-3638-6094

Komazov Aleksey A.^{1,2} orcid.org/0000-0001-6589-1930, SPIN: 5893-6186

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

²Belgorod National Research University, Belgorod; Russia

Corresponding author: Ekusheva Evgeniya V. E-mail: ekushevaev@mail.ru.

Для цитирования: Екушева Е.В., Комазов А.А. Хроническая боль у пациентов пожилого возраста. *Медицинский алфавит*. 2021; (3): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-43-47>

For citation: Ekusheva E.V., Komazov A.A. Chronic pain in elderly patients. *Medical alphabet*. 2021; (3): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-43-47>





Е. А. Коробельникова
E. A. Korabelnikova



О. В. Воробьева
O. V. Vorobyeva



С. А. Макаров
S. A. Makarov



А. Б. Данилов
A. B. Danilov

Нарушения сна у врачей в условиях пандемии COVID-19

Е. А. Коробельникова, О. В. Воробьева, С. А. Макаров, А. Б. Данилов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Исследование. Взаимосвязь нарушений сна с тревожностью у практикующих неврологов в условиях пандемии. Цели. Оценить качество сна, уровень тревожности и их взаимовлияние у неврологов.

Дизайн. 330 неврологов были опрошены с использованием сервиса GoogleForms, с использованием опросника «Психологическое воздействие пандемии коронавируса на население измеряется с помощью опросника Psycho-Covid-19» в партнерстве с международной группой исследователей под руководством VitoTummino и Dr. FrancoVimercati (Италия).

Результаты. Нарушения сна от легких до очень выраженных выявлены у 35% респондентов, что указывает на наличие у них высокого риска развития инсомнии. Показана статистически значимая позитивная корреляция нарушений сна как с общим показателем психологического риска, так и возможностью развития психопатологических синдромов. **Заключение.** Выявление и коррекция нарушений сна важны как мера профилактики и для коррекции тревожных расстройств у медицинских работников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, психическое здоровье, инсомния, работники здравоохранения, врачи-неврологи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disorders in doctors in the context of the COVID-19 pandemic

E. A. Korabelnikova, O. V. Vorobyeva, S. A. Makarov, A. B. Danilov

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

SUMMARY

Study. The relationship of sleep disorders with anxiety in practicing neurologists in the context of a pandemic. Goals. To assess the quality of sleep, the level of anxiety and their mutual influence in neurologists.

Design. 330 neurologists were interviewed using the GoogleForms service, using the questionnaire "The psychological impact of the coronavirus pandemic on the population is measured using the Psycho-Covid-19 questionnaire" in partnership with an international group of researchers led by VitoTummino and Dr. FrancoVimercati (Italy).

Results. Sleep disorders ranging from mild to very severe were detected in 35% of respondents, which indicates that they have a high risk of insomnia. A statistically significant positive correlation of sleep disorders with both the overall indicator of psychological risk and the possibility of developing psychopathological syndromes is shown. **Conclusion.** The detection and correction of sleep disorders is important as a preventive measure and for the correction of anxiety disorders in medical professionals.

KEY WORDS: COVID-19, mental health, sleep disorders, healthcare workers, neurologists.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Пандемия COVID-19 – одно из самых значительных глобальных событий нашей эры, затрагивающее многие сферы жизни. ВОЗ разработала стратегию, предусматривающую прерывание контактов между людьми, изоляцию пациентов на ранних стадиях выявления заболевания, которой последовало большинство стран, включая РФ [1]. Разрыв привычных социальных контактов часто ведет к значительным психологическим проблемам. Люди лишились привычного уклада, привязанностей, работы. Добавим к этому массированное влияние СМИ, репортажей в социальных сетях, рассказов людей, вернувшихся из стран с наибольшим распространением коронавируса. Все перечисленное крайне негативно влияет на психическое здоровье населения.

В связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в России врачи вынуждены работать в кризисной ситуации в новых условиях: справ-

ляться с неопределенностью, увеличенной нагрузкой, рисковать собственным здоровьем и жизнью. Работа в таком режиме может негативно влиять не только на физическое здоровье врачей, но и на состояние их психической сферы [2]. Возможный нейротропный потенциал SARS-CoV-2 [3], неврологические симптомы и осложнения заболевания COVID-19 [4], а также курение больных с хроническими неврологическими заболеваниями в условиях пандемии и нехватки ресурсов актуализируют роль врачей-неврологов в борьбе за здоровье увеличивающегося пула пациентов. По данным исследований разных стран, проведенных в период пандемии COVID-19 2020 года, отмечаются высокие показатели тревоги и депрессии среди врачей [5–11].

Косвенное воздействие пандемии на общее психическое здоровье вызывает все большую обеспокоенность с учетом того, что она оказывает существенное негативное воздействие на сон. Существующие исследования по-

казывают тесную взаимосвязь тревожных расстройств с нарушениями сна, умеренно выраженными или тяжелыми, прежде всего инсомниями [12, 13].

При этом оба синдрома связаны между собой не односторонними (болезнь приводит к нарушениям сна), а, несомненно, двусторонними связями. Возможно, именно поэтому выраженность нарушений сна среди населения в условиях пандемии значительно возросла. По данным популяционно-статистических исследований, их распространенность среди населения США составляет 76,8% [16], Китая – 67,0% [17]. Среди медицинских работников, по данным исследований, инсомнии встречаются в 20,0–36,0%, а среди «фронтовых» работников – в 61,67% случаев [18, 19].

Отчасти нарушения сна могут быть связаны с отсутствием четкого режима дня и соответственно цикла «сон – бодрствование» при отсутствии организующего начала стабильной профессиональной деятельности. По данным исследования, проведенного в КНР, до вспышки коронавируса после полуночи спать ложилось лишь 10% населения, а сейчас этот показатель превышает 50% [17]. Тем не менее ведущей причиной возрастания нарушений сна в популяции остаются тревожные расстройства. Более половины опрошенных в США причиной нарушенного засыпания считают тревожные мысли перед сном, среди которых на первом месте оказались переживания по поводу вируса. За ними следовали беспокойство о близких, финансовые проблемы, одиночество, нарушения сна из-за сбившегося графика жизни [17, 20]. Наряду с нарушениями сна многие люди, вне зависимости от возраста, рассказывают об учащении ярких, тревожных и устрашающих сновидений [16, 21–23].

Люди с тревожными расстройствами значительно более подвержены эмоциональным откликам на эпидемию COVID-19, проявляющимся в рецидивах уже имеющихся расстройств или ухудшении состояния в силу высокой чувствительности к стрессу в сравнении с общей популяцией [24]. Стресс, который превышает приспособительные силы организма и чрезмерно затягивается, то есть дистресс, приводит к снижению иммунитета [25, 26]. А сопутствующие нарушения сна эту тенденцию усугубляют.

Целью нашего исследования была оценка качества сна и уровня тревожности неврологов, а также их взаимодействия в контексте пандемии COVID-19.

Дизайн исследования и участники

Структурированный опрос проводился с 18 по 25 мая 2020 среди 330 врачей-неврологов, слушателей дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Коронавирусная инфекция (COVID-19): неврологические проявления и особенности течения у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями», проводимой кафедрой нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ имени И. М. Сеченова. Опрос был создан с использованием сервиса Google Forms с бесплатным доступом, ссылка на который распространялась среди слушателей программы через личные электронные адреса. Все респонденты могли ознакомиться с информированным согласием до на-

чала прохождения опроса и могли закончить отвечать на вопросы в любое время. Модератором до проведения опроса были объяснены общие правила работы с опросником и цели исследования. До сведения всех участников опроса было доведено, что полученные сведения – анонимные и данные будут использованы только в исследовательских целях. Данное исследование представляет фрагмент научной программы *Psychological Impact of the Coronavirus Pandemic on the Population Measured with the Psycho-Covid-19 Questionnaire* («Психологическое воздействие пандемии коронавируса на население, измеренное с помощью опросника Psycho-Covid-19») в партнерстве с международной группой исследователей под руководством Vito Tummino (Clinical Psychologist and President of the Italian Federation of Psychology Society – клинический психолог и президент Итальянской федерации психологического общества) и Dr. Franco Vimercati (Head Radiologist, President of the Italian Federation of Medical-Scientific Associations – главный радиолог, президент Итальянской федерации медико-научных ассоциаций).

Каждый участник заполнял социально-демографический блок опроса (включающий пол, возраст, семейное положение, регион проживания, профессиональный стаж, статус COVID-19, наличие психических нарушений в анамнезе) и блок оценки состояния психологического риска во время режима изоляции, связанной с пандемией коронавируса, состоящий из 20 вопросов, позволяющих выявить наличие нарушений сна («Я страдаю бессонницей, мне трудно заснуть, я чувствую усталость, когда просыпаюсь, и вижу плохие сны»). Каждый вопрос участник оценивал в зависимости от состояния респондентов в разных гипотетических условиях от 0 («Нисколько не беспокоит») до 4 («Чрезвычайно беспокоит»), таким образом общий счет по опроснику мог варьировать в диапазоне от 0 до 80 баллов. Общий счет от 0 до 21 балла указывает на очень низкий уровень психологического риска; счет от 22 до 29 баллов – на низкий уровень психологического риска; счет от 30 до 36 баллов – на средний уровень психологического риска; и наконец счет свыше 37 баллов – на высокий уровень психологического риска. Кроме того, вопросы второго блока структурированного опросника позволяют оценивать по семи субшкалам возможность развития следующих нарушений: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, депрессия, суицидальный риск, соматизация, паническое расстройство, обсессии и фобии.

Ссылка на опрос была разослана 330 врачам, и 150 из них (45%) заполнили структурированный опросник. 90% респондентов заполнили полностью демографический блок опросника, и 100% – блок оценки состояния психологического риска во время режима изоляции, связанной с пандемией SARS-CoV-2. При таком размере выборки погрешность на уровне достоверности 95 ниже 5%. Учитывая характер настоящего опроса, мы использовали описательную статистику и критерий хи-квадрат для описания и сравнения показателей ответов между группами респондентов.

