

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 21 / 2024



Neurology
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (3)





Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
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
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»
Светлана Владиславовна Фомина
medalfavit@inbox.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (IIQ).
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.

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

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 №7711514
04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail:podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индексы: 014824,
014400, 014161, 014355, 014160

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 17.10.2024
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 Болевой синдром, «свислая шея» и миастения гравис:
клиническое наблюдение и обзор литературы
Ю. А. Меркулов, Е. Л. Плиева, Д. М. Меркулова
- 13 Социально-экономическое бремя мигрени: вчера и сегодня
И. С. Ядгаров, Е. Г. Филатова
- 18 Применение чрескожной нейростимуляции в лечебных комплексах
при психосоматической патологии
Е. И. Чесникова, И. А. Бокова, Т. В. Кончугова, Л. Г. Агасаров
- 22 Качество жизни и адаптация мужчин и женщин старческого возраста
с хронической ишемией головного мозга
В. Н. Абрамова, Т. А. Слюсарь
- 26 Гендерные особенности клинических проявлений
и показателей качества жизни при генерализованной миастении
*Х. Ф. Юлдашев, Т. Г. Вставская, Э. Р. Алибеков, М. Ю. Афанасьева,
Е. Г. Клочева, В. В. Голдобин*
- 31 Современные аспекты диабетической полинейропатии у детей
*О. В. Корякина, О. П. Ковтун, В. В. Базарный, И. А. Лебедев, Ю. В. Болдырева,
Н. Э. Орехова, Е. А. Хрущев, С. М. Шоева*
- 36 Психопатологические аспекты парасуицидального поведения у подростков
и молодых людей
С. П. Онищук, А. В. Копытов
- 42 Возрастные особенности основных факторов риска и клинико-лабораторных
показателей у мужчин 30–50 лет с атеротромботическим инсультом
Н. А. Пизов
- 47 Психоневрологические нарушения в структуре постковидного синдрома
А. А. Солдатенко, Л. Н. Гуменюк, Ю. В. Бобрик
- 53 Сравнительная оценка эффективности программ санаторно-курортного лечения
на выраженность дыхательных нарушений у пациентов с постковидным синдромом
М. С. Петрова, В. А. Бадтиева
- 57 Варианты стойкой обонятельной дисфункции, ассоциированной с новой
коронавирусной инфекцией, и результаты лечения
А. С. Адамова, Е. Г. Клочева, В. В. Голдобин
- 63 Эффективность антидепрессивной терапии в отношении ангедонии у пациентов
с алкогольной зависимостью
Д. Г. Хижняк, Ю. Б. Барильник, Е. С. Макарян, А. В. Гильдебрант, К. Г. Аредаков

Журнал «Медицинский алфавит» включен
в перечень научных рецензируемых изданий, ре-
комендуемых Высшей аттестационной комиссией
Минобрнауки России для опубликования основных
научных результатов диссертаций на соискание уче-
ных степеней кандидата и доктора наук (II квартал)
по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12 Анестезиология и реаниматология (медицин-
ские науки);
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (ме-
дицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские
науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная ме-
дицина, лечебная физкультура, курортология
и физиотерапия (медицинские науки).

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

Образец для цитирования: Остроумова О.Д., Бато-
кина С.В., Эбзеева Е.Ю., Шаталова 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 Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13 Academician
Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

Neurology and Psychiatry Medicine Project Manager

Svetlana Fomina
medalfavit@inbox.ru

Promotion and Distribution

Boris 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 (IIQ).

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.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

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 No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 17 October 2024.

© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Pain syndrome, "dropped head" and myasthenia gravis: a case report and literature review**
Yu. A. Merkulov, E. L. Plieva, D. M. Merkulova
- 13 **The socio-economic burden of migraine: yesterday and today**
I. S. Yadgarov, E. G. Filatova
- 18 **Application of percutaneous neurostimulation in treatment complexes for psychosomatic pathology**
E. I. Chesnikova, I. A. Bokova, T. V. Konchugova, L. G. Agasarov
- 22 **Quality of life and adaptation in older men and women with chronic cerebral ischemia**
V. N. Abramova, T. A. Slyusar
- 26 **Gender features of clinical manifestations and quality of life indicators in generalized myasthenia**
Kh. F. Yuldashev, T. G. Vstavskaya, E. R. Alibekov, M. Yu. Afanasyeva, E. G. Klocheva, V. V. Goldobin
- 31 **Current aspects of diabetic polyneuropathy in children**
O. V. Koryakina, O. P. Kovtun, V. V. Bazarny, I. A. Lebedev, Yu. V. Boldyreva, N. E. Orekhova, E. A. Khrushchev, S. M. Shoeva
- 36 **Psychopathological Aspects of Parasuicidal Behavior in Adolescents and Young Adults**
S. P. Onishchuk, A. V. Kopytov
- 42 **Age-related features of the main risk factors and clinical and laboratory parameters in men aged 30–50 years with atherothrombotic stroke**
N. A. Pizov
- 47 **Psychoneurological disorders in the stage of post-COVID syndrome**
A. A. Soldatenko, L. N. Gumenyuk, Yu. V. Bobrik
- 53 **Comparative evaluation of the effectiveness of sanatorium treatment programs on the severity of respiratory disorders in patients with postcovid syndrome**
M. S. Petrova, V. A. Badtieva
- 57 **Variants of persistent olfactory dysfunction associated with Novel Coronavirus infection and treatment results**
A. S. Adamova, E. G. Klocheva, V. V. Goldobin
- 63 **The effectiveness of antidepressant therapy against anhedonia in patients with alcohol dependence**
D. G. Khizhnyak, Yu. B. Barylnik, E. S. Makaryan, A. V. Gildebrant, K. G. Aredakov

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 PhD and Doctor of Sciences (habil.) (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences);
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),

- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. 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 России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (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., ФГБУ «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 России (Москва)

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, 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 России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. 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 России (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 России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

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

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (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)

Баринев Алексей Николаевич (Москва), к.м.н., зав. кафедрой неврологии и психотерапии Медицинской академии МЕДСИ

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

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

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

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

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

Захаров Владимир Владимирович (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Иванов Михаил Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

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

Козловский Владимир Леонидович (Санкт-Петербург), д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

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

Мазо Галина Элевна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; 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» Минздрава России (Сеченовский университет)

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

Семенова Наталия Владимировна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Сиволоп Юрий Павлович (Москва), д.м.н., проф. кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

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

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеоопороза ФГБУ «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» Минздрава России (Сеченовский университет)

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

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., doctor of medical sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*),
DMSci (habil.), professor, RAS academician, Central Research
Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

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

Babaeva A.R. (*Rheumatology in general medical practice*),
DMSci (habil.), professor, Volgograd State Medical University
(Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor,
vice president of the Russian Menopause Association,
Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and
Gynecology (Moscow, Russia)

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

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

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

Orlova S.V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.),
professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology,
Chief Researcher, Peoples' Friendship University of Russia
n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical
Academy for Continuing Professional Education, First Moscow
State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Central State
Medical Academy of the Administrative Department of the
President of Russia (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*), DMSci (habil.),
prof., Russian National Research Medical University
n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Neurology and psychiatry' series

Science Editor

Golubev V.L., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Barinov A.N., PhD Med, head of Dept of Neurology and
Psychotherapy of Medical Academy MEDSI, Moscow, Russia

Vorobieva O.N., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Danilov A.B., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Damulin I.V., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dyukova G.M., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zakharov V.V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases
and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky,
Moscow, Russia

Ivanov M.V., DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical
Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kamchatnov P.R., DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russia

Kozlovsky V.L., DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical
Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kostenko E.V., DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National
Research Medical University; chief researcher in Moscow Centre
for Research and Practice at Medical Rehabilitation, Restorative and
Sports Medicine; Moscow, Russia

Mazo G.E., DMSci (habil.), chief researcher at V.M. Bekhterev National
Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Makarov I.V., DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National
Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 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., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow,
Russia

Pufilina M.V., DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russia

Semyonova N.V., DMSci (habil.), chief researcher at V.M. Bekhterev
National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint
Petersburg, Russia

Sivolap Yu. P., DMSci (habil.), professor at Dept of Psychiatry, Psychotherapy
and Psychosomatic Pathology of the Medical Institute, Peoples' Friendship
University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Skoromets A.A., DMSci (habil.), prof., RAS academician, Pavlov
First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University),
St. Petersburg, Russia

Toropsova N.V., DMSci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory
of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Filatova E.G., DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Shavlovskaya O.A., DMSci (habil.), freelance researcher at
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov
University), Moscow, Russia

Болевой синдром, «свислая шея» и миастения гравис: клиническое наблюдение и обзор литературы

Ю. А. Меркулов¹, Е. Л. Плиева², Д. М. Меркулова^{2,3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

² Неврологический центр им. Б. М. Гехта, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – представить описание первого отечественного клинического наблюдения болезненного синдрома «свислой шеи» у пациента с миастенией гравис (МГ).

Материалы и методы. Проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных в динамике развития симптомов МГ с поздним началом в сочетании с тимомой и появлением в дебюте заболевания боли и слабости в разгибателях шеи.

Результаты. При сопоставлении с данными литературы прослежены характерные и уникальные особенности диагностики и лечения МГ, развившейся у 59-летнего пациента на фоне антеколмиса с выраженным болевым синдромом, первично расцененным как проявления остеохондроза. Систематизирована информация о встречаемости, демографической принадлежности, связи с типом рецепторных мишеней, патологией тимуса и обратимости данных нарушений при МГ. Акцентируется актуальность восполнения понятий о боли в рамках МГ. Подтвержден положительный эффект ипидакрин в симптоматическом лечении МГ у пациента с наличием выраженных холинергических проявлений на стандартную терапию антихолинэстеразными препаратами (АХЭП).

Выводы. МГ может вызывать поражение аксиальных мышц, приводящее к феномену «свислой шеи» и формированию нехарактерного для классического течения заболевания болевого синдрома. Патогенетическое лечение серопозитивной МГ в большинстве случаев приводит к купированию ее клинических проявлений, в том числе боли. В ряде случаев применение обратимого АХЭП ипидакрин является дополнительным преимуществом в терапии подобных состояний, учитывая его сопутствующую доказанную эффективность как адыювантного анальгетика.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миастения гравис, болевой синдром, свислая шея, ипидакрин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pain syndrome, “dropped head” and myasthenia gravis: a case report and literature review

Yu. A. Merkulov¹, E. L. Plieva², D. M. Merkulova^{2,3}

¹ Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

² B. M. Guekht Neurology center, Central clinical hospital “RZD-Medicine”, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

SUMMARY

The objective of the study is to present a description of the first domestic clinical observation of the painful dropped head syndrome in a patient with myasthenia gravis (MG).

Materials and Methods. Clinical, laboratory and instrumental data were analyzed over the course of MG symptoms with late onset in combination with thymoma, manifesting with pain and weakness in the neck extensors.

Results. The characteristic and unique features of diagnostics and treatment of MG developed in a 59-year-old patient associated with antecollis and significant pain syndrome, initially considered as manifestations of osteochondrosis, are observed in comparison with the literature data. The information on the occurrence, demographic origin, association with the type of receptor targets, thymus pathology and reversibility of these disorders in MG is systematized, and the importance of addressing the concepts of pain in MG is emphasized. The positive effect of ipidacrine in the symptomatic treatment of MG in a patient with marked cholinergic manifestations induced by conventional anticholinergic agents (AA) therapy is confirmed.

Conclusions. MG can cause axial muscle impairment leading to the phenomenon of “dropped head” and the development of pain syndrome atypical for the classical course of the disease. Pathogenetic treatment of seropositive MG in most cases leads to the elimination of its clinical manifestations, including pain. In some cases, the use of the reversible AA ipidacrine is an additional advantage in the therapy of such conditions, taking into account its concomitant proven efficacy as an adjuvant analgesic.

KEYWORDS: myasthenia gravis, pain syndrome, dropped head, ipidacrine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Миастения гравис (МГ) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся флуктуирующей слабостью за счет патологической утомляемости скелетных мышц вследствие нарушения нервно-мышечной передачи [1]. Хотя при МГ обычно поражаются глазодвигательные, орбиткулярные, бульбарные и мышцы конечностей, она также может вовлекать аксиальные

мышечные группы, особенно мышцы головы и шеи, что в ряде случаев служит причиной формирования антеколмиса (наклона головы вперед), более известного в контексте постуральных нарушений дистонического генеза как синдром «свислой головы» или шеи. Клинически это проявляется настолько выраженной слабостью мышц-разгибателей, что пациент утрачивает способность стоя или сидя поддерживать голову

в физиологическом положении, и она буквально свисает вперед вплоть до касания подбородком груди [2]. Смещение аксиальной нагрузки, в свою очередь, приводит к возникновению ощутимой боли и инвалидизации, имитируя проявления спондилогенной дорсопатии – одного из наиболее часто встречающихся болевых синдромов в популяции [3]. Боль при МГ – обычно упускаемый из виду, но важный симптом, который может существенно повлиять на качество жизни пациента. Доказанная способность ипидакрина, наряду с обратимым ингибированием ацетил- и бутирилхолинэстеразы, модулировать периферические и центральные механизмы ноцицепции, в частности при дорсалгии, позволяет рассматривать препарат как уникальное патогенетическое средство в лечении данной категории больных [4], дополняя его положительное действие отсутствием холинергических осложнений. В этой связи приводим описание клинического случая.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 59 лет, обратился в связи с жалобами на боли и слабость в мышцах шеи.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение трех месяцев. Начало заболевания связывает с перенесенным COVID-19. Обращался в поликлинику по месту жительства. Был выставлен диагноз: «остеохондроз шейного отдела позвоночника с вторичным болевым синдромом». Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), выявившая признаки дегенеративного процесса в шейных позвонках, который был расценен как подтверждение диагноза. Получал лечение: нестероидные противовоспалительные препараты перорально и в виде мазей, витамины группы В, физиотерапию. Однако болевой синдром полностью не купировался и периодически нарастал до мучительного, причиняя страдания и выраженные ограничения привычной активности, особенно в вечернее время, когда усиливалась и слабость шеи. В течение месяца состояние неуклонно ухудшалось: болевой синдром в задних группах мышц шеи распространился на область надплечий, несколько больше справа, в положении сидя и стоя стало трудно удерживать голову в вертикальном положении, и пациент вынужден был придерживать ее рукой за нижнюю челюсть. Окружающие стали обращать внимание на то, что у него изменилась мимика: «все время опускает глаза», «как будто стал задумчивым», «улыбка не его». Также изменилась осанка: появились сутулость, элементы «согбенной позы». Одновременно развилась слабость жевательной мускулатуры: стал избегать приема в пищу жареного мяса, яблок. Со слов, аппетит не был нарушен, однако через несколько минут после начала пережевывания твердой пищи возникали проблемы, вплоть до затруднения смыкания челюстей. Сплюнуть пищу не мог из-за слабости в губах, сопровождавшейся подтеканием слюны, и тогда был вынужден эвакуировать непрожеванный пищевой комок из ротовой полости пальцем. Указанные нарушения несколько восстанавливались после отдыха.