Таблица 1
Спектр психических нарушения в анамнезе

Психическое нарушение	Количество (n = 37)	Процент
Тревожное расстройство	16	43,2
Паническое расстройство	7	18,9
Депрессивное расстройство	11	29,7
Генерализованное тревожное расстройство	1	2,7
Перепады настроения	1	2,7
Инсомния	1	2,7

Таблица 2
Уровень психологического риска

Диапазон общего счета	Процент (n)	Интерпретация
0–21	88 (132)	Очень низкий уровень психологического риска
22–29	6 (9)	Низкий уровень психологического риска
30–36	3,3 (5)	Средний уровень психологического риска
Более 37	2,7 (4)	Высокий уровень психологического риска

Результаты

Из 150 врачей-неврологов 16 % были мужчинами, 84 % – женщинами, 100 % респондентов имели высшее медицинское образование. Респонденты проживали в 40 различных регионах РФ, почти половина (46,6 %) из них работали в Москве и Московской области. Большинство (60,0 %) участников были в возрасте от 35 до 55 лет; 25,3 % из них были моложе 35 лет, в то время как только 14,7 % были старше 55 лет. Средний возраст респондентов составил 42,8 года (SD = 10,0). На момент проведения опроса 16 (10,7 %) врачей из 150 респондентов переболели COVID-19, у 21 (14,0 %) были заболевшие COVID-19 члены семьи. У 68,75 % (11 из 16 человек) врачей, перенесших COVID-19, близкие члены семьи также болели COVID-19. Закономерно, что только у 7,5 % (10 из 134 человек) не болевших COVID-19 врачей сообщили, что их члены семьи болели COVID-19 (Yates corrected Chi-square = 39,65; $p = 0,0001$). Из 135 участников, ответивших на вопрос о занятости на момент опроса, 32 (23,7 %) врача работали в зонах высокого риска заражения (в «красной зоне»). Среди респондентов, работавших в «красной зоне», более половины (56,25%; 9 человек) врачей пере-

несли COVID-19, что достоверно превышало процент заразившихся COVID-19 (17,16%; 23 человека) среди респондентов, работавших вне зоны высокого риска заражения (Yates corrected Chi-square = 10,79; $p = 0,0010$).

24,7% (37 человек) респондентов сообщили о наличии у них в анамнезе психических нарушений преимущественно тревожного спектра (табл. 1). Нарушения сна в анамнезе отмечались только у одного человека, то есть подавляющее число испытуемых исходно не отмечали проблем со сном.

Средний показатель общего счета по психологическому блоку опросника составил 10,3 балла (SD = 9,4), при этом индивидуальные показатели варьировали от 0 до 48 баллов (максимальный показатель по группе). Подавляющее большинство респондентов – 88% ($n = 132$) по психологическому блоку опросника имело общий счет от 0 до 21 балла, что соответствовало очень низкому уровню психологического риска (табл. 2). Более того, почти у половины (58%; $n = 87$) респондентов показатели общего счета находились в диапазоне от 0 до 10 баллов.

Показатель общего счета психологического риска в мужской когорте респондентов достоверно не отличался от показателя в женской когорте ($M = 9,958$; $SD = 10,712$ против $M = 10,405$; $SD = 9,196$) ($p = 0,832$). Также показатель психологического риска не зависел от большинства клинико-социальных характеристик респондентов (табл. 3). Единственным исключением была зависимость уровня психического риска от наличия или отсутствия психических нарушений в анамнезе. Респонденты, отчитывающиеся о наличии в прошлом психических нарушений, имели более высокий уровень психического риска ($M = 17,606$; $SD = 11,602$) по сравнению с лицами, не страдавшими психическими нарушениями ($M = 8,282$; $SD = 7,582$) ($p = 0,0001$).

Сравнительный анализ с использованием метода четырехполюсных таблиц показал, что респонденты, имеющие уровень психологического риска более 21 балла ($n = 18$), значительно чаще в анамнезе имели психические нарушения (55,6 против 17,4%; Yates corrected Chi-square = 11,29; $p = 0,0008$).

Индивидуальный анализ оценочных субшкал опросников у респондентов, имевших уровень психологического риска более 21 балла ($n = 18$), показал, что у трети (33,3%; $n = 6$) из них счет по отдельным субшкалам предполагал возможное наличие очерченного психопатологического

Таблица 3
Сравнительный анализ общего показателя психологического риска в зависимости от клинико-социальных характеристик респондентов

Характеристика	n	M	SD	Характеристика	n	M	SD	P
Мужчины	24	9,958	10,712	Женщины	126	10,405	9,196	0,832
Возраст 35–55 лет	90	9,944	8,685	Возраст младше 35 лет	38	12,632	11,107	0,145
Возраст моложе 35 лет	38	12,632	11,107	Возраст старше 55 лет	22	7,955	8,720	0,096
Работа респондента в «красной зоне» – да	32	11,094	10,514	Работа респондента в «красной зоне» – нет	103	9,854	9,238	0,522
Заражение респондента COVID-19 – да	16	12,438	11,576	Заражение респондента COVID-19 – нет	134	10,082	9,145	0,346
Наличие заразившегося COVID-19 члена семьи респондента – да	21	13,238	12,206	Наличие заразившегося COVID-19 члена семьи респондента – нет	129	9,860	8,851	0,128
Наличие психических нарушений в анамнезе респондента – да	33	17,606	11,603	Наличие психических нарушений в анамнезе респондента – нет	117	8,282	7,582	0,0001

Примечание: M – среднее значение общего показателя психологического риска; SD – стандартное отклонение.

Таблица 4

Сравнительный анализ общего показателя психологического риска и возможности развития психопатологических синдромов в зависимости от наличия или отсутствия нарушений сна

Характеристика	n	M	SD	P			
				Наличие расстройств сна		Отсутствие расстройств сна	
Общий показатель психологического риска	53	16,925	10,893	97	6,732	6,023	0,000001
Посттравматическое стрессовое расстройство	53	4,189	2,176	97	1,361	1,393	0,000200
Острое стрессовое расстройство	53	2,660	1,698	97	1,361	1,393	0,095000
Генерализованное тревожное расстройство	53	6,113	4,277	97	2,825	2,828	0,000500
Депрессия	53	7,811	5,255	97	2,299	2,854	0,000000
Суицидальный риск	53	0,679	0,996	97	0,227	0,530	0,000000
Соматизация	53	2,962	2,724	97	1,247	1,843	0,000900
Паническое расстройство	53	0,528	0,749	97	0,289	0,577	0,027000
Обсессии	53	1,019	0,970	97	0,639	0,949	0,832000
Фобии	53	0,943	0,989	97	0,598	0,862	0,000001

Примечание: M – среднее значение общего показателя психологического риска; SD – стандартное отклонение.

Таблица 5

Сравнительный анализ общего показателя психологического риска и возможности развития психопатологических синдромов в зависимости от тяжести нарушений сна

Показатели	n	M	SD	P			
				Легкая и средняя степен		Тяжелая и очень тяжелая степени	
Общий показатель психологического риска	44	15,386	9,933	9	24,44	12,82	0,0220
Посттравматическое стрессовое расстройство	44	3,614	1,755	9	7,00	1,87	0,0001
Острое стрессовое расстройство	44	2,409	1,604	9	3,89	1,69	0,0160
Генерализованное тревожное расстройство	44	5,455	3,950	9	9,33	4,58	0,0120
Депрессия	44	6,977	4,623	9	11,89	6,49	0,0090

Примечание: M – среднее значение общего показателя психологического риска; SD – стандартное отклонение.

синдрома. У пяти респондентов имелось возможное острое стрессовое расстройство (счет по субшкале «острое стрессовое расстройство» свыше 6 баллов), причем у одного респондента уровень стресса достигал уровня ПТСР (счет по субшкале «ПТСР» свыше 9 баллов). Предположительно, у одного респондента имелся суицидальный риск (счет по субшкале «суицидальный риск» свыше 3 баллов). Таким образом, среди принявших участие в опросе 150 врачей-неврологов в период пандемии COVID-19 12% ($n = 18$) имели риск развития психопатологических нарушений от низкого до высокого уровня и 3,3% ($n = 5$) имели возможное острое стрессовое расстройство.

По данным анкетирования нарушения сна от легких до очень выраженных выявлены у 35% респондентов ($n = 53$), из них 83,6% ($n = 44$) отмечали легкие и средневыраженные, 5,9% ($n = 9$) – выраженные и очень выраженные нарушения сна.

Анализ соотношения нарушений сна с психологическими показателями показал статистически значимую позитивную корреляцию нарушений сна как с общим показателем психологического риска, так и с возможностью развития психопатологических синдромов, то есть с показателями по всем психопатологическим субшкалам (табл. 4).

Причем имели значение и наличие, и степень выраженности нарушений сна. Сопоставление групп респондентов с менее выраженными (от легкой до средней степени) и более выраженными (от тяжелых до очень тяжелых) нарушениями сна показало достоверное раз-

личие как по общему показателю психологического риска, так и по ряду показателей психопатологических шкал: генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, депрессии. Все данные показатели были достоверно выше в группе респондентов с выраженными нарушениями сна (табл. 5).

Сравнительный анализ групп респондентов с психическими расстройствами в анамнезе и без таковых были получены более высокие значения нарушений сна ($0,9 \pm 1,1$ и $0,4 \pm 0,8$; $p = 0,003$ соответственно). Однако сами психические расстройства не являлись факторами риска возникновения нарушений сна: в группе респондентов с психопатологическими расстройствами в анамнезе нарушения сна возникали на 10% реже, чем у респондентов без таковых ($\chi^2 = 10,45$; $p = 0,0012$).

Корреляционный анализ показал статистически достоверную положительную корреляцию между нарушениями сна и показателями всех психопатологических шкал. В дополнение к корреляционному анализу мы использовали шкалу Чеддока, позволяющую оценить силу связи между показателями исходя из величины коэффициента корреляции: значение от 0,0 до 0,3 интерпретировалось как очень слабая связь, от 0,3 до 0,5 – как слабая, от 0,5 до 0,7 – как средняя, от 0,7 до 0,9 – как высокая, от 0,9 до 1 – как очень высокая связь. Результаты анализа показали очень слабую связь (клинически незначимую) между нарушениями сна и шкалами суицидальности, панических атак, обсессия-

Таблица 6
Анализ корреляции нарушений сна с общим показателем психологического риска и возможностью развития психопатологических синдромов

	Значение коэффициента корреляции	Интерпретация
Общий показатель психологического риска	0,5505	Средняя
Посттравматическое стрессовое расстройство	0,6662	Сильная
Острое стрессовое расстройство	0,4384	Слабая
Генерализованное тревожное расстройство	0,4672	Слабая
Депрессия	0,6242	Средняя
Суицидальный риск	0,2606	Очень слабая
Соматизация	0,4054	Средняя
Паническое расстройство	0,2085	Очень слабая
Обсессии	0,2666	Очень слабая
Фобии	0,2021	Очень слабая

ми, фобиями, слабую связь – между нарушениями сна и шкалами острых стрессовых расстройств, генерализованных тревожных расстройств, среднюю связь – между нарушениями сна и общим баллом по шкале тревожных нарушений, шкалами депрессии и соматизации, высокую связь – между нарушениями сна и посттравматическими стрессовыми расстройствами (рис. 1, табл. 6).

Обсуждение

В статье представлены данные исследования, посвященного выявлению нарушений сна и исследованию их взаимосвязи с тревожностью врачей специалистов в области неврологии с тревожными расстройствами, в условиях пандемии COVID-19. Настоящее исследование проводилось в течение 8 дней в период выхода заболеваемости COVID-19 в РФ на плато в соответствии с добросовестной практикой изучения общественного мнения [27, 28]. Показатель достижимости целевой аудитории составил 45%, что соответствует среднему коэффициенту ответов на опросники, в которых используются данные, полученные от отдельных лиц ($M = 52,7\%$; $SD = 20,4$) [29], и был выше типичных показателей (25–30%), характерных для опросов, проводимых с использованием e-mail [30]. Заполнение опросника на 90% позволяет считать проведенное исследование надежным, так как успешными онлайн-опросами считаются те, которые полностью проходят 70–80% начавших отвечать респондентов [31]. Демографические показатели выборки респондентов были сопоставимы по возрасту и гендерному преобладанию с данными Европейской базы данных кадровых и технических ресурсов здравоохранения (РФ) ВОЗ (женщин-врачей – 70,3%; средний возраст врачей – 44,5 года) [31].

Исследование проводилось с использованием структурированного опросника, разработанного специально для оценки состояния психологического риска во время режима изоляции, связанной с пандемией коронавируса. Результаты исследования показали у большинства респондентов (88%)

очень низкий уровень психологического риска. Основным фактором, коррелирующими с повышением психологического риска, было наличие психических нарушений в анамнезе. Показано, что 12% респондентов, имеющих уровень психологического риска более 21 балла, достоверно чаще в анамнезе имели психические нарушения. Индивидуальный анализ оценочных субшкал опросников у респондентов, имевших уровень психологического риска более 21 балла, показал у трети из них возможное наличие очерченного психопатологического синдрома: у пяти – возможного острого стрессового расстройства, у одного респондента – достигающего уровня ПТСР и у одного респондента – возможного суицидального риска. Среди принявших участие в опросе 150 врачей-неврологов в период пандемии 12,0% имели риск развития психопатологических нарушений от низкого до высокого уровня и 3,3% – возможное острое стрессовое расстройство. Один из первых обзоров, посвященный анализу стрессового опыта медицинских работников на основании 14 исследований, показал у них значительное напряжение из-за стресса, а также симптомов депрессии и тревоги. Однако серьезная степень этих симптомов, достигающая очерченных психопатологических синдромов, была обнаружена у 2,2–14,5% всех участников [33], что соответствует находкам в нашем исследовании. Но большинство респондентов в нашем исследовании отчитывались об очень низком уровне психологического напряжения, что не согласуется с данными многих исследований о высокой степени эмоционального неблагополучия у значительной части медицинских работников в период эпидемии [5, 6, 8, 11, 34, 35]. Мы рассматриваем несколько причин подобного рода несоответствия: низкий процент респондентов, работавших в зонах высокого риска заражения; более высокий уровень информированности врачей в сравнении со средним и младшим медицинским персоналом; участие в опросе (без дополнительного мотивационного подкрепления) лиц, отличающиеся большей активностью и целеустремленностью, а следовательно, и психологической устойчивостью.

1. Большинство исследований касалось когорты медицинских работников «красной зоны», то есть работающих непосредственно с пациентами, зараженными COVID-19, в то время как среди респондентов, включенных в наше исследование, лишь 23,7% работали в зонах высокого риска заражения.
2. Многие работы проводились в группах, включавших не только врачей, но и средний и младший медицинский персонал, у которых, по данным литературы, выявлен более низкий уровень психического здоровья по сравнению с врачами [7, 36], что, по-видимому, связано с их меньшей информированностью о различных медицинских аспектах эпидемии коронавируса у врачей.
3. Показатель достижимости целевой аудитории составил 45%. Как правило, в опросах без дополнительного мотивационного подкрепления принимают участие лица, отличающиеся большей активностью и целеустремленностью, а следовательно, и психологической устойчивостью.
4. Большинство исследований, информация о которых нам доступна, соответствуют периоду максимальных

показателей заражения коронавирусной инфекцией и связанному с ним объявлением карантина, в то время как наше исследование пришлось на этап выхода эпидемии на плато, когда и население в целом, и медицинские работники уже адаптировались к изменившимся условиям. К моменту проведения настоящего исследования медицинские работники овладели существенно большим объемом информации о коронавирусной инфекции, особенностях ее течения, прогнозе и методах терапии, были приняты меры поддержки труда медицинских работников (стимулирующие выплаты, обеспечение средствами индивидуальной защиты и т. д.), отношение к медицинским работникам изменилось, переместившись от полюса стигматизации к полюсу уважения и высокой оценки их труда.

Наше исследование показало наличие нарушений сна от легких до очень выраженных у 35,0% респондентов, из них 83,6% отмечали легкие и средневывраженные, 5,9% – выраженные и очень выраженные нарушения сна, что указывает на риск формирования инсомнии у данных респондентов.

Полученные данные приобретают большую значимость с учетом того, что нарушение сна в анамнезе отмечалось только у одного респондента, то есть у подавляющего большинства опрошенных сон был благополучным. Это соотносится с точкой зрения многих авторов о взаимосвязи нарушений сна, развивающихся в условиях пандемии, с тревожными расстройствами, что значительно усугублялось фактором самоизоляции [37].

Проведенный нами анализ соотношения нарушений сна с психологическими показателями показал статистически значимую позитивную корреляцию нарушений сна как с общим показателем психологического риска, так и с показателями по всем психопатологическим субшкалам, что указывает на высокий риск формирования у опрошенных врачей тревожных расстройств. Рассуждать о причинно-следственных отношениях в данном случае затруднительно с учетом двунаправленности взаимовлияния тревожности и нарушений сна. Однако выраженность нарушений сна, по результатам нашего исследования популяции неврологов, превышала по степени выраженности тревожных расстройств. Вместе с тем степень нарушений сна коррелировала со степенью психопатологических нарушений. Все это в совокупности позволяет предполагать роль нарушений сна как одного из факторов патогенеза в формировании тревожных расстройств у медицинских работников.

Возникновение нарушений сна в ответ на крупные стрессовые события, включая стихийные бедствия (например, лесные пожары, землетрясения, наводнения) или военное время, было задокументировано и ранее [38]. В отличие от тех событий, которые обычно довольно локализованы, новая пандемия коронавируса 2019 года (COVID-19) – это мировой кризис, который произвел беспрецедентные изменения в нашей жизни. У медицинских работников ситуация усугубляется развитием профессионального стресса. Высокая частота ассоциации инсомнии с профессиональным стрессом уже продемонстрирована в ряде исследований [39].

Опубликованные исследования, имеющие отношение к пандемии COVID-19, показали более высокие показатели инсомнии (20–36%) среди медицинских работников по сравнению с общей популяцией, которые коррелировали с наличием у них у них более высокого уровня стресса и тревоги [18, 19, 40].

Причем симптомы были тяжелее среди фронтовых работников, непосредственно связанных с пациентами с диагнозом или риском развития COVID-19. Так, по данным исследования «фронтовых» медицинских работников Китая, 61,67% имели инсомнию средней тяжести, и 26,67% – тяжелую инсомнию [41].

Исследование, проведенное на большой выборке взрослых ($n = 5641$), проживающих в Китае, свидетельствует о 37%-ном увеличении частоты клинической инсомнии (с 14,6 до 20,0%) по сравнению с периодом до пика пандемии COVID-19 [40].

С учетом высокой представленности нарушений сна, сопряженных с тревожными расстройствами, у медицинских работников в условиях пандемии коронавирусной инфекции возрастает актуальность их своевременного выявления и коррекции. Такая необходимость продиктована прежде всего целым рядом негативных последствий, которые она влечет за собой в условиях пандемии COVID-19. Ряд авторов считают инсомнию предиктором депрессии или рецидива депрессивного эпизода [42]. Преходящие нарушения сна, спровоцированные тревожными расстройствами, имеют высокую вероятность перерасти в хроническое [43].

Нарушения сна являются самостоятельным фактором риска возникновения суицидальных мыслей и действий. Адекватное лечение нарушений сна снижало симптомы психических расстройств и суицидальные тенденции. Своевременное распознавание и лечение инсомнии особенно важно в стрессовые периоды, такие как эпидемия COVID-19, поскольку это может значительно снизить риск самоубийств [44].

Мыслительный дефицит, вызванный нарушениями сна, такими как невнимательность, нарушения концентрации и памяти, также могут усугублять трудности работы в условиях стресса и принятия решений [45, 46], что особенно актуально для медицинских работников.

В связи с ролью сна в формировании стабильной иммунной защиты своевременное выявление его нарушений снижает вероятность заражения и процент тяжелого течения заболевания. Расстройства сна сами по себе снижают иммунную защиту организма [47, 48].

Сочетанность тревожного расстройства и нарушений сна повышает риск заражения, а у пациентов, уже зараженных коронавирусом, делает лечение более трудным и потенциально менее эффективным [49].

Лечение инсомний в рамках тревожных расстройств проводится в двух направлениях: лечение тревожного расстройства и инсомнии как ведущего синдрома. По результатам многочисленных исследований, в большинстве случаев наиболее эффективным оказывается комбинированное лечение, при котором лекарственное лечение сочетается с психотерапией.

Таблица 7
Альтернативная фармакотерапия инсомнии

Группа препаратов	Препараты
Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов	Доксиламина-СЗ
Мелатонинсодержащие препараты	Мелатонин-СЗ
Антидепрессанты	СИОЗС (Тразодон), трициклические антидепрессанты (амитриптилин, тримипрамин), тетрациклические антидепрессанты (миансерин, миртазапин)
Нейролептики	Кветиапин-СЗ, хлорпротиксен
Ноотропные препараты с психомодулирующим эффектом	Препараты аминаофенилмасляной кислоты (Анвифен, Фенибут, Ноофен)
Седативные фитопрепараты	Пустырник, валериана, ромашка, мелиса, пеон, комбинированные фитопрепараты (Персен, Ново-пассит, Нотта, Мелисана)
Гомеопатические препараты	Морфей, Игнация, Коффеа

Психофармакологический комплекс включает в себя комбинацию транквилизаторов, антидепрессантов как растительного происхождения, так и психотропных препаратов.