При осмотре: состояние средней тяжести. Правильного телосложения, несколько пониженного питания (похудел за время болезни на 5 кг). Обращает на себя внимание отчетливый наклон головы вперед в положении стоя и сидя, нарастающий на фоне нагрузки в пределах 30–60° и нивелирующийся в положении лежа на спине. Объем пассивных движений в шейном отделе позвоночника полный,

болезненный в сагиттальной плоскости и при латерофлексиях. Сила в передней группе мышц шеи – 5 баллов, задней – 2–3 балла. Умеренная болезненность при пальпации паравerteбральных точек шейного уровня, некоторое напряжение и болезненность при пальпации грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц с обеих сторон. Незначительный птоз левого верхнего века, усиливающийся при фиксации взгляда. Объем движений глазных яблок полный, несодружественный, диплопия при взгляде в стороны, преимущественно влево. Сила круговых мышц глаз 4 балла, круговой мышцы рта – 3 балла. Бульбарный синдром: дисфагия, элементы дизартрии и назолалии при нагрузке (громкий счет вслух до 50). Uvula по средней линии, глоточный рефлекс снижен. Сила в дельтовидной и трехглавой мышцах плеча 3 балла, в двуглавой мышце плеча – 4 балла с обеих сторон. Сила в мышцах ног достаточная: поднимается из положения сидя без помощи рук, самостоятельно стоит на пальцах и на пятках. Отмечается синдром патологической мышечной утомляемости с нарастанием указанных нарушений на фоне нагрузки: повторных приседаний, повторного сжимания кисти в кулак.

При супрамаксимальной стимуляции правого подмышечного нерва электрическими импульсами частотой 3 Гц выявлен декремент амплитуды пятого М-ответа дельтовидной мышцы к первому в серии в размере 32 % (при норме $\leq 10\%$), а также положительные феномены постактивационного облегчения и истощения.

«Прозериновая проба» (2,0 мл 0,05 % неостигмина метилсульфата + 0,3 мл 0,1 % атропина): через 50 минут – драматический положительный эффект, однако с выраженной саливацией, брадикардией, мышечными фасцикуляциями и крампи.

Дообследование: лабораторные показатели в пределах нормы (лейкоциты – 7,2 [N 4,5–11,0] тыс/мкл; тромбоциты – 232 [N 150–400] тыс/мкл; гликированный гемоглобин – 5,6 % [N < 6,0], аспаратаминотрансфераза – 16 [N < 31] Ед/л; аланинаминотрансфераза – 17 [N < 31] Ед/л; креатинфосфокиназа – 98 [N < 190] Ед/л; тиреотропный гормон – 2,1 [0,4 < N < 4,0] мЕд/л).

Титр антител к ацетилхолиновым рецепторам: 6,2 нмоль/л (N < 0,45 нмоль/л).

При компьютерной томографии (КТ) переднего средостения: в средней части перед восходящей аортой и общим стволом легочной артерии образование мягкотканной плотности, однородной структуры, овальной формы, с четкими контурами, размерами 2,8×2,2×2,5 см – тимомы.

При электромиографическом (ЭМГ) исследовании концентрическими игольчатыми электродами параспинальных мышц шеи справа на уровне С6 средняя длительность ПДЕ существенно не изменена (11,2 мс при норме 11,7 мс). Средняя амплитуда ПДЕ в пределах нормальных значений – 432 мкВ (норма 350–700 мкВ). Количество полифазных потенциалов 60 % (норма до 5 %). В нескольких вколах зарегистрирован «миопатический» паттерн. В расслабленной мышце (в покое) отмечена спонтанная активность в виде 4 потенциалов фибрилляций, 2 положительных острых волн и 1 потенциала фасцикуляций (в норме не регистрируются).

Изложенное позволило установить диагноз: «миастения, генерализованная форма с бульбарными нарушениями на фоне тимомы, синдром «свислой шеи», болевой мышечно-тонический синдром шейного уровня».

В качестве патогенетической терапии для достижения быстрого положительного эффекта, в том числе со стороны вовлеченных бульбарных мышечных групп, пациенту назначен преднизолон 75 мг (из расчета 1 мг на 1 кг веса), всю дозу утром до еды через день. Одновременно азатиоприн 50 мг $\times$ 3 раза в день в ожидании его накопительного действия и возможности более раннего снижения дозы глюкокортикостероида.

Для улучшения нервно-мышечной передачи назначен пиридостигмина бромид (Калимин) 60 мг $\times$ 3 раза в день. Однако положительная реакция на фоне его приема сопровождалась выраженными, хотя и в меньшей степени, чем на неостигмин, холинергическими проявлениями с усилением перистальтики и диареей. В этой связи доза пиридостигмина была уменьшена до 30 мг $\times$ 3 раза в день за 30–60 мин. перед едой, а в промежутках между его приемами добавлен ипидакрин (Ипигрикс) 40 мг, что позволило достигать сопоставимого терапевтического действия при отсутствии побочного.

Повторная консультация через 1 месяц: жалобы на двоение при взгляде влево. Болевого синдрома в шее нет.

При осмотре: правильного телосложения, нормального питания. Клинических проявлений синдрома Кушинга нет: овал лица не изменен, перераспределения подкожно-жировой клетчатки нет. Холинергических симптомов не отмечает. Поза не изменена, «свислой шеи» нет. Сила в передней и задней группах мышц шеи 5 баллов. Объем движений в шейном отделе позвоночника полный, безболезненный. Птоза нет. Движения глазных яблок в полном объеме, за исключением недоведения правого глаза кнутри с возникновением двоения. Сила круговых мышц глаза и рта – 3,5–4 балла. Бульбарного синдрома нет: при речевой нагрузке голос не меняется, дизартрии нет, затруднение при глотании в настоящее время также не отмечается. Сила в мышцах конечностей – 5 баллов. Сухожильные рефлексы средней живости, равномерные. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчив.

Декремент-тест в динамике отрицательный в дельтовидной мышце. В правой круговой мышце глаза – 19% с наличием постактивационных феноменов.

Лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимия, в т. ч. глюкоза крови) в пределах референсных значений.

Диагноз прежний. Отмечена положительная динамика основного процесса, купирование «свислой шеи» и связанного с ней болевого синдрома.

В терапии начато постепенное снижение дозы преднизолона по 5 мг через день. Рекомендовано продолжить прием азатиоприна и пиридостигмина в прежней дозировке. Ипидакрин по 20 мг $\times$ 3 раза в день через 3 ч после приема пиридостигмина. Контроль гликемии, гематологический и печеночный мониторинг. Подготовка к плановой тимптомэктомии.

Обсуждение

Особенностями настоящего случая явились выраженные слабость и болевой синдром в аксиальных мышцах шеи в дебюте развития МГ. Несмотря на то что изолированная слабость и цервикалгия не выполняют исторически сложившихся критериев диагностики шейного остеохондроза, а также несмотря на активную многолетнюю разъяснительную работу в профессиональном сообществе в отношении

линейных структурно-ориентированных подходов к проблеме дорсалгии, КТ/МРТ-диагностика продолжает доминировать в приоритетной трактовке спондилогенных болевых синдромов в реальной клинической практике [3, 4]. По результатам исследования Михайлюка И. Г., гипердиагностика остеохондроза среди почти 3,5 тыс. пациентов, проходивших лечение в неврологических отделениях городской больницы в 2013–2014 гг. от боли в спине, составила 70,0% с 95% доверительным интервалом (ДИ), равным 68,5–71,5. При этом заболевания с кодами по до сих пор актуальной в России международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) M50.0 и M50.1 (поражение «межпозвоночного» диска шейного отдела с миелопатией и радикулопатией) были диагностированы за двухлетний период у 247 пациентов, в то время как код M54.2 – цервикалгия – всего у двоих. Примечательно, что на фоне последовавшей за этим оптимизацией и формулированием диагноза консилиумом в соответствии с международной практикой в этом же стационаре за два месяца было выявлено более активное использование кода M54.2 по отношению к предыдущему показателю с разностью частот –6,2% (95% ДИ –9,61...–2,78) [5].

Между тем боль оказалась настолько субъективно тягостным проявлением заболевания у описанного нами пациента, что даже присоединение характерной слабости и утомляемости, в том числе бульбарных мышечных групп, не побудило его и его лечащих врачей на первых порах сместить акцент внимания с более привычных спондилогенных причин на нервно-мышечные.

Как известно, боль не фигурирует ни в определении МГ, ни в описании ее основных клинических симптомов, ни в различных авторитетных клинических рекомендациях вплоть до последнего пересмотра. Считается, что само по себе заболевание не вовлекает ноцицептивные механизмы напрямую, однако сложно не заметить прирастающий массив публикаций, в основном представленных клиническими наблюдениями, аналогичными настоящей работе, которые свидетельствуют о важности восполнения понятий о боли в рамках МГ [6–8]. Обращает внимание, что, по данным разных авторов, болевой синдром, оцененный как самостоятельно, так и в рамках опросников качества жизни, присутствует у 50–69,7% пациентов с МГ, и примерно у трети из них (29–38%) имеет характер от умеренного до выраженного [9–12]. При этом были получены противоречивые данные о зависимости боли от тяжести МГ при использовании различных шкал и классификаций. Здесь следует подчеркнуть, что боль отдельно не учитывается в таких специально разработанных для МГ опросниках, как, например, MG-ADL (Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living scale – шкала повседневной активности у пациентов с миастенией), поэтому приходится довольствоваться результатами таких универсальных инструментов, как анкеты оценки качества жизни SF-36 (Short Form-36) или EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimension 5-Level Health-related Quality of Life Questionnaire). Самое масштабное и свежее (на момент написания настоящего сообщения) исследование Dewilde S. с соавт. содержит информацию о том, что повседневная активность и боль/дискомфорт, оцененные по EQ-5D-5L, были параметрами, которые чаще всего упоминались в анкетах более 800 пациентов с МГ из семи стран (США, Япония,

Германия, Великобритания, Италия, Испания и Канада) как проблемные и за которыми следовали более очевидные на первый взгляд тревога/депрессия [10]. Умеренную или сильную боль/дискомфорт испытывали от 12,0% пациентов с изолированной слабостью глазодвигательных мышц – класс I по шкале тяжести MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America – Американского фонда МГ) до 52,9% с тяжелой генерализованной МГ IV класса по MGFA [10].

Еще больше заострен фокус на болезненных проявлениях МГ в различных пациентских постах, форумах и чатах, где можно встретить такие заголовки, как «My Pain Is Just as Real as My Myasthenia Gravis» («Моя боль такая же реальная, как и моя МГ») [13]. Еще двадцать лет назад на ежегодном 51-м собрании членов Американской ассоциации нейромышечной и электродиагностической медицины (AANEM) данной теме была посвящена отдельная сессия «Pain Often Overlooked in Myasthenia Gravis Patients» («Боль часто не принимается во внимание у пациентов с МГ») [14], а в 2021 г. французский L'Institut de Myologie включил в повестку своих Journées neuromusculaires (Нейромышечных дней) доклад «Myasthénie et la douleur: une avancée dans la connaissance de la maladie» («МГ и боль: шаг вперед в понимании болезни») [15].

При этом фундаментальных публикаций, способствующих пересмотру или расширению традиционных взглядов на заболевание, мало. В одной из таких работ Leon-Sarmiento F.E. с соавт. предприняли попытку обосновать, что чувствительные нарушения при МГ, которые «веками оставались незамеченными», являются следствием поражения сенсорных систем на разных уровнях от рецепторов до головного мозга, а измененная холинергическая передача нервного импульса у таких пациентов снижает регуляцию моторных, сенсорных и вегетативных функций [16]. Вместе с тем разделяемая рядом авторов клинических наблюдений точка зрения заключается в том, что мышечное напряжение, возникающее в ослабленных мышцах при МГ, приводит к постуральным нарушениям и связанной с ними мышечно-скелетной боли, наиболее ярко проявляясь применительно к аксиальной мускулатуре, в первую очередь – к мышцам шеи [17–19].

Способность человека удерживать голову в вертикальном положении обеспечивается пятью парами мышц-разгибателей шеи. Эта функция в норме одинаково малозаметна и малоизменчива с момента ее формирования на первых месяцах и до конца жизни, несмотря на то что средняя голова взрослого человека весит 5–8 кг при поддержании здоровой осанки. При наклоне головы вперед в пределах 15–60 градусов сила, которой успешно противодействуют данные мышцы, увеличивается от 27 до 60 фунтов (12,3–27,2 кг) [20]. У животных разгибатели шеи развиты еще сильнее и редко оказываются под угрозой поражения. Встречающаяся среди лиц определенных профессий (хирурги, стоматологи, парикмахеры) поза с вынужденным длительным смещением головы вперед (Forward Head Posture), которая в наши дни получила массовое распространение с развитием зависимости от смартфонов и им подобных электронных устройств, по результатам недавнего метаанализа Mahmoud N. F. с соавт. считается ответственной за формирование боли в шее, связанной с перенапряжением у взрослых и пожилых людей, но не у подростков [21]. В сочетании с сутулостью, вызванной дисбалансом в соотношении перенапряженных и ослабленных мышц-антагонистов

плечевого пояса, дальнейшее прогрессирование нарушения такой осанки известно как верхний перекрестный синдром (Upper Cross Syndrome) и имеет доказанную связь с болью (шейной, головной и лицевой), а также нарушениями глотания и дыхания, безусловно, немиастенического характера [22].