В терапии инсомнии как ведущего синдрома при невротических расстройствах до настоящего времени лидируют транквилизаторы – производные бензодиазепа, которые сами создают определенные проблемы, такие как привыкание, зависимость, необходимость постоянного увеличения дозы препарата при длительном приеме, негативное влияние на течение нарушений дыхания во сне (для большинства препаратов), соматические осложнения (аллергия, воздействие на желудочно-кишечный тракт и др.) К современным гипнотикам относятся производные циклопирролона (Зопиклон) и имидазопиридина (Золпидем). Среди достоинств гипнотиков – отсутствие привыкания, физиологичность, короткий период полувыведения и, как следствие, отсутствие нарушений дневного бодрствования.

Альтернатива сильнодействующим снотворным на современном рынке лекарств – неснотворные препараты других фармакологических групп, которые обладают также снотворным действием. К таким препаратам относится, в частности, доксиламина сукцинат (Доксиламин-СЗ, «Северная звезда»), который блокирует H₁-гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе и М-холинергические рецепторы. Таблетки Доксиламин-СЗ 15 мг назначают внутрь по 0,5–1,0 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Особенность действия препарата заключается в отсутствии прямого влияния на сомногенные структуры, воздействие осуществляется на уровне систем бодрствования путем угнетения их активности [50]. Лечение инсомнии доксиламином эффективно и безопасно, что показано в зарубежных и отечественных исследованиях [51, 52, 53]. Уникальный механизм снотворного действия позволяет использовать доксиламин в таких ситуациях: смена одного противотревожного препарата на другой, уменьшение доз привычных гипнотиков, необходимость отмены снотворных препаратов. Преимущество доксиламина заключается в том, что его длительное применение не сопровождается формированием зависимости и синдромом отмены [54]. Для больных коронавирусом доксиламин выполняет роль не только снотворного, но и антигистаминного средства.

В последние годы большой интерес проявлен к снотворным возможностям мелатонина (Мелатонин-СЗ, «Северная звезда»). Являясь гормоном шишковидной железы, он участвует в поддержании нормального циркадного ритма

у человека. Синтетические аналоги мелатонина позволяют нормализовать уровень содержания этого гормона в ЦНС. Они являются весьма эффективными и безопасными снотворными средствами, которые могут быть рекомендованы во всех случаях нарушений сна, у больных любого возраста и с любой сопутствующей патологией без каких-либо видимых негативных последствий и с высокой степенью переносимости [55]. Таблетки Мелатонин-СЗ («Северная звезда») 3 мг назначают внутрь раз в день за 30–40 минут до сна. Не следует забывать и о других важных эффектах мелатонина – иммуномодулирующем, антистрессовом и антиоксидантном. Недавние исследования показали, что противовоспалительные и антиоксидантные функции мелатонина позволяют рассматривать его в числе мер профилактики заражения коронавирусом. Кроме того, мелатонин эффективен у пациентов в критическом состоянии, снижая проницаемость сосудов, оказывая седативное действие и улучшая качество сна, что также может быть полезно для улучшения состояния здоровья больных COVID-19.

По данным других исследований, повышение пикового уровня мелатонина до диапазона, аналогичного уровню у детей, путем ежедневного введения 2 мг мелатонина может предотвратить инфекцию SARS-CoV-2 среди подвергшихся воздействию медицинских работников. Авторы также предполагают, что среди тех, кто уже заболел, мелатонин может предотвратить более тяжелые формы [56].

Среди других препаратов со снотворным эффектом применяют антидепрессанты, нейролептики, производные аминаофенилмасляной кислоты, гомеопатические препараты и травяные сборы.

Важным и необходимым условием для эффективности любого терапевтического вмешательства при расстройствах сна является соблюдение гигиены сна. Особое значение в условиях самоизоляции приобретает поддержание четкого режима сна и бодрствования, светового режима, избегание стрессов и дозирование информации, поступающей из СМИ, общеоздоровительные мероприятия, включающие регулярную физическую активность.

Среди нефармакологических методов терапии инсомнии при невротических расстройствах, безусловно, лидируют различные методы психотерапии и поведенческой психокоррекции. Исследования, проведенные в период пандемии COVID-19, показали, что психотерапия не менее эффективно улучшает сон, чем лекарственные препараты [20, 47, 57].

Патогенетические методы психотерапии тревожных расстройств в данной ситуации комбинируются с симптома- тическими методами психотерапии инсомнии как ведущего синдрома. При этом действие лекарств в отношении сна нередко прекращается почти сразу по окончании лечения, в то время как результаты нормализации режима сна со- храняются и в дальнейшем. Кроме того, психотерапия не вызывает привыкания или побочных эффектов, что часто наблюдается при использовании снотворных препаратов.

Значительные негативные последствия нарушений сна в период пандемии требуют согласованных мер обще- ственного здравоохранения по информированию населения о правилах здорового сна, особенно важных в течение длительного периода самоизоляции.

Для тех, кто страдает хронической инсомнией, пси- хотерапия должна быть более широко доступна через цифровые и телемедицинские платформы. Сообщества специалистов по медицине сна несут социальную ответ- ственность за свой вклад в принятие мер по просвещению непрофессионалов и работников здравоохранения по во- просам важности сна и стратегий поддержания здорового сна во время этой пандемии. Канадская сеть сна и цир- кадного сна и ее партнеры, а также Европейская академия СВТ-I уже предприняли такие действия [43, 58].

Особого внимания требует организация психологиче- ской поддержки медицинских работников, работающих в «красной зоне» [41]. В ряде стран сформированы реко- мендации по оптимизации сна для медицинских работни- ков, проводятся специальные вебинары по вопросам сна для медицинского сообщества [20, 42, 59].

Включение в комплекс терапии психотропных пре- паратов и психотерапевтической коррекции значительно повышает шанс на выздоровление пациентов, зараженных коронавирусной инфекцией [60].

Заключение

Исследование психологического воздействия панде- мии коронавируса на практикующих врачей-неврологов в Российской Федерации, по данным структурированного онлайн-опроса, позволило выявить высокий процент рас- стройств сна – от легких до очень выраженных, степень которых коррелировала с вероятностью формирования у них тревожных расстройств. Наличие психических рас- стройств в анамнезе следует рассматривать как наиболее значимую и устойчивую предпосылку для нарушений сна, а последние – для психологической дезадаптации медицин- ских работников на всех этапах эпидемии. С учетом этого возрастает актуальность их своевременного выявления и коррекции. Такая необходимость продиктована прежде всего целым рядом негативных последствий, которые влекут за собой нарушения сна в условиях пандемии COVID-19. Коррекция нарушений сна важна как мера профилактики и терапии тревожных расстройств у медицинских работников.

Ограничения

Основным ограничением исследования является метод онлайн-опроса с самоотбором, что осложняет контроль со- ответствия между выборкой и генеральной совокупностью.

Так как все сведения о себе респонденты сообщают добро- вольно, оценить надежность социально-демографических данных респондентов, их мотивацию, добросовестность, искренность ответов проблематично. Кроме того, выборка может сместиться в сторону более активных респондентов.

Список литературы / References

1. Указ Президента РФ от 25.03.2020 № 206 «Об объявлении в Российской Федерации нерабочих дней» от 25.03.2020 N 206. Presidential decree of Russian Federation. (March 25, 2020) On the announcement of non-working days in the Russian Federation
2. Verma S., Mythily S., Chan Y. H., Deslypere J. P., Teo, E. K., Chong S. A. Post-SARS psychological morbidity and stigma among general practitioners and tradi- tional Chinese medicine practitioners in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2004; 33 (6): 743–748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608831>. Accessed October, 15, 2020.
3. Román G. C., Spencer P. S., Reis J., Buguet A., Faris M. E. A., Katrak S. M., Láinez M., Medina M. T., Meshram C., Mizusawa H., Öztürk S., Wasay M. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020; 414: 116884. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>.
4. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M. A., Davies N. W. S., Pollak T. A., Tenorio E. L., Sultan M., Easton A., Breen G., Zandl M., Coles J. P., Manji H., Al-Shahi Salman R., Menon D. K., Nicholson T. R., Benjamin L. A., Carson A., Smith C., Turner M. R., Plant G. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 875–82. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X).
5. Ahmed M. Z., Ahmed O., Aibao Z., Hanbin S., Siyu L., Ahmad A. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020; 51: 102092. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102092>.
6. 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 Research*. 2020; 288: 113005. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113005>.
7. Spoorthy M. S., Pratapa S. K., Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic. – A review. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020; 51: 102–119. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102119>.
8. Chew N. W. S., Lee G. K. H., Tan B. Y. Q., Jing M., Goh Y., Ngiam N. J. H., L. L. L. Yeo, A. Ahmad, F. A. Khan, G. N. Shanmugam, A. K. Sharma, Komalkumar R. J. N., Meenakshi P. V., Shah K., Patel B., Chan B. P. L., Sunny S., Chandra B., Ong J. J. Y., Paliwal P. R., Wong L. Y. H., Sagayanathan R., Chen J. T., Ng A. Y. Y., Teoh H. L., Tsvigouli G., Ho C. S., Ho R. C., V. K. Sharma. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020; 88: 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.049>.
9. Tsamakis K., Rizos E., J Manolis A., Chaidou S., Kypouropoulos S., Spartalís E., Spandidos D. S., Triantafyllis A. COVID-19 pandemic and its impact on mental health of healthcare professionals. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 19 (6): 3451–3453. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8466>.
10. Singh P., Ponniah A., Nikkhal D., Mosahebi A. The Effects of a Novel Global Pan- demic (COVID-19) on a Plastic Surgery Department. *Aesthetic Surgery Journal*. 2020; 40(7):423–425. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa074>.
11. Simone L., Gnagnarella C. Differences between health workers and general population in risk perception, behaviors, and psychological distress related to COVID-19 spread in Italy. 2020; 11: 2166. <https://doi.org/10.31234/osf.io/84d2c>.
12. Голенков А. В. Нарушения сна при психических расстройствах. Эффек- тивная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». 2014; 22: 22–25.
13. Golenkov A. V. Sleep disturbances in mental disorders. *Effective pharmacology. Neurologiya i psikiatriya. Spetsvyпуск 'Son i yego rasstroystva'*. 2014; 22: 22–25
14. Taylor D. J., Lichstein K. L., Durrence H. H. et al. Epidemiology of insomnia, depres- sion, and anxiety. *Sleep*. 2005; 28 (11): 1457–1464.
15. Ковров Г. В., Лебедев М. А., Палатов С. Ю., Меркулова Т. Б., Посохов С. И. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. РМЖ. 2015; 10: 530
16. Kovrov G. V., Lebedev M. A., Palatov S. Yu., Merkulova T. B., Possokhov S. I. Sleep disturbances in anxiety and anxiety-depressive disorders. *RMZh*. 2015; 10: 530
17. Speed T., Buenaver L. Managing Sleep Problems during COVID-19. *Johns Hopkins Psychiatry Guide*. 2020. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Psychiatry_Guide/787390/all/Managing_Sleep_Problems_during_COVID_19.
18. Court A. Rarely has humanity experienced 'collective dreaming' on such a broad scale: Experts say we are all sharing the same vivid coronavirus nightmares. <https://www.dailymail.co.uk/news/article-8266207/Experts-say-coronavirus-anxiety-causing-vivid-dreams-ruining-proper-sleep.html> Accessed: May, 26, 2020.
19. Проект «Россия-Китай: Главное» Эпидемия COVID-19 спровоцировала повальное нарушение сна в Китае. Принята 04.07.2020. <https://ria.ru/20200316/1568662476.html> Project «Russia-China: the Main Thing» the COVID-19 Epidemic has provoked widespread sleep disorders in China. <https://ria.ru/20200316/1568662476.html> Accessed 04.07.2020
20. Lai J., Simeng M., Wang Y. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus disease 2019. *JAMA Net- work Open*. 2020; 3 (3) e203976. Published 2020 Mar 2. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.
21. Zhang C., Yang L., Liu S. Survey of insomnia and related social psychological factors among medical staffs involved with the 2019 novel Coronavirus disease outbreak. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 306. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00306>.
22. Simpson N., Mamber R. Treating Insomnia during the COVID-19 Pandemic: Observations and Perspectives from a Behavioral Sleep Medicine Clinic. *Volume*. 2020; 18 (4): 573–575. <https://doi.org/10.1080/15402002.2020.1765781>.