В свою очередь, вынужденная установочная флексия в шейном отделе позвоночника при нервно-мышечной патологии получила интернациональное название *Dropped Head Syndrome* (DHS) и характеризуется, как по данным литературы, так и по проявлениям у представленного нами пациента, неспособностью удерживать голову в вертикальном положении из-за слабости разгибателей шеи, преимущественно – полустистых мышц (*mm. semispinalis cervicis*) [2]. Это состояние может оказаться довольно изнурительным, причиняя физический дискомфорт и выраженные косметические и социальные неудобства. Этимология данного понятия, вероятно, имеет японское происхождение и связана с работой Miura K., который опубликовал первые описания подобных случаев в латинской транслитерации специфического японского термина «Kubisagari» на немецком языке еще в конце XIX века [23]. Л. А. Зильбер и другие советские вирусологи, направленные для борьбы с эпидемией предполагаемого японского (комариного) энцефалита на Дальний Восток в 1930-х годах и в результате открывшие миру возбудителя, лечение и профилактику клещевого энцефалита, переложили это японское выражение, описывающее один из ключевых симптомов заболевания, на русский язык как «свислая голова» или «свислая шея». Автором же его англоязычной формулировки, как ни удивительно, можно считать Н. И. Гращенкова, опубликовавшего масштабный обзор по клещевому энцефалиту в СССР в Бюллетене ВОЗ в 1964 г. [24]. Тем временем на Западе, вслед за описанием Katz A. L. и Pate D. в 1980 г. клиники «Floppy Head» при гипотиреозе, DHS получил широкое распространение в научной литературе в связи с различной нейродегенеративной (прежде всего, при болезни Паркинсона и боковом амиотрофическом склерозе), синаптической (включая МГ и синдром Ламберта–Итона) и первично мышечной патологией (воспалительные и невоспалительные миопатии, в том числе радиационного и неясного генеза – т. н. изолированная миопатия разгибателей шеи), достигнув к настоящему времени уровня «скрытой эпидемии» [25].

Собирательный портрет пациента с DHS при МГ, которая удерживает 3-е место при усредненных 12% встречаемости от всех известных причин его развития, смещен в сторону отображения пожилого (по классификации Всемирной организации здравоохранения) человека примерно равновероятной половой принадлежности с генерализованной, скорее серопозитивной, формой заболевания без убедительной связи с тимомой и аксиальной миопатией [2, 18, 25]. Не все указанные признаки в полной мере соотносятся с представленным нами случаем. Однако актуальные на сегодняшний день клинические описания содержат довольно широкую вариативность, и можно ожидать потенциальных смещений взглядов на эту редкую сочетанную патологию по мере накопления новых наблюдений.

В одном из первых клинических примеров DHS при МГ, озаглавленных Puruckhert M. с соавт. как «An unusual presenting feature of MG» («Необычное проявление МГ»), возникновение данного синдрома было описано у 78-летнего пациента с птозом, диплопией, нечеткостью речи

и проксимальной слабостью в нижних конечностях [26]. Диагноз был подтвержден лабораторно, фармакологически и электрофизиологически, а указанные симптомы, равно как и DHS, нивелировались лечением, включавшим пиридоистигмин и преднизолон по общепринятой схеме.

В описании случаев и анализе литературы, ориентированной в основном на японскую популяцию пациентов, Тамаи М. с соавт. пришли к выводу, что DHS характерен для МГ с началом заболевания в возрасте >46 лет с преимущественным повышением титра антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) по отношению к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK) в 3,5 раза [27]. Патогенетический механизм, специфичный для этого фенотипа, по мнению авторов, неизвестен, но они предположили наличие гетерогенности эпигенов АХР, проявляющейся симптоматикой DHS, связанной с возрастными факторами. Среди проанализированных пациентов преобладали женщины в пропорции 7:4, что послужило основой для еще одной гипотезы авторов, связавших такое соотношение с численным перевесом женщин-миастеников пожилого возраста в Японии [27].

Почти одновременно в ретроспективном исследовании Сих М. с соавт., включавшем 146 больных генерализованной МГ в США, было показано, что DHS проявлялся в 10 % случаев, в большей степени у пациентов мужского пола, со средним возрастом начала заболевания 59,1 года [28]. Из них у 14 человек были выявлены повышенные титры антител к АХР, а у одного – анти-MuSK антитела. У всех АХР-антителоположительных больных проявления DHS удалось купировать или уменьшить на фоне стандартной патогенетической терапии. Примечательно, что в название своей работы авторы вынесли DHS как частую особенность МГ с поздним началом (*A Frequent Feature of Late-Onset Myasthenia Gravis*).

В работе Бардакова С. Н. с соавт. было высказано предположение о том, что как принадлежность, так и обратимость DHS при МГ не связана с типом рецепторных мишеней, пропорциональна продолжительности миастенической слабости и на ранних стадиях денервационно-реиннервационного процесса проявляется только функциональной иммобилизацией паравerteбральных мышц, а аксиальная или т.н. параспинальная миопатия представляет собой уже хроническую денервацию [29]. Этим, в частности, можно объяснить особенности полученных при игольчатой ЭМГ у нашего пациента данных, не достигающих уровня миастенической миопатии, описанной у больных МГ с поздним началом, и МГ, сочетающейся с тимомой [30].

Сравнительный анализ подборки клинических случаев сочетания DHS с анти-АХР (группа 1, n=8) и анти-MuSK-МГ (группа 2, n=9) в работе Окубо С. с соавт., содержащей, вероятно, наиболее полные на сегодняшний день данные, позволил установить средний возраст пациентов первой группы равным 66 годам (разброс 54–80 лет), долю женщин в ней – 37,5 %, наличие тимомы в 25 % и достижение улучшения (ремиссии) на фоне патогенетической терапии – 87,5 %. Аналогичная оценка во второй группе показала, что она состояла исключительно из женщин, в среднем на десятилетие младшего возраста от 33 до 73 лет, у которых тимомы были выявлены в 11 % случаев, а коррекции DHS удалось достичь в 77,8 % [31]. Трактовка болевого синдрома при этом в большинстве исходных наблюдений не была приведена, хотя в ряде из них боль была

подана как очевидное следствие антеколлеса [2, 17] и даже входила в определение самого синдрома [18]. В то же время в упомянутой выше пионерской работе Puruckhert M. с соавт. DHS был охарактеризован как безболезненный признак нервно-мышечных заболеваний, проявляющихся слабостью разгибателей шеи [26]. В этой связи, возвращаясь к единственной доступной сравнительной оценке боли в рамках анкеты качества жизни SF-36, опубликованной Padua L. с соавт., следует отметить, что ее выраженность не различалась в группах пациентов, перенесших и не перенесших тимэктомию [12].

Комбинация описанных нами у пациента симптомов на фоне выявления тимомы согласуется с типичной клинической картиной АХР-положительной МГ, сочетающейся с тимомой, равно как и с МГ позднего возраста, с наличием характерной слабости мышц шеи и жевательной мускулатуры, фрагментарным бульбарным синдромом, отсроченным присоединением глазодвигательных нарушений и неполным, но быстрым ответом на патогенетическую терапию [30]. Кроме того, предположительно с тимомой связано и отмеченное нами наличие узкого диапазона между терапевтическим и холинергическим действием антихолинэстеразных препаратов (АХЭП). Оптимизацией применения пиридоистигмина при этом можно считать его назначение перед едой, поскольку, с одной стороны, это способствовало поддержке функции бульбарной мускулатуры во время ее наибольшей востребованности. С другой – контролю за развитием побочных эффектов, потому что, согласно инструкции, прием пищи хотя и не уменьшает, но может отсрочить время достижения максимальной концентрации препарата, не влияя на его биодоступность.

Использование ипидакрина в симптоматическом лечении МГ не противоречит показаниям к применению, согласуется с литературными данными [33], а также не сопровождается холинергическими осложнениями, что вдобавок способствует уменьшению дозы пиридоистигмина – отражает основные эффекты препарата, сочетание которых удалось успешно применить в пользу наблюдаемого нами пациента. Кроме того, способность ипидакрина эффективно участвовать в подавлении неопиоидных ноцицептивных и провоспалительных механизмов явилась дополнительным благоприятным свойством, реализованным на основании опубликованного ранее подтверждения на большой выборке пациентов с мышечно-скелетной аксиальной болью [4].

Насколько известно авторам, это первое описание клинического случая, сочетающего болезненный синдром «свислой шеи» с МГ в отечественной литературе. У пациентки с DHS и антителами к MuSK-рецепторам, описанной Бардаковым С. Н. с соавт., МГ развилась как осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при миелоидном лейкозе, и о болевом синдроме при этом не сообщалось [29].

По закону парных случаев в настоящем клиническом наблюдении фигурирует еще одна редкая и одновременно злободневная деталь. А именно развитие МГ после перенесенной ковидной инфекции. Известно, что бактериальные и вирусные инфекции могут быть провоцирующими факторами как для возникновения МГ, так и ухудшения ее течения, а среди вирусов, способных вызывать это заболевание, описаны вирус иммунодефицита человека, полиомелита, Эпштейна – Барра и в том числе SARS-CoV-2 [32]. При прицельном

поиске удалось даже обнаружить описание единичного кейса, сочетающего в себе все искомые переменные: DHS, боль, COVID-19 и МГ [19]. Вместе с тем отсутствие в настоящем наблюдении доказанной причинно-следственной связи с перенесенной коронавирусной болезнью, кроме утверждения самого пациента, не предоставившего подтверждающих медицинских документов, не позволяет авторам претендовать на очередную научную сенсацию в этой связи.

Заключение

Описанный случай подчеркивает гетерогенность МГ и ее способность вызывать отчетливое поражение аксиальных мышц, приводящее к феномену «свислой шеи», который, в свою очередь, ответственен за формирование нехарактерного для классического течения заболевания болевого синдрома. Эффективное патогенетическое лечение АХР-позитивной МГ в большинстве случаев приводит к купированию ее основных и связанных с ними клинических проявлений, в том числе боли. В ряде случаев применение обратимого АХЭП ипидакрина является дополнительным преимуществом в терапии подобных состояний, учитывая его сопутствующую облегчению нервно-мышечной передачи эффективность как адьювантного анальгетика в отношении дорсалгии различного генеза. Кроме того, комбинация ипидакрина с уменьшенной дозой пиридостигмина способствует нивелированию холинергического действия последнего при поддержании терапевтического эффекта. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патофизиологических механизмов и оптимизации стратегий лечения немоторных проявлений у пациентов с МГ.

Список литературы / References

- Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина. 1982. 352 с. Gekht B.M., Ilyina N.A. Neuromuscular diseases. M.: Medicine. 1982. 352 p. [In Russ.].
- Burakgazi A.Z., Richardson P.K., Abu-Rub M. Drooped head syndrome due to neuromuscular disorders: Clinical manifestation and evaluation. *Neurol. Int.* 2019; 11 (3): 8198. DOI: 10.4081/ni.2019.8198
- Камчатнов П.П. Спондилогенные дорсалгии: тактика консервативной терапии. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (2): 33–38. Kamchatnov P.P. Spondylogenic dorsalgia: tactics of conservative therapy. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (2): 33–38. [In Russ.].
- Меркулов Ю.А., Гамбург А.М., Лезина Д.С., Федорова А.Н., Онсин А.А., Меркулова Д.М. Оптимизация диагностики и лечения дорсалгии в условиях реальной клинической практики: вторичная конечная точка многоцентрового наблюдательного исследования ДОРИСС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (2): 1–10. [In Russ.]. DOI: 10.17116/jnevro20231230211
- Merkulov Yu.A., Hamburg A.M., Lézina D.S., Fedorova A.N., Onsin A.A., Merkulova D.M. Optimization of diagnostics and treatment of dorsalgia in real world clinical practice: secondary endpoint of the DORISS multicenter observational study. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123 (2): 1–10. DOI: 10.17116/jnevro20231230211
- Михайлюк И.Г. Анализ корректности диагностики причин боли в области спины в неврологическом стационаре в соответствии с международной классификацией болезней. *Нервно-мышечные болезни.* 2014; (3): 20–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-3-20-27
- Mikhailuk I.G. Analysis of the correctness of diagnostics of the causes of back pain in a neurological hospital in accordance with the international classification of diseases. *Neuromuscular diseases.* 2014; (3): 20–27. [In Russ.]. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-3-20-27

Сведения об авторах

Меркулов Юрий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли¹. ORCID: 0000-0001-7684-9834

Плиева Елизавета Азаревна, врач-невролог². ORCID: 0009-0004-8421-9153

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., руководитель Центра², профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования³. ORCID: 0000-0003-0368-683X

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

² Неврологический центр им. Б.М. Гехта, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Меркулова Дина Мироновна. E-mail: dinamerk@mail.ru

Для цитирования: Меркулов Ю.А., Плиева Е.А., Меркулова Д.М. Болевой синдром, «свислая шея» и миастения гравис: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Медицинский алфавит.* 2024; (21): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-7-12>

- Lloyd J.M., Mitchell R.G. Myasthenia gravis as a cause of facial pain. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1988; 66 (1): 45–6. DOI: 10.1016/0030-4220(88)90065-5
- Rostedt A., Ståhlberg E. Joint pain and hyperalgesia due to pyridostigmine bromide in a patient with myasthenia gravis. *Neurology.* 2004; 62 (5): 835–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000113756.23340.2f
- Tong O., Dellner L., Herskovitz S. Pain, Headache, and Other Non-motor Symptoms in Myasthenia Gravis. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22 (6): 39. DOI: 10.1007/s11916-018-0687-3
- Scott K.R., Kothari M.J. Self-reported Pain Affects Quality of Life in Myasthenia Gravis. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2006; 7 (3): 110–4. DOI: 10.1097/01.cnd.0000202223.39994.c0
- Dewilde S., Philips G., Paci S., Beauchamp J., Chirali S., Quinn C., Day L., Larkin M., Palace J., Berth-Aknin S., Claeys K.G., Muppidi S., Montegazza R., Saccà F., Meisel A., Bassez G., Murali H., Janssen M.F. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open.* 2023; 13 (1): e066445. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066445
- Guy-Coichard C., Nguyen D.T., Delorme T., Boureau F. Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. *J. Pain. Symptom Manage.* 2008; 35 (1): 40–50. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.02.041
- Padua L., Evoli A., Aprile I., Caliendo P., Mazza S., Padua R., Tonali P. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol. Sci.* 2001; 22 (5): 363–9. DOI: 10.1007/s100720100066
- <https://myastheniagravisnews.com/columns/pain-real-as-myasthenia-gravis/>
- <https://www.newsweek.com/articles/pain-often-overlooked-in-myasthenia-gravis-patients>
- <https://www.institut-myologie.org/en/2021/10/29/21/myasthenia-gravis-a-very-often-painful-disease/>
- Leon-Sarmiento F.E., Leon-Ariza J.S., Prada D., Leon-Ariza D.S., Rizzo-Sierra C.V. Sensory aspects in myasthenia gravis: A translational approach. *J. Neural. Sci.* 2016; 368: 379–88. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.014
- D'Amelio M., Di Benedetto N., Ragonese P., Daniele O., Brighina F., Fierro B., Savettieri G. Drooped head as an unusual presenting sign of myasthenia gravis. *Neurol. Sci.* 2007; 28 (2): 104–6. DOI: 10.1007/s10072-007-0796-y
- Drain J.P., Virk S.S., Jain N., Yu E. Drooped Head Syndrome: A Systematic Review. *Clin Spine Surg.* 2019; 32 (10): 423–429. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000811
- Kreinter-Rosebaum H., Moutran-Barroso H., Augusto-Forero C., Gómez-Mazuera A., Martínez-Rubio C. Drooped Head Syndrome in Myasthenia Gravis after a SARS-CoV-2 Infection. *Rev Ecuat Neurol [online].* 2023; 32 (1): 81–84. DOI: 10.46997/revneuro32100081
- Hansraj K.K. Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head. *Surg Technol Int.* 2014; 25: 277–9.
- Mahmoud N.F., Hassan K.A., Abdelmajeed S.F., Moustafa I.M., Silva A.G. The Relationship Between Forward Head Posture and Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2019; 12 (4): 562–577. DOI: 10.1007/s12178-019-09594-y
- Mujawar J.C., Sagar J.H. Prevalence of Upper Cross Syndrome in Laundry Workers. *Indian J. Occup Environ Med.* 2019; 23 (1): 54–56. DOI: 10.4103/ijoom.169_18
- Aoki K. Short history of epidemiology for noninfectious diseases in Japan. Part 1: selected diseases and related episodes from 1880 through 1944. *J. Epidemiol.* 2007; 17 (1): 1–18. DOI: 10.2188/jea.17.1
- Grascenkov N.I. Tick-Borne Encephalitis in the USSR. *Bull World Health Organ.* 1964; 30 (2): 187–96.
- Gómez-Piña J.J. Characterizing Drooped Head Syndrome around neurologic disorders, the hidden epidemic of drooped head syndrome. *Int J. Res Med. Sci.* 2023; 11 (12): 4306–11. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20233693
- Purckhert M., Pooyan P., Dube D., Byrd R.P., Roy T.M. The drooped head sign: an unusual presenting feature of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2004; 14 (6): 378–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.01.009
- Tamai M., Hashimoto T., Isobe T., Sato H., Daden T., Nakano T. Treatment of myasthenia gravis with drooped head: a report of 2 cases and review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25 (5): 429–31. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.01.014
- Sih M., Soliven B., Mathenia N., Jacobsen J., Rezania K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017; 56 (3): 441–444. DOI: 10.1002/mus.25526
- Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Царгуш В.А., Карьер П., Емельянец А.А., Лапин С.В., Мошников А.Н., Скиба Я.Б., Бельских А.Н., Кулагин А.Д. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации. *Российский неврологический журнал.* 2022; 27 (4): 44–54. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54
- Baradakov S.N., Polushin A., Tsargush V.A., Carlier P., Emelyantsev A.A., Lapin S.V., Moshnikova A.N., Skiba Ya.B., Belskikh A.N., Kulagin A.D. Anti-MuSK myasthenia gravis as a complication of allogeneic transplantation. *Russian neurological journal.* 2022; 27 (4): 44–54. [In Russ.]. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54
- Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Галкина О.И., Касаткина А.Ф., Давыдова Т.В., Рудниченко В.А. Миастеническая миопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007; 107 (9): 11–16. Sanadze A.G., Sidnev D.V., Galkina O.I., Kasatkina L.F., Davydova T.V., Rudnichenko V.A. Myasthenic myopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007; 107 (9): 11–16. [In Russ.].
- Okubo S., Kainaga M., Tokushige S., Uchibori A., Oishi C., Hirano T., Ichikawa Y. Drooped head syndrome in anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis with possible concurrent axial myopathy. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 2024. DOI: 10.1111/cen3.12782
- Mincă A., Mincă D.I., Calinoiu A.L., Gheorghiu V., Popescu C.C., Rusu A., Cristea A.M., Mincă D.G. Myasthenia Gravis Triggered by a COVID-19 Infection: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2024; 16 (5): e59538. DOI: 10.7759/cureus.59538
- Гехт Б.М. Неиромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата. *Доктор.Ру.* 2003; 2: 3. Gekht B.M. Neiromidin in the treatment of diseases of the peripheral neuromotor apparatus. *Doctor.Ru.* 2003; 2: 3. [In Russ.].

Статья поступила / Received 08.08.2024

Получена после рецензирования / Revised 14.09.2024

Принята к публикации / Accepted 16.09.2024

About authors

Merkulov Yuriy A., DM Sci (habil.), chief researcher at the Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain¹. ORCID: 0000-0001-7684-9834

Plieva Elizaveta L., neurologist². ORCID: 0009-0004-8421-9153

Merkulova Dina M., DM Sci (habil.), head of the Center², professor at Dept of Neurology at the Institute of Professional Education³. ORCID: 0000-0003-0368-683X

¹ Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

² B.M. Gekht Neurology center, Central clinical hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Corresponding author: Merkulova Dina M. E-mail: dinamerk@mail.ru

For citation: Merkulov Yu. A., Plieva E.L., Merkulova D.M. Pain syndrome, "drooped head" and myasthenia gravis: a case report and literature review. *Medical alphabet.* 2024; (21): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-7-12>



Социально-экономическое бремя мигрени: вчера и сегодня

И. С. Ядгаров¹, Е. Г. Филатова²

¹ Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Мигрень является наиболее частым и затратным видом головной боли. Анализ «стоимости болезни» подразумевает оценку прямых и косвенных затрат, выраженных в денежных единицах. Кардинальные изменения в последнее время произошли в подходах к терапии заболевания, в связи с чем наблюдаются большие различия в структуре экономического бремени («вчера и сегодня»). «Вчера» знания о патофизиологии мигрени были недостаточными, и для лечения заболевания использовались различные неспецифические средства, антимигренозное действие которых проявлялось в качестве дополнительного. Относительно низкие цены указанных малоэффективных средств для купирования приступов и профилактики мигрени сопровождались высокими косвенными расходами, обусловленными временной нетрудоспособностью больных, частыми отгулами на работе, снижением производительности труда, семейными неурядицами и т.д. Поэтому «вчера» косвенные затраты, связанные с терапией мигрени, перевешивали прямые затраты. «Сегодня» стоимость препаратов для профилактики и патогенетических средств для купирования приступов мигрени стала значительно более высокой и затраты на них являются основной частью прямых расходов терапии мигрени. Однако эффективность новых патогенетических средств для лечения мигрени способствует снижению косвенных затрат и улучшению качества жизни. Осознание изменения соотношения прямых и косвенных затрат, а также причин этого явления позволит повысить комплаентность пациентов, правильно распределить и в конечном счете сберечь личные и общественные финансовые ресурсы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мигрень, лечение мигрени, бремя мигрени, прямые затраты, косвенные затраты, экономическое бремя мигрени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The socio-economic burden of migraine: yesterday and today

I. S. Yadgarov¹, E. G. Filatova²

¹ Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Migraine is the most frequent and costly type of headache. The analysis of the «cost of the disease» implies an assessment of direct and indirect costs expressed in monetary units. Drastic changes have recently occurred in approaches to the treatment of the disease, in connection with which there are large differences in the structure of the economic burden (yesterday and today). «Yesterday» knowledge about the pathophysiology of migraine was insufficient and various nonspecific agents were used to treat the disease, the antimigrainous effect of which was manifested as an additional one. The relatively low prices of these ineffective drugs for relieving attacks and preventing migraines were accompanied by high indirect costs due to temporary disability of patients, frequent time off from work, decreased labor productivity, family troubles, etc. Therefore, «yesterday» the indirect costs associated with migraine therapy outweighed the direct costs. «Today» the cost of drugs for the prevention and pathogenetic agents for the relief of migraine attacks has become significantly higher and their costs are the main part of the costs of migraine therapy. However, the effectiveness of new pathogenetic agents for the treatment of migraines helps to reduce indirect costs and improve the quality of life. Awareness of the change in the ratio of direct and indirect costs, as well as the causes of this phenomenon, will increase patient compliance, correctly allocate costs and ultimately save personal and public financial resources.

KEYWORDS: migraine, migraine treatment, migraine burden, direct costs, indirect costs, economic burden of migraine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Общество несет огромные финансовые издержки, связанные с большой распространенностью головной боли (ГБ) в трудоспособном возрасте, сопровождающейся ограничением трудовой и учебной деятельности, семейным и личным дискомфортом, а также значительным снижением качества жизни.

Наиболее частым и затратным видом головной боли является мигрень, особенно ее хроническая форма (не менее 15 дней с ГБ в течение месяца). Считается, что в среднем около 12% населения в мире страдают мигренью [1–4]. Ее распространенность в странах Европы и США колеблется у женщин от 11 до 25%, у мужчин – от 4 до 10%. 92% женщин и 89% мужчин, которые страдают мигренью, испытывают сложности в повседневной жизни, а половина из них вынуждены

находиться в постели в связи с тяжелыми приступами ГБ. Исследование глобального бремени болезней, травм и факторов риска за 2016 год (GBD 2016) содержит всестороннюю оценку распространенности, заболеваемости и лет, прожитых с инвалидизацией (YLD) по 328 причинам в 195 странах и территориях с 1990 по 2016 г. Мигрень занимает шестое место по распространенности и второе место по нетрудоспособности (числу лет, прожитых с инвалидизацией) [5].

Бремя мигрени определяется в том числе ее влиянием на социальную активность и семейные взаимоотношения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мигрень входит в двадцатку причин, которые в наибольшей степени нарушают социальную адаптацию пациентов. Среди пациентов с мигренью 78% отмечают

затруднения в выполнении профессиональных обязанностей, 67% указывают на ограничение участия в семейных делах, у 59% больных данное заболевание существенно нарушает проведение досуга [2].

Эффективность пациентов, способных работать во время мигренозного приступа, снижается примерно на треть. Однако мигрень вызывает значительное снижение активности не только во время эпизодов головной боли, но также резко снижает качество жизни в межприступный период. Мигрень отягощает жизнь не только лиц, которые ее испытывают, но и членов их семей, коллег, друзей. Многогранное воздействие мигрени на общество в целом далеко не тривиально и требует внимания. Отрицательные последствия часто затрагивают семью больного. Более половины пациентов, страдающих мигренью, отмечают снижение участия в семейной жизни, т.к. они глубоко озабочены состоянием своего здоровья [2, 6].

Семьи, страдающие мигренью, несут более высокие косвенные расходы на медицинское обслуживание, чем семьи, не страдающие мигренью. Показано, что количество дней краткосрочной нетрудоспособности было в 2,3 раза выше в семьях, страдающих мигренью, по сравнению с аналогичными семьями, не страдающими мигренью. Кроме того, работающий родитель в семье с мигренью терял в среднем четыре дополнительных дня болезни в год, пять дополнительных дней краткосрочной нетрудоспособности и три дополнительных дня компенсации работнику по сравнению с родителями в семьях без мигрени [7].

Усилия, прилагаемые на протяжении длительного времени для того, чтобы приспособиться к жизни с хронической головной болью, могут также способствовать развитию других болезней. Так, например, частота депрессии среди людей, страдающих мигренью или сильными головными болями, в три раза превышает аналогичные показатели среди людей без мигрени; риск развития нарушений мозгового кровообращения выше у больных мигренью [8, 9].

Анализ «стоимости болезни» подразумевает оценку прямых и не прямых затрат, выраженных в денежных единицах. Прямые (медицинские) затраты включают: затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры; на лекарственные препараты; содержание пациента в лечебном учреждении; на транспортировку больного санитарным транспортом; плату за использование медицинского оборудования, площадей и средств; наличные («карманные») расходы пациентов (например, оплата сервисных услуг в медицинском учреждении); на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб); на перемещение пациентов (личным транспортом, общественным – не санитарным) и т.п.

Косвенные (непрямые) затраты (издержки упущенных возможностей) подразумевают: затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность; «стоимость» времени отсутствия на работе членов его семьи или друзей, связанная с его болезнью; экономические потери от снижения производительности на месте работы; экономические потери от преждевременного наступления смерти.