21. Салькова А. Бессоница и кошмары: что COVID-19 творит по ночам. https://www.gazeta.ru/science/2020/04/17_a_13051945.shtml Принято 23 б.кз.2020.
22. Salkova A. Insomnia and nightmares: what COVID-19 does at night. https://www.gazeta.ru/science/2020/04/17_a_13051945.shtml Accessed July, 23, 2020.]
23. Nguyen T. Having weird dreams in quarantine? You're not alone. <https://theartintelligence.com/having-weird-dreams-in-quarantine-youre-not-alone/> Accessed May, 26, 2020.
24. Macherer T. Insomnia and Vivid Dreams on the Rise with COVID-19. Anxiety by <https://www.smithsonianmag.com/smart-news/insomnia-and-vivid-dreams-rise-pandemic-anxiety-180974726> Accessed: May, 26, 2020.
25. Seminog O. O., Goldacre M. J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. *Thorax*. 2013; 68 (2): 171–176. <https://doi.org/doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202480>.
26. Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы. Вестник медицинского института «Реавиз». 2017; 1: 82–90.
27. Prokhorenko I. O., Germanova V. N., Sergeev O. S. Stress and the state of the immune system in health and disease. Brief review of the literature. *Vestnik meditsinskogo instituta*. 2017; 1: 82–90]
28. Булгакова О.С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия. Успехи современного естествознания. 2011; 4: 31–35.
29. Bulgakova O. S. Immunity and various stages of stress. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2011; 4: 31–35
30. Draugalis J. R., Coons S. J., Plaza C. M. Best practices for survey research reports: a synopsis for authors and reviewers. *Am J Pharm Educ*. 2008; 72 (1): 11. <https://doi.org/doi:10.5688/aj720111>.
31. Dillman D. A. *Mail and Internet Surveys: The Tailored Design Method*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2007 [2007 Update].
32. Baruch Y., Holtom B. C. Survey response rate levels and trends in organizational research. *Human Relations*. 2008; 61 (8): 1139–1160. <https://doi.org/doi:10.1177/0018726708094863>.
33. Yun G. W., Trumbo C. W. Comparative response to a survey executed by post, e-mail, & web form. *J Comput-Mediated Com*. 2000;6. Available online at: <http://jcmc.indiana.edu/vol6/issue1/yun.html> Accessed April 1, 2008. (n.d.).
34. ВОЗ Европейский портал информации здравоохранения (2020). https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hlthres_137-of-physicians-by-sex-all-ages/visualizations/#id=31564
35. WHO European Health Information Gateway (2020). https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hlthres_137-of-physicians-by-sex-all-ages/visualizations/#id=31564
36. Bohlken J., Schömig F., Lemke M. R., Pumberger M., Riedel-Heller S. G. COVID-19-Pandemie: Belastungen des medizinischen Personals. *Psychiatrische Praxis*. 2020; 47 (04): 190–197. <https://doi.org/10.1055/a-1159-5551>.
37. Huang J. Z., Han M. F., Luo T. D., Ren A. K., Zhou X. P. Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi = Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi = Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*. 2020; 38 (3): 192–195. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063>.
38. Selye H. Stress without Distress. In: Serban G. (eds). *Psychopathology of Human Adaptation*. New York: Springer Publishing, Shanker S. 2016: 137–146. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2238-2_9.
39. Singh P., Panniah A., Nikkhal D., Mosahebi A. The Effects of a Novel Global Pandemic (COVID-19) on a Plastic Surgery Department. *Aesthetic Surgery Journal*. 2020; 40 (7): 423–425. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa074>.
40. Tan B. Y. Q., Chew N. W. S., Lee G. K. H., Jing M., Goh Y., Yeo L. L. L., ... Sharma V. K. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 20: 1083. <https://doi.org/10.7326/M20-1083>.
41. Xiao H., Zhang Y., Kong D., Li S., Yang N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2020; 26: e923549. <https://doi.org/10.12659/MSM.923549>.
42. Belleville G., Ouellet M. C., Morin C. M. Post-traumatic stress among evacuees from the 2016 Fort McMurray wildfires: exploration of psychological and sleep symptoms three months after the evacuation. *Int J Environ Res Publ Health*. 2019; 8; 16 (9): E 1604. <https://doi.org/10.3390/ijerph16091604>.
43. Yang B., Wang Y., Cui F., Huang T., Sheng P., Shi T., Huang C., Lan Y., Huang Y.-N. Association between insomnia and job stress: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018; 22 (4): 1221–1231. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1682-y>.
44. Lin L., Wang J., Ou-Yang X., Miao Q., Chen R., Liang F.-X., Zhang Y.-P., Tang Q., Wang T. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Medicine*. 2020 Jun. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.018>.
45. Wu K, Wei X. Analysis of Psychological and Sleep Status and Exercise Rehabilitation of Front-Line Clinical Staff in the Fight Against COVID-19 in China. *Med Sci Monit Basic Res*. 2020; 26: 924085. <https://doi.org/10.12659/MSMBR.924085>.
46. Lauriola M., Carleton R. N., Tempesta D., Calanna P., Succi V., Mosca O., Salvi F., Gennaro L. De, Ferrara M., A Correlational Analysis of the Relationships among Intolerance of Uncertainty, Anxiety Sensitivity, Subjective Sleep Quality, and Insomnia Symptoms. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (18): 3253. Published 2019 Sep 5. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183253>.
47. Allena E., Baglioni C., Espie C. A., Ellis J., Gavriloff D., Holzinger B., Schlarb A., Frazer L., Jemelov S., Riemana D. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res*. 2020 Apr 4. <https://doi.org/10.1111/jsr.13052>.
48. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med*. 2020; 70: 124. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019>.
49. Buysse D., Ganguli M. Can sleep be bad for you? Can insomnia be good? *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59 (2): 137–138.
50. Muller M. R., Guimaraes S. S. Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. *Estud. psicol. (Campinas)*. 2007; 24 (4): 519–528. <https://doi.org/10.1590/S0103-166X2007000400011>.
51. Speed T., Buenaver L. Managing Sleep Problems during COVID-19. *Johns Hopkins Psychiatry Guide*. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Psychiatry_Guide/787390/all/Managing_Sleep_Problems_during_COVID_19 Accepted April 21, 2020.
52. Cohen S., Doyle J. V., Alper M. S., Janicki-Deverts D., & Turner R. B. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Archives of internal medicine*. 2009; 169 (1): 62–67. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.505>.
53. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century. *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2013; 25 (2): 68–69. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2013.02.002>.
54. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. Эффективная фармакология. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». 2013; 12: 8–15.
55. Kovalzon V. M., Strygina K. N. Neurochemical mechanisms of regulation of sleep and wakefulness: the role of histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. *Effective pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry. Special issue "Sleep and its disorders."* 2013; 12: 8–15.
56. Ковров Г.В., Мачулина А.И., Любшина О.В. Перспективы применения Донормила в лечении инсомнии. РМЖ. 2007; 15 (24): 1788–1794.
57. Kovrov G. V., Machulina A. I., Lyubshina O. V. Prospects for the use of Donormil in the treatment of insomnia. *Breast cancer*. 2007; 15 (24): 1788–1794
58. Griend V. J. P., Anderson S. L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc*. 2012; 52 (6): e210–9.
59. Langer S., Mendelson W. Symptomatic treatment of insomnia. *Sleep*. 1999; 15 (22): 701–704.
60. Roussin A., Bouysse A., Pouché L., Pourcel L., Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1-antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76499.
61. Zhang R., Wang X., Ni L., Di X., Ma B., Niu S., Liu C., Reiter R. J. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020; 1 (250): 117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>. Epub 2020 Mar 23. Review.
62. García I. G., Rodríguez-Rubio M., Mariblanca A. R., Soto L. M., L. D. García, Villatoro J. M., Parada J. Q., Meseguer E. S., Rosales M. J., González J., Arribas J. R., Carcas A. J., Oliva P., Borobia A. M. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. 2020; 21 (1): 466. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04436-6>.
63. Teixeira C. M. *Terapia cognitivo-comportamental para insônia: revisão sistemática*. Dissertação (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2015. Available in: <http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/48958>. Accessed on: 21/05/2020.
64. Canadian public health campaign on sleep. Covid-19: special reports on sleep. www.sleepontcanada.ca Accepted September 12, 2020.
65. Stanford sleep and insomnia health program. <https://med.stanford.edu/insomnia.html> Accepted September 18, 2020.
66. Lai J., Ma S., Wang Y. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2; 3 (3). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.

Статья поступила / Received 11.02.21
 Получена после рецензирования / Revised 15.02.21
 Принята к публикации / Accepted 16.02.21

Сведения об авторах

Корабельникова Елена Александровна, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней
Воробьева Ольга Владимировна, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней
Макаров Сергей Антонович, ассистент кафедры нервных болезней
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., зав. кафедрой нервных болезней

Институт профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Корабельникова Елена Александровна.
 E-mail: korabel@mail.ru

Для цитирования: Корабельникова Е. А., Воробьева О. В., Макаров С. А., Данилов А. Б. Нарушения сна у врачей в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021; (3): 48–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-48-56>

About authors

Korabelnikova Elena A.I.
Vorobieva Olga V.
Makarov Sergey A.
Danilov Alexey B.