Экономическое бремя

Мигрень является одним из наиболее затратных заболеваний как в США, странах Европейского союза, а также в РФ. В разных странах мира постоянно проводятся исследования по подсчету затрат при мигрени, но экстраполяция таких данных невозможна из-за различий в организации систем здравоохранения, стоимости медицинских услуг и препаратов. Например, во многих регионах мира, включая республики постсоветского пространства, стоимость антимигренозных препаратов значительно отличается от США и Евросоюза, следовательно, отличается и общая стоимость лечения. Кроме того, затраты также значительно отличаются в исследованиях, проведенных в одних и тех же странах в разные годы, что, возможно, отражает реальные изменения.

Исследование, проведенное в США в 1999 г., показало, что средние (стандартные) ежегодные затраты на головную боль среди людей с хронической мигренью (10646 долл. США) более чем в два раза (4634 долл. США, $p < 0,001$) превышали расходы на эпизодическую мигрень. Авторы также выявили, что пациенты с хронической мигренью имели значительно большие прямые медицинские расходы (6382 долл. США) и не прямые (потеря производительности) затраты (6907 долл. США), чем участники с эпизодической мигренью (прямые 1705 долл. США; косвенные затраты 943 долл. США) [10].

Общие расходы на здравоохранение среди людей, страдающих мигренью, в США составляют 56,31 млрд долл. в год, что включает как прямые (взносы первичной медико-санитарной помощи, амбулаторное лечение, посещения отделений неотложной помощи и др.), так и косвенные затраты. При этом средние индивидуальные затраты варьируют от почти 1000 до более 3000 долл. в год. Этому тяжелому экономическому бремени способствуют как изнурительная природа этого хронического неврологического заболевания, так и высокая распространенность мигрени. Значительные затраты также связаны с наличием у пациентов с мигренью тревоги и большого числа соматических коморбидных заболеваний [11, 12].

В исследовании Raval A. D., Shah A. (2006) в Соединенных Штатах общие годовые прямые затраты на пациентов с мигренью оценивались в 9,2 млрд долл. США и существенно не изменились в период с 2004 по 2013 г. [13].

Всемирной организацией здравоохранения и Европейским советом по изучению заболеваний мозга (European Brain Council – EBC) в 2003 г. инициировано масштабное исследование для изучения бремени заболеваний мозга в 25 странах Евросоюза, Ирландии, Норвегии и Швейцарии. Наиболее распространенным заболеванием мозга в Европе считается мигрень (41 млн чел.), что сопоставимо только с распространенностью тревожных расстройств (также 41 млн чел.). Было показано, что по совокупности затрат (прямые и не прямые расходы) мигрень являлась самым дорогостоящим заболеванием среди болезней нервной системы (27 млрд евро в год), после чего следует стоимость инсульта (22 млн евро), а затем эпилепсия, паркинсонизм, рассеянный склероз (16, 11 и 9 млрд евро соответственно) [14].

На ГБ в Дании приходилось 20 % всех дней нетрудоспособности, а прямые и косвенные экономические потери в связи с ГБ на период исследования (2004) оценивались как эквивалент 100 000 долл. США на миллион населения в год [15].

В Европе в 2010 г. общий ущерб за год, связанный с лечением ГБ, составил 43,5 млрд евро. Для сравнения: лечение инсультов потребовало 64,1 млрд евро, черепно-мозговой травмы – 33,0 млрд евро [16].

В Европе из ежегодных затрат на человека в размере 1177 евро, связанных с мигренью, 93 % приходится на косвенные затраты [17]. Экономические последствия мигрени особенно очевидны в стрессовой рабочей среде. Например, потери производительности среди сотрудников крупной университетской больницы в Швейцарии, где распространенность мигрени в течение 3 месяцев была 20 % (женщины 24 %, мужчины 13 %), равнялись 14 миллионам швейцарских франков (9,5 млн евро), что составляет 3,2 % от общего показателя ежегодных расходов на персонал больницы [18].

Индивидуальные годовые затраты на лечение пациента с ГБ в Германии составляют около 1200 евро. Однако при лекарственно-индуцированных ГБ эта цифра может достигать 3600 евро [19].

Изучая экономическое бремя мигрени, А. Lubloy (2019) отметил, что средняя общая стоимость терапии мигрени на человека составляет 801 евро в год в Латвии и 721 евро в Литве. Из них около 30 % представляют прямые затраты. Общий ущерб от мигрени в Латвии равняется 112,26 млн евро, что соответствует 0,42 % ВВП. Общий ущерб от мигрени в Литве составляет 149,62 млн евро, что соответствует 0,35 % ВВП. В обеих странах две трети общих затрат связаны с потерями рабочих дней из-за прогулов работы [20].

По данным Deloitte Access Economics, общий экономический ущерб от мигрени в Австралии составляет 35,7 млрд долл. в год: 14,3 млрд долл. прямых расходов, 16,3 млрд долл. косвенных расходов и 5,1 млрд долл. на прочие расходы. Экономические расходы при хронической мигрени значительно преобладали над эпизодическими [21].

В статье, вышедшей в 2013 г., проводилась фармако-экономическая оценка «бремени» мигрени в Российской Федерации и в Москве: общая стоимость затрат по Москве составила 109,03 млрд руб., государственные затраты на лечение мигрени в год для Москвы – 84,4 млрд руб.; стоимость для 1 пациента – жителя Москвы в год равнялась 28432,64 руб. (примерно 2400 руб. в месяц) [22].

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного в России. При поквартирном опросе была проанализирована случайная популяционная выборка, состоящая из 2725 биологически неродственных взрослых (в возрасте 18–65 лет) в 35 городах и девяти сельских районах России. Среднее количество потерянных дней оплачиваемой работы из-за головной боли за предыдущие 3 месяца составило $1,9 \pm 4,2$, а среднее количество потерянных дней работы по дому составило $3,4 \pm 5,7$. По этим оценкам, ежегодные косвенные затраты на первичные головные боли в РФ составили 22,8 млрд долл. США, что составляет 1,75 % валового внутреннего продукта.

Средняя сумма прямых затрат на адекватное лечение головной боли одного человека равнялась 455 ± 494 руб. в месяц (медиана 300 руб.) [23].

Проведенный А. В. Кондратьевым и соавт. (в 2016) анализ литературы показал, что в России прямые затраты на лечение одного пациента с ГБ оценены в 3600 руб. в год, а за рубежом этот показатель колеблется от 128 до 2250 евро в Европе, от 529 до 8243 долл. в США. Большинство средств расходуется на покупку лекарственных препаратов. В США один визит к врачу по поводу ГБ оценивается в 263–363 долл. США. В Российской Федерации стоимость одного визита к неврологу варьируется от 500 до 1379 руб. в бюджетной организации, во внебюджетных организациях тариф на медицинские услуги невролога значительно выше [24].

Обзор не прямых затрат позволил констатировать, что в России потеря рабочих дней из-за ГБ достигает 8 дней в год на одного пациента, а потеря дней домашней работы – до 14 дней в год. За рубежом потери дней работы на производстве оценены как 4–6,8 дня в году и 4,2 дня работы по дому [24].

Обзор современного рынка лекарственных препаратов

По данным журнала *The Economist*, объем мирового рынка лекарств от мигрени составлял 6,7 млрд долл. США в 2022 г. и, как ожидается, достигнет 10,9 млрд долл. США к 2032 г., а среднегодовой темп роста выручки составит 4,7 % в течение прогнозируемого периода. США являются крупнейшим рынком лекарств от мигрени, на них пришлось более 40 % мировых продаж в 2019 г. Согласно отчету IMS Institute for Health care Informatics, глобальные продажи лекарств от мигрени в мире ежегодно увеличиваются до 10 %.

На США приходится самая большая доля мировых продаж лекарств от мигрени – 47 %, за ними следуют Европа (32 %), Азиатско-Тихоокеанский регион (13 %) и остальной мир (8 %). В связи с этим динамика рынка лекарств в США может отражать мировые тенденции.

Наиболее часто назначаемыми лекарствами от мигрени в США являются триптаны (на долю которых в 2018 г. приходилось почти 50 % всех назначений). Тем не менее другие классы лекарств, такие как ботокс, моноклональные антитела, гепанты, дитаны, показали многообещающие результаты в клинических исследованиях и, как ожидается, займут значительную долю рынка в ближайшие годы.

Гепанты, ингибиторы пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), который участвует в патогенезе мигрени, являются новым классом лекарств для терапии мигрени [25]. Ожидается, что в течение будущих 10 лет сегмент ингибиторов CGRP будет демонстрировать самый быстрый среднегодовой темп роста выручки.

Так, в США при изучении процентного вклада в валовую стоимость терапии мигрени по всем классам лекарств наибольший прирост за четырехлетний период исследования наблюдался у моноклональных антител: анти-CGRP профилактическая терапия. В 2017 г. расходы на них составляли 3,0 % от всех затрат на лекарства от мигрени, а в 2020 г. эта цифра увеличилась до 30,0 %, что является

самым высоким показателем среди всех классов лекарств от мигрени [26]. Кроме того, гепанты и дитаны (впервые поступившие на рынок в 2020 г.), также способствуют увеличению средней стоимости лечения мигрени [25, 26].

Рыночная стоимость средств терапии мигрени на конец 2023 г. в США в зависимости от страхового покрытия и наличия действующего рецепта выглядит следующим образом:

- БОТОКС® (онаботулотоксин А) может составлять 1200–1400 долл. за однократный курс инъекций препарата, тогда как годовой расход может определиться в размере до 5000 долл. США.
- Моноклональные антитела для профилактической терапии мигрени – цена одной подкожной инъекции составляет от 600 до 1000 долл. США, ежемесячный их прием в течение года определяется стоимостью более 10000 долл. США.
- Гепанты, для купирования острых приступов мигрени: Нуртек Римегепант (Nurtec Rimegepant) 1000–1200 долл. США за упаковку (8 таблеток по 75 мг). Упаковка, состоящих из 8 пероральных таблеток уброгепанта (50–100 мг), стоит 900–1000 долл. США.

Заключение

Общие затраты, связанные с мигренью, велики и труднопредсказуемы. Следует отметить кардинальные изменения в подходах к терапии заболевания и связанные с этим диссоциации экономического бремени «вчера и сегодня».

«Вчера», это четыре-пять десятилетий назад, знания о патофизиологии мигрени были ограниченными, и для купирования приступа использовались в основном симптоматические средства, такие как простые анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные анальгетики, а при тяжелых приступах опиаты. Для профилактики мигрени назначали средства различных классов, не синтезированные специально с целью урежения приступов, антимигренозное действие которых проявлялось в качестве дополнительного. Эти препараты обладают умеренной эффективностью (менее половины пациентов демонстрировали 50 % сокращение приступов мигрени) и множеством нежелательных побочных явлений, что и объясняет низкую приверженность пациентов к данной терапии [27]. Таким образом, относительно низкие цены указанных малоэффективных средств для терапии и профилактики мигрени сопровождалась высокими косвенными расходами, обусловленными временной нетрудоспособностью больных, частыми отгулами на работе, снижением производительности труда, семейными неурядицами и т.д. Поэтому «вчера» косвенные затраты, связанные с терапией мигрени, перевешивали прямые затраты.

«Сегодня» экономическое бремя мигрени становится еще более высоким и имеет обратное соотношение – *прямые затраты превышают косвенные расходы*. Последнее определено многими объективными реалиями. Стоимость препаратов для профилактики и патогенетических средств для купирования приступов мигрени стала значительно более высокой, а затраты на них – основной частью расходов терапии мигрени, что является негативным фактором.

Однако эффективность новых патогенетических средств для лечения мигрени способствует снижению косвенных затрат (на фоне резкого увеличения прямых расходов) и улучшению качества жизни. Эффективная терапия сопровождается уменьшением косвенных экономических потерь за счет снижения числа дней временной нетрудоспособности, пропуска рабочих дней, улучшения семейных взаимоотношений, увеличения производительности труда и семейных доходов.

Прямые и косвенные (непрямые) затраты на лечение ГБ считаются существенным экономическим бременем здравоохранения, промышленности и государства в целом. Мигрень накладывает также тяжелое экономическое бремя с точки зрения финансовых затрат на больного человека. Лучшее понимание экономического воздействия может помочь в подходах к управлению, чтобы уменьшить бремя мигрени для отдельных лиц и общества. Осознание изменения соотношения прямых и косвенных затрат, а также причин этого явления позволит повысить комплаентность пациентов, правильно распределить затраты и в конечном счете сберечь личные и общественные финансовые ресурсы.

Список литературы / References

1. Филатова Е. Г., Осипова В. В., Табеева Г. Р., Парфенов В. А., Екушева Е. В., Азимов Ю. Э., Латышева Н. В., Наприенко М. В., Скоробогатых К. В., Сергеев А. В., Головачева В. А., Лебедева Е. Р., Артеменко А. Р., Курушина О. В., Корешкина М. И., Амелин А. В., Ахмадеева Л. Р., Рачин А. П., Исагулян Э. Д., Данилов А. Б., Гехт А. Б. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (4): 4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020.4-14>
2. Filatova E. G., Osipov V. V., Tabeeva G. R., Parfenov V. A., Ekusheva E. V., Asimovay Ju. E., Latsheva N. V., Naprienko M. V., Skorobogatyy K. V., Sergeev A. V., Golovacheva V. A., Lebedeva E. R., Artemenko A. R., Kurushina O. V., Korshkina M. I., Amelin A. V., Akhmedeeva L. R., Rachin A. P., Isagulan E. D., Danilov A. B., Gekht A. B. Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2020; 12 (4): 4–14 <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020.4-14>
3. Ядгаров И. С., Эдгар Э. И. Головные боли. Нью-Йорк: Изд-во «Свет знаний», 2022. 223 с.
4. Yadgarov I. S., Edgar E. I. Headaches. New York: Publishing house «Light of knowledge», 2022. 223 p.
5. Diener H., Dodick D., Goadsby P. Chronic migraine- classification, characteristics and treatment. Nature Reviews Neurology. 2012; 8: 162–171. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.13
6. Lipton R. Chronic migraine, classification, differential diagnosis and epidemiology. Headache. 2011; 51: 77–83. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01954.x
7. Vos T, Abajobir AA, Abate KH. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017; 390: 1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32154-2
8. Stovner L. J., Andree C. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. The Journal of Headache and Pain. 2008; 9 (3): 139–146. doi.org/10.10194-008-0038-6
9. Emily F., Powers S., Blume H., Palermo T. Screening family and psychosocial risk in pediatric migraine and tension-type headache: validation of the psychosocial assessment tool (PAT). Headache the Journal of Head and Face Pain. 2019; 18. doi.org/10.1111/head.13599
10. Buse DC, Manack AN, Fanning KM. et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012; 52: 1456–1470. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x
11. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009; 339: b3914. [PubMed: 19861375]
12. Hu X., Markson L., Lipton R., Stewart W., Berger M. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. Arch Intern Med. 1999; 159 (8): 813–818. DOI: 10.1001/archinte.159.8.813
13. Ford J., Ue W., Nichols R. et al. Treatment patterns and predictors of costs among patients with migraine: evidence from the United States medical expenditure panel survey. J. of medical economics. 2019; 22 (9): 849–858. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1607358>
14. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM. et al. Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: a web-based survey. Headache. 2016; 56: 306–322. DOI: 10.1111/head.12755
15. Raval AD, Shah A. National trends in direct health care expenditures among US adults with migraine: 2004 to 2013. J. Pain. 2017; 18: 96–107. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.10.005
16. Наприенко М. В., Смекалкина Л. В., Сафонов М. И., Филатова Е. Г., Латышева Н. В., Екушева Е. В., Артеменко А. Р., Осипова В. В., Баюшкина Л. И. Бремя мигрени в реальной клинической практике: клинические и экономические аспекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 119 (1): 31–37. DOI: 10.17116/jnevro20191190131

- Naprienko M. V., Smekalkina L. V., Safonov M. I., Filatova E. G., Latysheva N. V., Yekusheva E. V., Artemenko A. R., Osipova V. V., Bayushkina L. I. Migraine treatment in real clinical practice: clinical and economic aspects. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (1): 31–37. DOI: 10.17116/jnevro201911901131
15. Jensen R., Rasmussen B. K. Burden of headache. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.* 2004; 4 (3): 353–9.
 16. Головные боли. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 277, октябрь 2012 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/ru>
 17. Headaches. Newsletter of the World Health Organization No.277, October 2012 [Electronic resource]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/ru>
 17. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J. Headache Pain*. 2012; 13: 361–378. DOI: 10.1007/s10194-012-0460-7
 18. Stovner L. J., André C. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*. 2008; 9 (3): 139–146. DOI: 10.1007/s10194-008-0038-6 PMID: 18418547 PMCID: PMC2386850
 19. Evers S. Relevance of headache for population medicine. Health care, costs, working loss. *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz*. 2014; 57 (8): 946–51. DOI: 10.1007/s00103-014-1994-4
 20. Lubloy A. Economic burden of migraine in Latvia and Lithuania: direct and indirect costs. *BMC Public Health*. 2019; 19: 1242. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7461-2>
 21. Migraine in Australia Waitepaper- Deloitte Access Economics, 2018, <https://www2.deloitte.com/au/en/pages/economics/articles/migraine-australia-whitepaper.html>. Tags. Brain Foundation.
 22. Глембоцкая Г. Т., Козуб О. В. Фармакоэкономическая оценка «бремени» мигрени в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013; 2: 83–86.
 - Glembotskaya G. T., Kozub O. V. Pharmacoeconomical assessment of the “burden” of migraine in the Russian Federation. *Clinical pharmacology and therapy*. 2013; 2: 83–86.
 23. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur. J. Neurol*. 2014; 21 (5): 758–65.
 24. Кондратьев А. В., Артюхов И. П., Шульмин А. В., Шнайдеп Н. А. Экономическое бремя головной боли: прямые и не прямые затраты на лечение головной боли. *Архив Журнала* 2016; 13: 11–12.
 - Kondratiev A. V., Artyukhov I. P., Shulmin A. V., Schneidep N. A. The economic burden of headache: direct and indirect costs of headache treatment. *Archive of the Journal*. 2016; 13: 11–12.
 25. Ядгаров И. С., Филатова Е. Г., Голубев В. Л., Бердников А. В. Гепанты для купирования приступов мигрени. *Российский неврологический журнал*. Москва. 2022; 3: 7–10. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-3-5-10>
 - Yadgarov I. S., Filatova E. G., Golubev V. L., Berdnikov A. V. Hepants for the relief of migraine attacks. *Russian Neurological Journal*. Moscow. 2022; 3: 7–10. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-3-5-10>
 26. Nguyen J., Munshi K., Peasah S., Swart E. et al. Trends in utilization and costs of migraine medications, 2017–2020. *J. Headache Pain*. 2022; 23 (1): 111–112. DOI: 10.1186/s10194-022-01476-y
 27. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015 May; 35 (6): 478–88. DOI: 10.1177/03331024145747138

Статья поступила / Received 24.04.2024

Получена после рецензирования / Revised 23.05.2024

Принята к публикации / Accepted 26.05.2024

Сведения об авторах

Ядгаров Иосиф Семенович, д.м.н., почетный проф.¹.

Филатова Елена Глебовна, д.м.н., проф.². ORCID: 0000-0001-9978-4180

¹ Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Филатова Елена Глебовна. E-mail: eg-filatova@mail.ru

Для цитирования: Ядгаров И. С., Филатова Е. Г. Социально-экономическое бремя мигрени: вчера и сегодня. *Медицинский алфавит*. 2024; (21): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-13-17>

About authors

Yadgarov Joseph S., DM Sci (habil.), Honorary Professor¹.

Filatova Elena G., DM Sci (habil.), professor². ORCID: 0000-0001-9978-4180

¹ Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Filatova Elena G. E-mail: eg-filatova@mail.ru

For citation: Yadgarov I. S., Filatova E. G. The socio-economic burden of migraine: yesterday and today. *Medical alphabet*. 2024; (21): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-13-17>



Применение чрескожной нейростимуляции в лечебных комплексах при психосоматической патологии

Е. И. Чесникова¹, И. А. Бокова¹, Т. В. Кончугова^{1,2}, Л. Г. Агасаров^{1,2}

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме сочетанного применения психологической релаксации и чрескожной электростимуляции при постстрессовых нарушениях у лиц опасных профессий.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 90 мужчин с высоким уровнем стрессирования в возрасте от 40 до 55 лет, клиническая картина которых отличалась переплетением нервно-психических и кардиоваскулярных расстройств. Оценку психического статуса данных лиц дополняли результатами психологического тестирования, резервные возможности организма рассчитывали на основании теста дозированных физических нагрузок. При анализе сердечно-сосудистой деятельности использовали электро- и эхокардиографию. Пациенты были распределены на три лечебные группы, в которых, помимо ранее назначенного в трети случаев медикаментозного лечения, применяли дыхательно-релаксационный тренинг и аппаратный метод – чрескожную нейростимуляцию. В двух первых группах данные способы использовали отдельно, в 3-й – сочетанно.

Результаты исследований. Исходно были уточнены особенности нервно-психических и соматических проявлений у наблюдаемого контингента. При этом в большей части наблюдений преобладали астено-невротические сдвиги, провоцирующие соматические нарушения, преимущественно в виде артериальной гипертензии и стенокардии напряжения. В ходе сопоставления результативности лечения предложенный комплекс оказался достоверно эффективнее сравниваемых групп в плане улучшения показателей как психического состояния, так и сердечно-сосудистой деятельности. Катамnestический анализ также подтвердил устойчивость достигаемых результатов только в случае сочетанного воздействия.

Заключение. Лечебный комплекс из психорелаксации и аппаратной техники обеспечивает эффективность и терапевтическую надежность воздействия за счет сложения нескольких лечебных механизмов, а сама работа открывает перспективы оптимизации корректирующих программ при изучаемой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, постстрессовые расстройства, кардиоваскулярные нарушения, дыхательно-релаксационный тренинг, чрескожная электростимуляция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования – средства госбюджета.

Application of percutaneous neurostimulation in treatment complexes for psychosomatic pathology

E. I. Chesnikova¹, I. A. Bokova¹, T. V. Konchugova^{1,2}, L. G. Agasarov^{1,2}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the combined use of psychological relaxation and transcutaneous electrical stimulation in post-stress disorders in persons of hazardous professions.

Materials and methods. There were 90 men with a high level of stress aged 40 to 55 years, whose clinical picture was distinguished by the interweaving of neuropsychiatric and cardiovascular disorders. The assessment of the mental status of patients was supplemented by the results of testing; the reserve capabilities of the body were assessed based on a test of dosed physical activity. Electro- and echocardiography were used to analyze cardiovascular activity. The patients were divided into three treatment groups, in which, in addition to the previously prescribed drug treatment in a third of cases, respiratory relaxation training and percutaneous neurostimulation were used. In the first two groups, these methods were used separately, in the 3rd group – in combination.

Research results. Initially, the features of neuropsychic and somatic manifestations in the observed contingent were specified. At the same time, in most of the observations, neurotic manifestations prevailed, combined with somatic disorders, mainly in the form of arterial hypertension and angina pectoris. In the course of assessing the results of treatment, the proposed complex was significantly more effective than the compared groups in terms of improving indicators of mental status and cardiovascular activity. The catamnesis analysis confirmed the stability of the results achieved even in the case of combined exposure.

Conclusion. The therapeutic complex of psychorelaxation and hardware equipment provides the effectiveness and therapeutic reliability of the effect due to the addition of several therapeutic mechanisms, and the work itself opens up prospects for optimizing corrective programs for the pathology under study.

KEYWORDS: stress, post-stress disorders, cardiovascular disorders, breathing-relaxation training, transcutaneous electrical neurostimulation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The source of funding is the state budget.

Введение

Проблему коррекции постстрессовых нарушений следует рассматривать как одно из важных направлений современной медицины [2, 6, 7]. Характерный для этих состояний конгломерат психических и соматических, преимущественно кардиоваскулярных расстройств [5, 10, 11] отличается терапевтической устойчивостью, что определяет поиск новых результативных методов воздействия или их сочетаний. К подобным следует отнести лечебные комплексы, состоящие из психогармонизирующего и физического воздействия, рассчитанные на самостоятельное применение. В части первого из них интерес представляет дыхательно-релаксационный тренинг [4], второго – аппаратный способ чрескожной электростимуляции – ЧЭС [3, 8]. Данная техника путем воздействия, по принципу обратной связи, на ряд значимых звеньев заболевания обеспечивает стабилизацию функционального состояния организма, и отсюда – коррекцию тех или иных патологических проявлений [8, 9].

Технология, исходно предназначенная для отбора лиц к имплантации противоболевых электродов, в дальнейшем была применена и в качестве лечебного метода, причем в этом отношении ее возможности далеко выходят за рамки анальгезии [2, 8]. Наблюдаемый здесь эффект соотносим с принципами аккомодации, т.е. формирования ориентировочной реакции путем сличения стимула со следами предшествующих раздражителей [9]. То есть данный механизм служит пусковым для адаптивных рефлекторных и нейрохимических реакций, способствующих регрессу ряда патологических проявлений, в том числе нарушенной регуляции артериального давления [3, 11].

В целом сочетание обсуждаемой аппаратной техники с психорелаксацией способно повысить результативность воздействия при постстрессовых состояниях, что и определило выполнение настоящего исследования.

Материалы и методы

Контингент. Под наблюдением находились 90 мужчин в возрасте от 40 до 55 лет (в среднем 46,9 года), лиц опасных профессий, связанных по роду деятельности с высоким уровнем стрессирования, и отсюда – переплетением нервно-психических и кардиоваскулярных расстройств.

Методы диагностики. Оценку психического статуса пациентов дополняли результатами психологического тестирования, используя шкалы «самочувствия-активности-настроения» (САН) и тревожности Спилбергера – Ханина. Резервные возможности организма рассчитывали на основании теста дозированных физических нагрузок в виде пробы с приседаниями. При анализе сердечно-сосудистой деятельности использовали электрокардиографию в 12 отведениях с помощью ЭК 34–01 (Россия) и эхокардиографию на аппарате Combison-5 с приставкой Doppler-300 (Австрия).

Методы лечения. Пациенты путем простой рандомизации были распределены на три лечебные группы. Треть из этих лиц по показаниям получали медикаментозное пособие в первую очередь в виде «мягких» психотроп-

ных и гипотензивных средств. Прием препаратов (класс, дозировка) носил индивидуализированный характер, так как назначался различными специалистами еще до начала настоящего исследования.

Помимо этого, в 1-й и 2-й группах (первая и вторая группы сравнения) по отдельности использовали дыхательно-релаксационный тренинг или чрескожную нейростимуляцию, а в 3-й, основной, группе их применяли сочетанно. Лечебный курс во всех случаях продолжался в течение 5 недель. При этом психорелаксацию проводили ежедневно перед отходом ко сну продолжительностью 15–20 минут.

В случае ЧЭС стимулировали до шести симметричных кожных зон, проекционно связанных с дистальными акупунктурными точками верхних (на выбор – P6,7 GI4,5 MC5,6 IG3) и нижних (E36 V60,62 VB34,39 RP6,9 F2,3) конечностей. Указанные зоны с известной периодичностью чередовали, обеспечивая тем самым исключение их «привыкания» к подаваемым сигналам. При этом использовали прибор ДИАДЕНС-ПК (Россия) с выбором силы тока 200–400 мкА, расцениваемой в качестве комфортной, и частоты в 5–30 Гц. Сами манипуляции выполняли три раза в неделю по 10–15 минут на процедуру.

В ходе оценки эффективности терапии выделяли «значительное улучшение» – регресс субъективных и объективных характеристик; «улучшение» – изменение преимущественно субъективных показателей (объединяя их в единый блок «улучшение»), а также «отсутствие эффекта» и «ухудшение». Анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической вариационной статистики, используя комплекс Statistica for Windows v. 6.

Результаты исследований

Исходно были уточнены особенности нервно-психических и психосоматических проявлений у наблюдаемого контингента. При этом в относительно небольшом (16%) числе наблюдений наблюдались аффективные, преимущественно тревожно-депрессивные, реакции, тогда как в большей части (42%) наблюдений преобладали астено-невротические проявления.