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

Corresponding author: Korabelnikova Elena A.I. E-mail: korabel@mail.ru

For citation: Korabelnikova E. A., Vorobyova O. V., Makarov S. A., Danilov A. B. Sleep disorders in doctors in the context of the COVID-19 pandemic. *Medical alphabet*. 2021; (3): 48–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-48-56>



Северная
ЗВЕЗДА

2 ПРЕПАРАТА —

2 РЕШЕНИЯ



ДЛЯ ЗДОРОВОГО СНА



МЕЛАТОНИН-СЗ

ДОКСИЛАМИН-СЗ

○ 3 мг №20, 30, 60

○ 15 мг №30

- ☺ нормализует ночной сон и улучшает его качество
- ☺ регулирует цикл "сон-бодрствование"
- ☺ помогает адаптироваться к перемене часовых поясов

www.melatonin-sz.ru

**Здоровый сон -
бодрость днем!**

- ☺ сокращает время засыпания
- ☺ повышает длительность и качество сна
- ☺ не изменяет фазы сна
- ☺ не вызывает зависимости и синдром отмены
- ☺ может применяться у беременных

**Хватит размышлять -
ложись и спать!**

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Клинико-нейровизуализационные особенности хронической ишемии головного мозга при истинной полицитемии



Г. В. Зырина
G. V. Zyrina



Т. А. Слюсарь
T. A. Slyusar

Г. В. Зырина, Т. А. Слюсарь

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить клинические и нейровизуализационные особенности хронической ишемии головного мозга (ХИМ) при истинной полицитемии (ИП).

Материалы и методы. Обследовано 66 больных ИП – основная группа (43 мужчины, 23 женщины; средний возраст $62,0 \pm 3,4$ года), из них 64 (97,0%) больным поставлен диагноз ХИМ. Группу сравнения составили 85 больных ХИМ (34 мужчины, 51 женщина; средний возраст $67,7 \pm 4,6$ года), развившейся на фоне атеросклероза сосудов головного мозга и артериальной гипертензии. Для выявления когнитивных расстройств использовали краткую шкалу оценки психического статуса – КШОПС (Mini Mental State Examination, MMSE). Инсомнию исследовали по критериям международной классификации сна ICDS-22005 года. Качество сна определяли по анкете федерального сомнологического центра. Нейровизуализацию (МРТ головного мозга) проводили на томографах Siemens Symphony 1,5 T и GE Signa 1,5 T.

Результаты. Субъективная симптоматика ХИМ отличается высокой представленностью астенических и инсомнических расстройств. Транзиторные ишемические атаки у больных ИП встречаются достоверно чаще, чем в группе сравнения, их частота зависит от длительности ИП. Выявленные изменения МРТ головного мозга у большинства больных ИП с ХИМ характерны для мультиинфарктной сосудистой энцефалопатии, в группе сравнения чаще регистрировались изменения, характерные для субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: истинная полицитемия, хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, транзиторные ишемические атаки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Clinical and neuroimaging features of chronic cerebral ischemia in polycythemia vera

G. V. Zyrina, T. A. Slyusar

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

The purpose of the study. To study clinical and neuroimaging features of chronic cerebral ischemia (CCI) in polycythemia vera (PV).

Materials and methods. 66 patients with PV were examined – the main group (43 men, 23 women; mean age 62.0 ± 3.4 years), of which 64 (97.0%) patients were diagnosed with CCI. The comparison group consisted of 85 patients with CCI (34 men, 51 women; mean age 67.7 ± 4.6 years), who developed against the background of cerebral vascular atherosclerosis and arterial hypertension. To identify cognitive disorders, we used Mini Mental State Examination (MMSE). Insomnia was studied in accordance with the criteria of the International Classification of Sleep ICDS-22005. The quality of sleep was determined using a questionnaire from the Federal Somnological Center. Neuroimaging (MRI of the brain) was performed on Siemens Symphony 1.5 T and GE Signa 1.5 T tomographs.

Results. Subjective symptoms CCI are characterized by a greater representation of asthenic and insomniac disorders. Transient ischemic attacks in patients with PV are significantly more common than in the comparison group, their frequency depends on the duration of PV. The revealed changes in MRI of the brain in the majority of PV patients with CCI are characteristic of multiinfarction vascular encephalopathy; in the comparison group, changes that characteristic for subcortical arteriosclerotic encephalopathy were more often recorded.

KEY WORDS: polycythemia vera, chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, transient ischemic attacks.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no potential conflicts of interest.

Введение

Истинная полицитемия (ИП) – хроническое миелопролиферативное заболевание с пролиферацией трех ростков кроветворения, повышенным образованием эритроцитов и в меньшей степени лейкоцитов и тромбоцитов. Заболевание встречается в основном в пожилом и старческом возрасте. В основе патогенеза ИП лежит увеличение массы циркулирующих эритроцитов и гематокрита, что приводит к повышению вязкости крови, замедлению кровотока [1–4]. В связи с этим у больных ИП возникают различные тромботические осложнения как в артериях, так и в венах, которые проявляются в виде инсульта, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен или тромбоемболии легочной артерии [4–6]. Широкий спектр тромботических событий отражает сложную картину

ИП. В тромбообразование при этом заболевании вовлечено множество факторов, в том числе повышенный гематокрит, тромбоцитоз, нарушение фибринолитической активности крови, активация тромбоцитов и лейкоцитов, повреждение эндотелия, нарушение взаимодействия между тромбоцитами и эндотелием, повышенная вязкость цельной крови [7–10].

У пациентов с ИП выявляется большое количество жалоб, связанных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) при ИП имеет особый генез. Она возникает вследствие нарушения микроциркуляции в головном мозге из-за длительного нарушения гемостаза, гипоксии тканей, что приводит к возникновению соответствующих ХИМ неврологических симптомов [7–10].

Цель исследования

Изучить клинические и нейровизуализационные особенности хронической ишемии головного мозга при истинной полицитемии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 66 больных ИП – основная группа (43 мужчины, 23 женщины; средний возраст $62,0 \pm 3,4$ года). Длительность заболевания была от 1,0 до 8,5 года. У всех пациентов диагностирована ПА-стадия заболевания (эритремическая или неосложненная миелоидной метаплазией селезенки). На основании жалоб, предъявляемых больными, неврологической симптоматики и данных медицинской документации 64 (97,0%) больным ИП поставлен диагноз ХИМ. У 26 (40,6%) больных диагностирована I стадия ХИМ, у 34 (53,1%) – II, у 4 (6,3%) – III стадия.

Группу сравнения составили 85 больных ХИМ (34 мужчины, 51 женщина; средний возраст $67,7 \pm 4,6$ года), развившейся на фоне атеросклероза сосудов головного мозга и артериальной гипертензии (АГ). I стадия ХИМ диагностирована у 15 (18,0%) больных, II стадия – у 70 (72,0%) пациентов.

Критерии включения больных в исследование: возраст от 50 до 74 лет; наличие ХИМ I–III стадии гипертонического, атеросклеротического, смешанного генеза; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: инсульт, венозный тромбоз, сахарный диабет, тяжелые соматические (почечная, печеночная, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации), психические, эндокринные заболевания, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания центральной нервной системы.

Для выявления когнитивных расстройств использовали краткую шкалу оценки психического статуса – КШОПС (Mini Mental State Examination – MMSE) [11]. Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) и умеренные когнитивные расстройства (УКР) выделяли с использованием принятых в настоящее время критериев [12–15]. Инсомнию исследовали по критериям международной классификации сна ICDS-2 2005 года. Качество сна определяли по анкете федерального сомнологического центра [16]. Нейровизуализацию (МРТ головного мозга) проводили на томографах Siemens Symphony 1,5 T и GE Signa 1,5 T. На МР-томограммах головного мозга оценивали преимущественную локализацию лейкоареоза, количество, размеры и локализацию очаговых ишемических изменений, наличие наружной и внутренней атрофии мозга (расширение кортикальных борозд и боковых желудочков мозга).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 и программы Statistica 6.0. При анализе материала рассчитывали средние величины (M) и их средние стандартные ошибки ($\pm m$). Использовались непараметрические методы: критерий Манна-Уитни, χ^2 . Для сопоставления двух групп по частоте встречаемости определенного фактора применялся критерий Фише-

ра (F). Взаимосвязь между количественными признаками выявлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных основной группы (ИП + ХИМ) наиболее частыми были жалобы на головную боль – у 59 (92,2%), нарушения сна – у 59 (92,2%), повышенную утомляемость и общую слабость – у 58 (90,6%). Головная боль чаще была односторонней – у 33 (55,9%) больных, реже двусторонней: в лобно-височной у 15 (25,4%) или теменно-затылочной у 11 (18,6%) больных. Головная боль у 10 (15,2%) больных сочеталась с приступами эритромелалгии (жгучих болей в пальцах рук и ног). Нарушения сна были представлены пресомническими расстройствами (сложности засыпания) – у 36 (61,0%) больных, реже интрасомническими – у 13 (22,0%) и постсомническими – у 10 (16,9%) нарушениями. У 54 (84,4%) пациентов выявлялись жалобы на головокружение несистемного характера, у 52 (81,3%) на пошатывание и неустойчивость при ходьбе.

При сравнении основных субъективных симптомов у больных основной группы (ИП + ХИМ) и пациентов группы сравнения (ХИМ) (табл. 1) установлено, что жалобы на головную боль, головокружение, снижение памяти больные обеих групп предъявляли одинаково часто ($p > 0,05$), а жалобы на повышенную утомляемость, общую слабость больные основной группы предъявляли достоверно чаще ($\chi^2 = 11,4389$; $p = 0,000719$), как и на нарушения сна ($\chi^2 = 15,3425$; $p = 0,00009$).

Артериальная гипертензия является одним из частых осложнений ИП [17, 18]. Артериальное давление (АД)

Таблица 1
Частота субъективных симптомов у больных основной группы (ИП + ХИМ) и группы сравнения (ХИМ) (абс.%)

Субъективные проявления	Основная группа (ИП + ХИМ), n = 64	Группа сравнения (ХИМ), n = 85
Головная боль	59 (92,2%)	77 (90,6%)
Головокружение	54 (84,4%)	65 (76,5%)
Неустойчивость при ходьбе	52 (81,3%)	60 (70,6%)
Шум в голове	44 (68,8%)	55 (64,7%)
Повышенная утомляемость	58 (90,6%)*	50 (58,8%)
Снижение памяти и внимания	49 (76,5%)	56 (65,9%)
Эмоциональная лабильность	48 (75,0%)	60 (70,6%)
Нарушение сна	59 (92,2%)*	55 (64,7%)
Слабость в конечностях	18 (28,1%)	20 (23,5%)
Затруднение речи	4 (6,2%)	5 (5,8%)
Затруднение при глотании, поперхивание при еде	3 (4,7%)	5 (5,8%)
Скованность движений, скованность инициации движений	5 (7,6%)	10 (11,8%)
Кожный зуд после контакта с водой	9 (13,6%)	0
Эритромелалгия	10 (15,2%)	0

Примечание: * – различие между основной группой и группой сравнения достоверно (* – $p < 0,05$).

у больных основной группы составило в среднем 152/95 мм рт. ст. и колебалось у отдельных больных от 120/85 до 180/110 мм рт. ст. Повышенное АД (140/90 мм рт. ст. и выше) выявлялось у 36 (54,5%) больных. При этом у 19 (28,8%) больных повышение АД можно было связать с плеторой, и оно находилось в пределах 140/90–160/100 мм рт. ст., отчетливо снижаясь на 15–20 мм рт. ст. под влиянием кровопусканий. Выявлена корреляционная зависимость цифр систолического АД у больных с ИП от уровня гематокрита ($r = 0,55$; $p < 0,05$) и уровня эритроцитов ($r = 0,42$; $p < 0,05$). У 17 (25,8%) больных повышение АД было вызвано сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией. В этих случаях АД отличалось более высокими цифрами и стабильностью, снижаясь в основном под действием гипотензивной терапии. У всех больных диагностирована АГ II степени.

Среднее АД в группе сравнения составило 148/95 мм рт. ст. и колебалось у отдельных больных от 110/70 до 190/110 мм рт. ст. АГ II степени выявлена у 62 (72,9%) больных, АГ III степени – у 23 (27,1%) больных.

При сравнении больных ИП с сопутствующей АГ и без нее установлено, что ХИМ II стадии выявлялась у больных с АГ достоверно чаще ($\chi^2 = 4,855$; $p = 0,027567$), больные ХИМ III стадии встретились только у больных ИП с АГ. I стадия ХИМ в два раза чаще диагностирована у больных ИП без сопутствующей АГ ($F = 0,00119$; $p < 0,05$).

При опросе больных установлено, что 19 (29,7%) больных основной группы за последние 3 года перенесли транзиторные ишемические атаки (ТИА), которые длились от нескольких минут до 3 часов. ТИА проявлялись отдельными неврологическими симптомами или их сочетанием. Чаще всего больные отмечали головокружение и расстройство равновесия – 16 (84,2%), кратковременное снижение остроты зрения – 13 (68,4%), появление чувства онемения – 14 (73,7%) или слабости в конечностях – 8 (42,1%), нарушение речи – 10 (52,6%), асимметрию лица – 9 (47,4%) случаев.

ТИА у больных основной группы наблюдались чаще, чем в группе сравнения – у 13 (15,3%) больных ($\chi^2 = 4,4851$; $p = 0,034191$). У 14 (73,7%) больных основной группы, перенесших ТИА, атаки в течение последних 3 лет появлялись неоднократно – от 2 до 5 раз. При сравнении частоты встречаемости ТИА у пациентов основной группы, в зависимости от наличия АГ, не выявлено достоверных отличий: так, ТИА наблюдались у 11 больных без АГ и у 8 больных с сопутствующей АГ.

Выявлена сильная корреляционная зависимость между частотой эпизодов ТИА у больных ИП и количеством эритроцитов ($r = 0,69$; $p < 0,001$), умеренная корреляционная связь между частотой ТИА и количеством тромбоцитов ($r = 0,46$; $p < 0,050$). Установлена положительная корреляция умеренной силы между частотой эпизодов ТИА и возрастом больных ИП ($r = 0,59$; $p < 0,01$).

При неврологическом обследовании у больных основной группы (ИП + ХИМ) выявлены следующие симптомы: атаксия, проявляющаяся неустойчивостью и пошатыванием при пробе Ромберга и во время ходьбы, интенцией и дисметрией при координационных пробах у 40 (62,5%); глазодвигательные расстройства – у 36 (56,3%); сглаженность носогубной складки – у 29 (45,3%); рефлексы орального автоматизма – у 24 (37,5%); анизорефлексия – у 20 (31,3%) пациентов. Достоверных различий с группой сравнения выявлено не было.

Хроническая прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения, обусловленная реологическими нарушениями, гипоксией и возрастными изменениями, закономерно проявляется у больных когнитивными нарушениями [12, 14, 19]. У 28 (43,8%) больных основной группы (ИП + ХИМ) выявлены легкие когнитивные нарушения, у 19 (29,7%) – умеренные, у 6 (9,4%) – выраженные. Не было когнитивных нарушений у 11 (17,2%) пациентов. Средний балл MMSE у пациентов основной группы с ХИМ I стадии был $26,4 \pm 2,6$; при II стадии – $23,9 \pm 3,0$ ($p = 0,00288$), при III стадии – $20 \pm 2,1$ ($p = 0,00100$). Достоверных различий с группой сравнения выявлено не было. Установлено, что у больных основной группы с АГ средний балл MMSE был ниже $24,7 \pm 3,8$, чем у больных без АГ – $26,1 \pm 3,1$ ($p = 0,02382$). В группе пациентов ИП с лакунарными инфарктами средний балл MMSE составил $26,2 \pm 1,8$.

У всех больных основной группы выявлен высокий уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и гематокрита (табл. 2), что согласуется с патогенезом ИП [1–3, 10]. Однако при прогрессировании ХИМ отмечалось достоверное увеличение содержания эритроцитов и уровня гематокрита ($p < 0,05$), что отражает прежде всего повышение вязкости крови у этих больных. Установлена высокая степень корреляции между уровнем эритроцитов ($r = 0,74$; $p < 0,01$), уровнем гематокрита ($r = 0,72$; $p < 0,01$) и стадией ХИМ.

У 52 больных основной группы (24 пациента с ХИМ I стадии и 28 с ХИМ II стадии) был изучен липидный спектр крови: общий уровень холестерина, триглицеридов, липо-

Таблица 2
Показатели периферической крови у больных основной группы (ИП + ХИМ разной стадии) и группы сравнения ($M \pm m$)

Показатели	ИП + ХИМ (I стадия), $n = 26$	ИП + ХИМ (II стадия), $n = 34$	ИП + ХИМ (III стадия), $n = 4$	Группа сравнения (ХИМ), $n = 85$
Гемоглобин (г/л)	$182,7 \pm 17,6^*$	$196,2 \pm 21,0^{**}$	$190,2 \pm 16,2^{**}$	$138,0 \pm 12,1$
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$6,0 \pm 1,2^*$	$7,1 \pm 1,1^{**}$	$6,8 \pm 1,5^*$	$4,5 \pm 1,2$
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	$417,6 \pm 54,3^*$	$435,7 \pm 60,2^*$	$429,5 \pm 52,2^*$	$258,0 \pm 18,2$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$9,3 \pm 1,7^*$	$9,8 \pm 1,3^*$	$9,7 \pm 1,2^*$	$6,7 \pm 1,6$
Гематокрит (%)	$55,2 \pm 5,7^*$	$62,1 \pm 6,3^{\circ}$	$62,2 \pm 7,2^{\circ}$	$45,2 \pm 4,2$

Примечание: * – различие между основной группой и группой сравнения достоверно ($* - p < 0,05$); $^{\circ} - p < 0,05$ – достоверные различия показателей внутри основной группы (различные стадии ХИМ).

протеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности. У больных основной группы средний уровень общего холестерина составил $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, средний уровень ЛПНП – $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л, средний уровень триглицеридов – $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л. Установлено, что у больных ИП с ХИМ I стадии средний уровень всех показателей был в пределах нормальных значений, у больных с ХИМ II стадии незначительно повышен средний уровень триглицеридов ($3,2 \pm 0,2$ ммоль/л) и ЛПНП ($4,8 \pm 0,5$ ммоль/л). В группе сравнения средний уровень ЛПНП составлял $4,2 \pm 0,4$ ммоль/л, средний уровень триглицеридов – $2,9 \pm 0,2$ ммоль/л, средний уровень общего холестерина $6,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Различия между группами недостоверны.

МРТ головного мозга была проведена 41 пациенту основной группы. У 36 (88,0%) больных наблюдался умеренно выраженный лейкоареоз (снижение плотности белого вещества, чаще вокруг передних рогов боковых желудочков), уменьшение объема периваскулярного белого вещества и расширение желудочковой системы (признак внутренней атрофии мозга – внутренней гидроцефалии). Лакунарные инфаркты были выявлены у 28 (68,3%) больных. При ИП причиной их возникновения является прежде всего нарушение микроциркуляции вследствие полиглобулии и увеличения адгезии тромбоцитов. Величина выявленных лакунарных инфарктов была от 0,5 до 1,5 см в диаметре, они находились чаще в субкортикальных и перивентрикулярных областях головного мозга. Это представляется вполне закономерным, поскольку перивентрикулярная область считается участком микроциркуляторного кровоснабжения, что определяет ее особую чувствительность к различным изменениям.

Выявлена корреляционная зависимость между длительностью ИП и количеством лакунарных инфарктов в головном мозге ($r = 0,45$; $p < 0,05$). Так, средняя длительность ИП у больных, у которых были единичные (2–4) лакунарные инфаркты, составила $3,8 \pm 2,2$ года, у больных, у которых очаговые изменения диагностировались в большом количестве (более пяти), – $7,2 \pm 1,3$ года.

В группе сравнения по данным МРТ выявлены двусторонний обширный лейкоареоз (снижение плотности белого вещества, чаще вокруг передних рогов боковых желудочков), единичные лакуны в подкорковом сером веществе и мелкие постинфарктные кисты в белом веществе полушарий, уменьшение объема периваскулярного белого вещества и расширение желудочковой системы.

Заключение

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения является частым осложнением ИП и тесно связана с патогенезом заболевания. У больных ИП клинические проявления ХИМ находятся в прямой зависимости от изменений количества эритроцитов, гематокрита и тромбоцитов. При эритроцитозе и тромбоцитозе возрастает вязкость крови, что приводит к замедлению кровотока, повышению периферического сосудистого сопротивления и прогрессированию неврологической симптоматики. Субъективная симптоматика ХИМ у больных ИП отличается большей представленностью астенических и инсомнических жалоб

по сравнению с ХИМ, в основе патогенеза которой лежат АГ и атеросклероз сосудов головного мозга. Транзиторные ишемические атаки у больных ИП с ХИМ встречаются достоверно чаще, чем в группе больных с ХИМ на фоне атеросклероза и АГ, что связано с патогенезом ИП.