Отмеченные сдвиги подтверждались результатами тестирования по методу САН, отразившего достоверно снижение «самочувствия» на 21% и «настроения» – на 26%. Согласно шкале Спилбергера – Ханина, умеренный уровень реактивной составляющей сочетался с высокой личностной тревожностью пациентов.

В соматическом статусе пациентов прослеживались устойчивые нарушения, проявляющиеся в том числе артериальной гипертензией и стенокардией напряжения, отраженные в *таблице 1*.

Эти характеристики были дополнены результатами электрокардиографии, отразившими наличие синусовой тахикардии, стенокардии и экстрасистолии в диапазоне 54–65% наблюдений. В свою очередь, полученные сведения свидетельствовали о необходимости выполнения корригирующих мероприятий, включая предложенный

Таблица 1
Показатели сердечно-сосудистой деятельности
в группе (M±m)

Показатели	Группы	
	пациенты (90)	контроль (20)
ЧСС, уд/мин.	75,0±0,41*	65,2±1,75
АД систол. (мм рт. ст.)	151±2,2*	125±3,7
АД диастол. (мм рт. ст.)	87±1,6	81±1,9
Двойное произведение	113±2,9*	81±2,2
Тест на приседания		
Сердечный нагрузочный индекс	105±1,13*	94±3,67
Индекс Рюффе	9,39±0,21	8,45±0,59
Коэффициент физической адаптации	52,4±1,84	46,9±0,32

Примечание: в скобках – число наблюдений; * – достоверность различий с контролем.

Таблица 2
Результативность воздействия

Группы	Результативность					
	улучшение		без эффекта		ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 (30)	12	40	18	60	–	
2 (30)	14	46	16	54	–	
3 (30)	19	64	10	33	1	3
Критерий Пирсона χ^2	$\chi^2_{1,2}=1,69$ ($p>0,05$); $\chi^2_{1,3}=10,2$ ($p<0,05$); $\chi^2_{2,3}=11,7$ ($p<0,05$)					

Примечание: в скобках – число наблюдений.

Таблица 3
Динамика показателей сердечно-сосудистой
деятельности (M±m)

Показатели	Этап	Группы		
		1 (30)	2 (30)	3 (39)
ЧСС, уд/мин.	до	75,0±0,49	74,0±0,49	75,0±0,49
	после	74,3±1,2	73,3±1,2	70,3±1,2
АД систол. (мм рт. ст.)	до	157±2,3	155±2,1	153±2,0
	после	154±1,4	152±1,4	145±1,6*
АД диастол. (мм рт. ст.)	до	87±1,8	87±1,5	88±1,4
	после	86±1,7	85±1,9	82,6±0,9*
Тест на приседания				
Двойное произведение	до	117±1,3	114,7±1,5	114,8±2,0
	после	114±1,7	111,4±1,8	101±1,9
Сердечный нагрузочный индекс	до	125±1,49	125±1,51	124±1,57
	после	123±1,88	121±1,80	117±1,61*
Индекс Рюффе	до	9,46±0,41	9,41±0,48	9,45±0,52
	после	9,26±1,15	9,16±1,18	8,95±1,52

Примечание: в скобках – число наблюдений; * – достоверность внутригрупповых изменений при $p<0,05$.

Таблица 4
Устойчивость результатов (в %)

Группы	Этапы	Результативность (в %)
1	1/2	40/35
2	1/2	46/39
3	1/2	64/57

Примечание. Этапы: 1 – по завершении лечения; 2 – через полгода.

комплекс. Эффективность сравниваемых при этом видов воздействия с однозначным приоритетом комплексного подхода представлена в таблице 2.

При этом положительные сдвиги в психологическом настрое, наблюдаемые преимущественно в основной группе, нашли отражение в тенденции к восстановлению объективных критериев – умеренного (вне достоверности, в пределах 5–10%) роста показателей САН и, напротив, отчетливого ($p<0,05$) снижения уровня личностной тревожности.

Предложенный комплекс был результативнее и в плане улучшения показателей сердечно-сосудистой деятельности, достоверно превосходя изменения в обеих группах сравнения (табл. 3).

Важно, что только в основной группе было возможным снижение медикаментозной нагрузки, вплоть до отмены приема психотропных средств в 15% наблюдений. Однако в отличие от представленных данных результаты электрофизиологического анализа свидетельствовали о сохранении в целом частоты патологических признаков независимо от методов воздействия.

Выполненный по истечении полугодия катамнестический анализ отразил устойчивость достигнутых результатов именно в случае комплексного воздействия (табл. 4).

Заключение

В целом предложенный комплекс обеспечивает как должную эффективность, так и достаточную терапевтическую надежность воздействия, что объясняется сложением лечебных механизмов используемых немедикаментозных технологий. Соответственно, сама работа открывает перспективы оптимизации корректирующих программ при изучаемой патологии.

Список литературы / References

- Агасаров Л.Г. Руководство по рефлексотерапии: учеб. пособие. М., 2001. 304 с. Agasarov L.G. Reflexology Guide: tutorial. Moscow, 2001. 304 p. (In Russ.).
- Агасаров Л.Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с. Agasarov L.G. Reflexotherapy in Common Diseases of the Nervous System. Moscow, 2017. 240 p. (In Russ.).
- Агасаров Л.Г. Лечебное применение электростимулятора АРР-051 для коррекции артериального давления: метод. рекомендации. М., 2020. 22 с. Agasarov L.G. Therapeutic Use of the Electrostimulator AVR-051 for Correction of Blood Pressure. Moscow, 2020. 22 p. (In Russ.).
- Айвазян Т.А., Зайцев В.П., Языкова Т.А. и др. Дыхательно-релаксационный тренинг в лечении больных, оперированных по поводу неспецифических заболеваний легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2015; 3: 4–6. Ayvazyan T.A., Zaitsev V.P., Yazykova T.A. et al. Respiratory and relaxation training in the treatment of patients operated on for nonspecific lung diseases. Issues of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2015; 3: 4–6. (In Russ.).
- Бойцов С.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 6: 7–12. Boytsov S.A. et al. Cardiovascular prevention. Russian national recommendations. 2018; 6: 7–12. (In Russ.).

6. Бокова И. А., Агасаров Л. Г. Типология и коррекция постстрессовых расстройств различного генеза. Вестник новых медицинских технологий (Электрон. издание). 2020; 1: 6.
Bokova I. A., Agasarov L. G. Typology and correction of post-stress disorders of various genesis. Bulletin of New Medical Technologies (electronic edition). 2020; 1: 6. (In Russ.).
7. Бокова И. А., Агасаров Л. Г. Инновационный комплекс коррекции постстрессовых нарушений. Лечащий врач. 2021; 5: 14–17.
Bokova I. A., Agasarov L. G. Innovative complex of correction of post-stress disorders. Doctor. 2021; 5: 14–17. (In Russ.).
8. Дробышев В. А., Шпагина Л. А., Рязкин С. Ю. и др. Клинико-функциональные аспекты лечебного применения динамической электростимуляции. Екатеринбург, 2020. 212 с.
Drobyshev V. A., Shpagina L. A., Ryavkin S. Yu. et al. Clinical and functional aspects of the therapeutic use of dynamic electrical neurostimulation. Yekaterinburg, 2020. 212 p. (In Russ.).
9. Разумов А. Н., Василенко А. М., Бобровницкий И. П. и др. Динамическая электростимуляция. Екатеринбург, 2008. 139 с.
Razumov A. N., Vasilenko A. M., Bobrovniitsky I. P. et al. Dynamic Electrical Stimulation. Yekaterinburg, 2008. 139 p. (In Russ.).
10. Свинцова Г. А. Возможности динамической электростимуляции для улучшения контроля резистентной артериальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 20 с.
Svintsova G. A. Possibilities of dynamic electrical stimulation for improving the control of resistant arterial hypertension: Dis. ... cand. honey. sciences. Moscow, 2010. 20 p. (In Russ.).
11. Шкляр Т. Ф., Черемхин К. Ю., Умникова М. В. и др. Методы чрескожной электростимуляции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник восстановительной медицины. 2008; 3: 36–40.
Shklyar T. F., Cheremkhin K. Yu., Umnikova M. V. et al. Methods of percutaneous electrical stimulation in the treatment of cardiovascular diseases (review). Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2008; 3:36–40. (In Russ.).

Статья поступила / Received 13.04.2024

Получена после рецензирования / Revised 24.05.2024

Принята к публикации / Accepted 26.05.2024

Сведения об авторах

Чесникова Екатерина Ивановна, соискатель кандидатской степени, зам. гл. врача клинической больницы № 5¹. ORCID: 0000-0002-2603-6170

Бокова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии¹. ORCID: 0000-0002-1640-1605

Кончугова Татьяна Венедиктовна, д.м.н., проф., зав. отделом физиотерапии и рефлексотерапии², проф. кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии¹. ORCID: 0000-0003-0991-8986

Агасаров Лев Георгиевич, д.м.н., проф., проф. кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии¹, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии². ORCID: 0000-0001-5218-1163

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Агасаров Лев Георгиевич. E-mail: lev.agasarov@mail.ru

Для цитирования: Чесникова Е. И., Бокова И. А., Кончугова Т. В., Агасаров Л. Г. Применение чрескожной электростимуляции в лечебных комплексах при психосоматической патологии. Медицинский алфавит. 2024; (21): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-18-21>

About authors

Chesnikova Ekaterina I., applicant for the degree of candidate of medical sciences, deputy chief physician of the Clinical Hospital No. 5¹. ORCID: 0000-0002-2603-6170

Bokova Irina A., PhD Med, associate professor at Dept of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology¹. ORCID: 0000-0002-1640-1605

Konchugova Tatyana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Physiotherapy and Reflexology², professor at Dept of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology¹. ORCID: 0000-0003-0991-8986

Agasarov Lev G., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology¹, chief researcher at Dept of Physiotherapy and Reflexotherapy². ORCID: 0000-0001-5218-1163

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

Corresponding author: Agasarov Lev G. E-mail: lev.agasarov@mail.ru

For citation: Chesnikova E. I., Bokova I. A., Konchugova T. V., Agasarov L. G. Application of percutaneous neurostimulation in treatment complexes for psychosomatic pathology. Medical alphabet. 2024; (21): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-18-21>



Качество жизни и адаптация мужчин и женщин старческого возраста с хронической ишемией головного мозга

В. Н. Абрамова¹, Т. А. Слюсарь²

¹ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», Тверь, Россия

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить качество жизни и адаптацию женщин и мужчин старческого возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Материалы и методы. В исследование включены 65 пациентов (31 мужчина и 34 женщины, средний возраст $81,6 \pm 1,1$ года) с диагнозом ХИГМ. Оценка качества жизни проводилась путем применения российской версии общего опросника «SF-36 HEALTH STATUS SURVEY». Уровень астении исследовали с использованием опросника MFI-20. Уровни тревоги и депрессии определяли по шкале HADS. Адаптационные реакции изучали в лейкоцитарной формуле крови при расчете процентного соотношения лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов.

Результаты. Пациенты старческого возраста с ХИГМ низко оценивали качество своей жизни во всех ее сферах, включая области физических возможностей, психологического благополучия и социальной активности. Выявлена высокая представленность и различная степень выраженности астении, тревожных и депрессивных расстройств у всех пациентов, более выраженные у женщин. У больных с ХИГМ старческого возраста наблюдается формирование гомеостатических реакций крови, указывающих на снижение уровня адаптации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая ишемия головного мозга, качество жизни, астения, тревога, депрессия, адаптационные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Quality of life and adaptation in older men and women with chronic cerebral ischemia

V. N. Abramova¹, T. A. Slyusar²

¹Tver Regional Hospital, Tver, Russia

²Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

Objective. To study the quality of life and adaptation of elderly men and women with chronic cerebral ischemia.

Materials and methods. The study included 65 patients (31 men and 34 women, mean age 81.6 ± 1.1 years) diagnosed with chronic cerebral ischemia. The assessment of quality of life carried out by using the Russian version of the general questionnaire "SF-36 HEALTH STATUS SURVEY". The level of asthenia studied using the MFI-20 questionnaire. Levels of anxiety and depression were determined using the HADS scale. Adaptive reactions studied in the leukocyte blood count by calculating the percentage of lymphocytes and segmented neutrophils.

Results. The patients rated their quality of life low in all areas, including the areas of physical capabilities, psychological well-being and social activity. A high prevalence and varying degrees of severity of asthenia, anxiety and depressive disorders revealed in all patients, more pronounced in women. The formation of homeostatic blood reactions was observed, indicating a decrease in the level of adaptation.

KEYWORDS: chronic cerebral ischemia, quality of life, asthenia, anxiety, depression, adaptive reactions.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no possible conflicts of interest.

Введение

В последние десятилетия наблюдается общемировая тенденция, ведущая к определенным демографическим изменениям, связанным с ростом продолжительности жизни и увеличением доли пожилого населения в популяции. Учитывая происходящие изменения, профилактика и лечение состояний, распространенных среди данной возрастной группы, является одной из важных задач [1–3].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) относится к группе цереброваскулярных заболеваний, широко распространенных среди пациентов старческого возраста. Отличительной особенностью пациентов описываемой возрастной категории является полиморбидность, то есть пред-

ставленность нескольких заболеваний, которые могут быть причиной развития цереброваскулярной патологии [4–6].

Еще одной характерной чертой пациентов старческого возраста является наличие инволюционных морфологических и функциональных изменений. Так, для естественного старения характерен целый ряд патофизиологических реакций, ведущих к уменьшению объема и массы головного мозга, истончению белого вещества, дегенерации нейронов коры головного мозга, что, в свою очередь, приводит к развитию спектра когнитивных и эмоциональных нарушений [7–12].

Учитывая изложенные особенности и демографические изменения, происходящие и на территории

Российской Федерации, изучение вопросов качества жизни и адаптации пациентов старческого возраста является актуальной задачей.