Артериальная гипертензия способствует не только прогрессированию ХИМ при ИП, но и увеличивает риск развития деменции. Когнитивные нарушения различной выраженности выявлены у 47 (73,4%) больных ИП с ХИМ. Установлено, что на выраженность когнитивного дефицита оказывает влияние также наличие лакунарных инфарктов, выявленных на МРТ.

Выявленные изменения МРТ головного мозга у большинства больных ИП с ХИМ характерны для мультиинфарктной сосудистой энцефалопатии (код по МКБ-10 – I67.4). В группе сравнения чаще регистрировались изменения, характерные для субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (код I67.3).

Больным ИП необходимо наблюдение не только гематолога, но и невролога. Коррекция гематокрита и вязкости крови с помощью флеботомии и специфической терапии значительно снижает частоту тромботических осложнений, но не предотвращает опосредованные тромбоцитами нарушения микроциркуляторного кровообращения у пациентов с ИП, которые приводят к ХИМ. Больным ИП с АГ необходимы постоянное наблюдение врача, ранняя диагностика когнитивных расстройств и своевременная их коррекция. Необходимо включение в схему лечения больных ИП с ХИМ препаратов, направленных на улучшение мозгового кровообращения, обладающих нейропротекторным действием и улучшающих процессы нейропластичности.

Список литературы / References

1. Абдулкадыров К.М., Шувяев В.А., Мартынкевич И.С. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) // Онкогематология. 2015 10 (3). 28–42. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. All we know about polycythemia vera: literature review and own experience // Oncohematology. – 2015; 10 (3): 28–42].
2. Демидова А.В. Истинная полицитемия // В кн.: Волкова М.А. (ред.) Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001; 272–289. Demidova A.V. Polycythemia vera. In the book: Volkova M.A. (ed.) Clinical oncohematology. Manual for doctors. Moscow: Meditsina, 2001; 272–289
3. Гусева С.А., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Гончаров Я.П. Истинная полицитемия. Киев, СПб: Логос, 2009; 405 с. Guseva S.A., Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M., Goncharov Ya.P. Polycythemia vera. Kyev, Saint-Petersburg: Logos, 2009. 405 p.
4. Kwaan H.C., Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. Semin. Thromb. Hemost. 2003; 29(5): 451–458.
5. Griesshammer M., Kiladjian J.J., Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann. Hematol. 2019; 98(5): 1071–1082.
6. Artoni A., Bucciarelli P., Martinelli I. Cerebral Thrombosis and myeloproliferative Neoplasms. Curr Neural Neurosci. 2014; 14 (11): 496.
7. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica. – 2008; 93(3): 372–380.
8. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н. и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при рН-негативных миелолипролиферативных заболеваниях. Гематология и трансфузиология. 2016; 61(3). С. 146–150. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Subortseva I.N. et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. Hematology and Transfusiology. 2016; 61(3): 146–150
9. Xin C.H., Xu J.Q., Sui J.R. et al. Analysis on 71 patients with polycythemia vera. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2012; 20(3): 667–670.
10. Campbell P.L., Green A.R. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Hematology Amer. Soc. Hematol. Educ. Program. 2005; 201–208.
11. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975. 12. 189–198.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии. 2005. Т. 105 (2). С. 13–17.

- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005. Vol. 105 (2). P. 13–17
13. Лоқшина А. В., Захаров В. В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал*. 2006. Приложение № 1. С. 57–63.
Lokshina A. B., Zakharov V. V. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006. (S 1) P. 57–63
 14. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. 2004. P. 61–70.
 15. Petersen R. S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // *Research and Practice in Alzheimer's Disease*. 2005. 10. P. 24–32.
 16. Левин Я. И. Клиническая сомнология: проблемы и решения // *Неврологический журнал*. 2004; 4. С. 4–12.
Levin Ya. I. Clinical somnology: problems and ways of solution. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004; 4 P. 4–12
 17. Mesa R. A., Niblack J., Wadleigh M. et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007. 1 (109). P. 68–76.
 18. McFarland D. C., Shaffer K. M., Polizzi H. et al. Prevalence of Physical Problems Detected by the Distress Thermometer and Problem List in Patients With Myeloproliferative Disorder. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2017 Dec; 15(12): P. 1503–1508.
 19. Scherber R. M., Kosiorek H. E., Senyak Z. et al. Comprehensively understanding fatigue in patients with myeloproliferative neoplasms. // *Cancer*. 2016 Feb 1; 122(3) / P. 477–485.
 20. Abelson J., Andréasson B., Samuelsson J. et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk. Lymphoma*. 2013. Oct; 54(10). – P. 2226–2230
 21. Давыдкин И. А., Козлова Н. С., Золотовская И. А., Ройтман Е. В. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции. *Артериальная гипертензия*. 2016. 22(6). С. 610–619.
Davydkin I. L., Kozlova N. S., Zolotovskaya I. A., Roitman E. V. Hypertension in patients with polycythemia vera: Focus on microcirculation. *Arterial Hypertension*. 2016. 22(6). P. 610–619.
 22. Зубаркина М. М., Жернов В. А. Коррекция нейропсихологических нарушений у больных истинной полицитемией методом гирудотерапии. *Вестник Российского Университета Дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009. 3. С. 57–59.
Zubarkina M. M., Zernov V. A. Correction of neuropsychological disorders in patients with true polycythemia by hirudotherapy // *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2009. 3. P. 57–59
 23. Маджидова Э. Н., Усманова Д. Д. Магнитно-резонансная томография при хронической ишемии мозга гипертонического и атеросклеротического генеза. *Международный неврологический журнал*. 2014. 2(64). С. 46–51.
Majidova E. N., Usmanova D. D. Magnetic resonance imaging in chronic cerebral ischemia of hypertensive and atherosclerotic genesis. *International Neurological Journal*. 2014. 2(64). P. 46–51
 24. Michiels J. J., Bememan Z., Gadisseur A. et al. Aspirin-responsive, migraine-like transient cerebral and ocular ischemic attacks and erythromelalgia in JAK2-positive essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Acta Haematol.* – 2015; 133(1) – P. 56–63.
 25. Lisborg C., Hasselbalch H. C., Sørensen T. L. Ocular Manifestations in Patients with Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2020. Mar; 12(3): 573
 26. Meng R., Zhou J., Xun-ming J. et al. The diagnosis and treatment of polycythemia rubra vera manifesting as acute cerebral stroke. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2006.
 27. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med*. 2013. Jan 3; 368(1): 22–33. May; 45(5). – P. 366–368

Статья поступила / Received 24.01.21,
Получена после рецензирования / Revised 23.02.21
Принята к публикации / Accepted 24.02.21

Сведения об авторах

Зырина Галина Виолоновна, к. м. н., доцент. ORCID 0000-0003-0458-0383
Слюсарь Татьяна Александровна, д. м. н., проф. ORCID 0000-0002-4952-7669

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для переписки: Зырина Галина Виолоновна. E-mail: gzyrina@yandex.ru

About authors

Zyrina Galina V. ORCID 0000-0003-0458-0383
Slyusar Tatiana A. ORCID 0000-0002-4952-7669

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Zyrina Galina V. E-mail: gzyrina@yandex.ru

Для цитирования: Зырина Г. В., Слюсарь Т. А. Клинико-нейровизуализационные особенности хронической ишемии головного мозга при истинной полицитемии. *Медицинский алфавит*. 2021; (3): 58–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-58-62>

For citation: Zyrina G. V., Slyusar T. A. Clinical and neuroimaging features of chronic cerebral ischemia in polycythemia vera. *Medical alphabef*. 2021; (3): 58–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-58-62>



Подписка на журнал
2021 год



Медицинский
алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия»

Печатная версия 500 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 350 руб. за номер.
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348
Р/с № 40702810738090108773
ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
К/с 3010181040000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия» – 4 выпуска в год 2021.
Цена 2000 руб. в год (печатная версия) или 1400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства.
Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/> / [podpiska-na-zhurnaly/](https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/) в разделе **Издательство медицинской литературы**.

15-16
апреля
2021

I конгресс
с международным участием
МОСКОВСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Москва, Новый Арбат, 36, здание Правительства Москвы



Уважаемые коллеги!

**15-16 апреля 2021 года в Москве пройдет
I конгресс с международным участием «Московская ревматология»**

Руководитель проекта

Загребнева Алена Игоревна,

главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения города Москвы,
заведующая отделением ревматологии 2 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»,
доцент кафедры общей терапии ФУВ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Научный организатор

АНО «Высшая ревматология»

При поддержке

ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ,

Конгресс проходит в рамках проекта «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение» и объединяет ведущих специалистов врачей-ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, дерматологов, неврологов, кардиологов, хирургов, травматологов, гинекологов, пульмонологов.

Научная программа посвящена наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит/ПсСпА, системная красная волчанка, системная склеродермия, васкулиты и др.

С докладами выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, руководители учреждений здравоохранения федерального и регионального уровня, представители медицинской науки.

Выставочная экспозиция представит продукцию ведущих производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, изделий медицинского назначения, медицинских издательств.

Адрес и место проведения

г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36, здание Правительства Москвы, секторальные залы А, В, С

Вход на мероприятие по пригласительным билетам

Ждем вас и желаем успешной работы!

Конгресс сопровождается онлайн трансляцией на сайте: www.imfd.ru

Организационно-технический исполнитель

**Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»**

127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1
Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)
www.imfd.ru

Координатор проекта: Иванова Евгения, e-mail: ivanova@imfd.ru / тел. доб.: 121

Менеджер проекта: Мигунова Нина, e-mail: nina@imfd.ru / тел. доб.: 122



ЗОЛМИТРИПТАН-С3

*Открой мир
без мигрени!*



РВОТА
КАЛИЗАЦИЯ
ОЛОВИНЕ ГОЛОВЫ
МИГРЕНЬ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
К СВЕТУ, ЗАПАХАМ
ГОЛОВНАЯ
БОЛЬ
СРЕДНЯЯ И ВЫСОКАЯ
ИНТЕНСИВНОСТЬ
ОНЕМЕНИЕ
АУРА
НАРУШЕНИЯ
РЕЧИ
ПЕРИОДИЧЕСКИЕ
ПРИСТУПЫ
ТОШНОТА
ИНТЕНСИВНАЯ
ПУЛЬСИРУЮЩАЯ
БОЛЬ

МИГРЕНЬ

2,5 мг - №4 и №10

Фармгруппа: противомигренозное средство

- Быстро устраняет головную боль уже с 1-й таблетки
- Эффективен на любой стадии мигрени при купировании слабой, умеренной и сильной головной боли
- Одинаково эффективен в отношении мигрени с аурой, мигрени без ауры и мигрени, ассоциированной с менструацией
- Сохраняет свою эффективность при купировании множественных атак мигрени

Северная
ЗВЕЗДА

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