Цель исследования

Изучить качество жизни и адаптацию женщин и мужчин старческого возраста с хронической ишемией головного мозга.

Материалы и методы

В исследование включены 65 пациентов с диагнозом ХИГМ 2–3-й стадии на фоне артериальной гипертензии и ее сочетания с атеросклерозом церебральных сосудов – 31 мужчина (средний возраст $83,1 \pm 2,0$ года) и 34 женщины (средний возраст $81,9 \pm 1,2$ года). Длительность заболевания, по данным анамнеза и анализа амбулаторных карт, составила у мужчин $13,5 \pm 2,4$ года, у женщин $12,6 \pm 1,5$ года. Пациенты были сопоставимы по уровню образования и социальному статусу. Диагноз ХИГМ устанавливали на основании принятых в России критериев [4, 11]. Диагноз у всех больных был подтвержден нейровизуализационными методами исследования (МРТ головного мозга).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 75 лет, верифицированный диагноз ХИГМ – клинически и по данным нейровизуализационных методов исследования, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, эндокринные заболевания (сахарный диабет, некорректированный гипотиреоз), гематологические и онкологические заболевания; перенесенные черепно-мозговые травмы, инфекционно-воспалительные заболевания центральной нервной системы.

У всех пациентов исследовали соматический и неврологический статус, лабораторные показатели (клинический анализ крови с оценкой адаптационных реакций). Оценка качества жизни проводилась путем применения российской версии общего опросника «SF-36 HEALTH STATUS SURVEY» [13]. Уровень астении исследовали с использованием опросника MFI-20 (рассчитывались показатели по субшкалам общей астении, пониженной активности, снижения мотивации, физической и психической астении) [14]. Определение уровня тревоги и депрессии выполнялось по шкале HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Zigmond AS, Snaith RP, 1983). Адаптационные реакции изучали при расчете процентного соотношения лимфоцитов (ЛФ) и сегментоядерных нейтрофилов (СН): состоянию хронического стресса соответствовал показатель менее 0,3; реакции тренировки – 0,3–0,5; реакции спокойной активации – 0,5–0,7; реакции повышенной активации – более 0,7. К неблагоприятным адаптационным реакциям относили реакции повышенной активации и стресса [15–18]. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows. Для анализа достоверности различий использовали

t-критерий Стьюдента. Использовали непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частым симптомом (95,4%) у пациентов с ХИГМ старческого возраста являлась астения, проявляющаяся снижением способности к продолжительному физическому или умственному напряжению, эмоциональной лабильностью, мотивационными расстройствами. Пациенты испытывали потребность в дополнительном отдыхе, у них снижался объем и эффективность привычной деятельности.

По данным опросника MFI-20, общий балл астении у мужчин составлял $72,3 \pm 1,8$ балла, у женщин – $77,1 \pm 2,1$ балла. Уровень психической астении и пониженной активности оказался достоверно выше у женщин, чем у мужчин. По субшкалам снижения мотивации и физической астении статистически значимых различий между женщинами и мужчинами не выявлено (табл. 1).

Отягощенность соматическими заболеваниями отмечалась у всех пациентов с ХИГМ, при этом они имели сочетание двух и более заболеваний, то есть были полиморбидными. В структуре коморбидных болевых синдромов преобладали артралгии (81,5%) и шейный миофасциальный болевой синдром (72,3%). Мужчины имели более высокие значения индекса полиморбидности ($6,8 \pm 0,5$), чем женщины ($5,5 \pm 0,4$) ($p < 0,05$).

У пациентов с ХИГМ старческого возраста часто (89,2%) регистрировались нарушения сна в виде трудности засыпания, бессонницы, чуткости и тревожности сна, чувства усталости после сна, раннего пробуждения с ощущением тревоги, внутреннего беспокойства и грядущего несчастья, сонливости днем.

Средний балл по результатам шкалы HADS оказался выше среди женщин ($14,9 \pm 0,9$), чем у мужчин ($12,1 \pm 0,5$; $p < 0,01$).

Выявлен ряд корреляций, отражающих связь эмоциональных нарушений, астении и соматической отягощенности:

- связь между величиной возраста и уровнем физической астении и снижением мотивации ($r = 0,4$, $p < 0,01$);

Таблица 1
Показатели астении по данным опросника MFI-20, баллы ($M \pm m$)

Шкалы	Группы обследованных	
	Мужчины (n=31)	Женщины (n=34)
Общий балл	$72,3 \pm 1,7$	$77,1 \pm 2,1$
Субшкалы		
Общая астения	$17,2 \pm 0,3$	$17,5 \pm 0,3$
Пониженная активность	$13,5 \pm 0,4$	$15,5 \pm 0,6^*$
Снижение мотивации	$12,8 \pm 0,4$	$13,9 \pm 0,5$
Физическая астения	$15,9 \pm 0,4$	$16,9 \pm 0,5$
Психическая астения	$11,0 \pm 0,5$	$12,9 \pm 0,7^*$

Примечание: * – достоверные различия между группами (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$).

Таблица 2
Показатели качества жизни у пациентов старческого возраста с ХИГМ (баллы, $M \pm m$)

Шкалы	Мужчины (n=31)	Женщины (n=34)
Общее восприятие здоровья (ОЗ)	43,7 $\pm$ 3,2	40,6 $\pm$ 2,6
Физическая активность (ФФ)	65,4 $\pm$ 4,6	60,3 $\pm$ 5,3*
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФФ)	52,8 $\pm$ 2,1	25,1 $\pm$ 6,1**
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭФ)	34,5 $\pm$ 3,1	30,3 $\pm$ 3,2
Социальное функционирование (СФ)	43,2 $\pm$ 3,4	38,3 $\pm$ 4,3
Шкала боли (Б)	54,0 $\pm$ 5,0	50,3 $\pm$ 4,5
Жизнеспособность (Ж)	43,7 $\pm$ 3,8	40,2 $\pm$ 3,1
Психическое здоровье (ПЗ)	52,7 $\pm$ 3,9	50,2 $\pm$ 3,8

- связь длительности заболевания и уровня астении и депрессии ($r=0,36$, $p<0,01$) – пациенты с более длительным анамнезом ХИГМ имели более высокий уровень астении и депрессии в обеих группах;
- связь уровня депрессии и астении ($r=0,63$, $p<0,01$) – у пациентов с более выраженной депрессией также были более высокими показатели уровня астении.

Большая, по сравнению с мужчинами, склонность женщин к эмоциональным расстройствам связана с более низкими болевыми порогами у женщин, повышенной стрессодоступностью и эмоциональной уязвимостью женщин, различными требованиями общества к переносимости боли мужчинами и женщинами, которые побуждают мужчин отрицать наличие либо преуменьшать интенсивность и длительность болевых ощущений, более охотным обращением женщин за медицинской помощью и готовностью сообщать о своих негативных эмоциях врачам [19–23].

При оценке качества жизни (КЖ) в группе обследованных пациентов с ХИГМ ни один пациент не отметил вариант «состояние полного здоровья». Установлено, что пациенты старческого возраста с ХИГМ низко оценивали качество своей жизни во всех ее сферах, включая области физических возможностей, психологического благополучия и социальной активности.

В большей степени страдал физический компонент здоровья: особенно показатели по шкалам ФФ («Физическая активность») и РФФ («Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности»). Выявлено, что 84,6% пациентов испытывали ограничение в выполнении привычной для них работы, им приходилось сокращать количество времени, затраченное на работу или домашние дела, они выполняли меньший объем работы, чем хотели. У 15,4% пациентов при сохраненной возможности вести физически активный образ жизни отмечались затруднения в выполнении повседневной деятельности.

У пациентов с ХИГМ также страдал психологический компонент КЖ. Особенно высоким (у 80,0% пациентов) оказалось влияние эмоциональных проблем на повседневную деятельность. Оценивая влияние психического здоровья на КЖ, обращала внимание склонность к де-

прессивным состояниям. Для большинства больных были нехарактерны ощущения счастья, умиротворенности (последнее отмечено в единичных случаях и на короткий период времени, чаще у мужчин).

Большая часть пациентов старческого возраста с ХИГМ (78,5%), оценивая состояние своего здоровья, отмечала его как «плохое» или «посредственное», многие (58,5%) отмечали ухудшение состояния здоровья за последний год. Половина пациентов (50,8%) предполагала, что состояние их здоровья в перспективе ухудшится. При определении жизнеспособности для пациентов с ХИГМ характерным было наличие утомляемости, снижение работоспособности. Несмотря на снижение физической активности, частое наличие болевого синдрома, отсутствие желания к энергичным действиям, большая часть пациентов (67,7%) могла общаться с родственниками, друзьями (табл. 2).

При анализе показателей качества жизни были выявлены различия между мужчинами и женщинами: мужчины оценивали свое КЖ выше, чем женщины, по всем шкалам физического и психологического компонентов, достоверная разница выявлена по шкалам ФФ «Физическая активность» и РФФ «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности».

При анализе лейкограмм установлено, что у мужчин и женщин старческого возраста с ХИГМ преобладали благоприятные типы адаптационных реакций (соответственно у 61,3 и у 52,9%). Неблагоприятные адаптационные реакции достоверно чаще регистрировались у женщин (47,1%), чем у мужчин (38,7%; $p<0,05$). Представленность реакции активации была выше, чем реакции тренировки в обеих группах обследованных. Реакция «хронический стресс» чаще выявлялась у женщин (55,6%), чем у мужчин (33,3%, $p<0,05$). 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 ($r=0,78$) ($p<0,05$).

При корреляционном анализе были установлены связи между выраженностью адаптационных реакций, эмоциональными нарушениями и полиморбидностью:

- у пациентов с более высокими показателями стресса, по данным анализа адаптационных реакций, отмечались более высокие показатели астении: $r=0,45$, $p<0,01$;
- у пациентов с выраженными эмоциональными расстройствами, по данным шкалы HADS, чаще выявлялись неблагоприятные адаптационные реакции: $r=0,71$, $p<0,01$;
- у лиц с высокими значениями индекса полиморбидности отмечался более высокий уровень неблагоприятных адаптационных реакций: $r=0,56$, $p<0,01$.

Заключение

Таким образом, эмоциональные нарушения и проявления астении у пациентов старческого возраста с хронической ишемией головного мозга занимают значимое место

в клинической картине заболевания, влияют на тяжесть клинической картины, качество жизни и адаптацию пациентов, в связи с чем требуют индивидуального подхода к диагностике и коррекции данных нарушений.

У пациентов с ХИГМ старческого возраста наблюдается формирование гомеостатических реакций крови, указывающих на снижение уровня адаптации. 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 особенностей качества жизни и адаптации пациентов с ХИГМ для ускорения достижения состояния взаимодоверия, оптимизации подходов к коррекции выявляемых у пациентов эмоционально-личностных расстройств, повышения качества жизни и адаптации.

Список литературы / References

1. Прохоров К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии. Под ред. члена-корр. РАМН Хавинсона В.Х. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. 778 с. Proshchakov K.I., Ilitskiy A.N., Kononov S.S. Selected lectures on geriatrics. Ed. corresponding member RAMN Khavinson V.H. SPb.: Prime-EVROZNAK, 2008. 778 p. (In Russ.).
2. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. Успехи геронтологии. 2009; 22 (1): 185–195. Shabalin V.N. Organization of the work of geriatric services in the context of progressive demographic aging of the population of the Russian Federation. Advances in gerontology. 2009. 22; (1): 185–195. (In Russ.).
3. 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. Kalinkin M.N., Yakovlev N.A., Slyusar T.A. Chronic cerebral ischemia in old age (pathogenetic and clinical aspects). Tver: RITSMU, 2016. 226 p. (In Russ.).
4. Гусев Е.И., Чуланова Е.И., Чуланова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М.: АСТ, 2018. 345 с. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment). M.: ACT, 2018. 345 p. (In Russ.).
5. 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: 25–44.
6. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. Nat Rev Neurosci. 2006 Jan; 7(1): 30–40. Doi: 10.1038/nrn1809
7. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 256 с. Levin O.S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. M.: MEDpress-inform, 2012. 256 p. (In Russ.).

Сведения об авторах

Абрамова Валерия Николаевна, к.м.н., врач-невролог¹. ORCID 0000-0002-9753-2024
Слюсарь Татьяна Александровна, д.м.н., профессор каф. неврологии, реабилитации и нейрохирургии². ORCID 0000-0002-4952-7669

¹ ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», Тверь, Россия

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Россия

Автор для переписки: Слюсарь Татьяна Александровна. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

Для цитирования: Абрамова В.Н., Слюсарь Т.А. Качество жизни и адаптация мужчин и женщин старческого возраста с хронической ишемией головного мозга. Медицинский алфавит. 2024; (21): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-22-25>

8. Rockwood K., Wentzel S., Hachinski V., Hogan D.B., MacKnight C., McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Neurology. 2000; 54 (2): 447–451.
9. Кадыков А.С., Манвелов А.С., Шапаронов Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. Руководство для врачей. 3-е изд., пер. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. Kadikov A.S., Manvelov L.S., Shahparonova N.I. Chronic vascular diseases of the brain encephalopathy. Guide for doctors. 3rd edition, revised and expanded. M.: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.).
10. Путилина М.В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. Нервные болезни. 2013; 4: 26–33. Putilina M.V. Asthenic disorders in general medical practice. Diagnostic and therapeutic algorithms. Nervous Diseases. 2013; 4: 26–33. (In Russ.).
11. Гусев Е.И., Чуланова Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (3): 4–8. Gusev E.I., Chukanova E.I. Modern pathogenetic aspects of chronic cerebral ischemia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115 (3): 4–8. (In Russ.).
12. Шумахер Г.И. и др. Депрессивные нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова: приложение «Инсульт». 2007; 371–372. Schumacher G.I. et al. Depressive disorders in patients with stage I–II discirculatory encephalopathy. SSKorsakov Journal of Neurology and Psychiatry: application «Stroke». 2007; 371–372. (In Russ.).
13. Новик А.А., Иванова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М., 2007. 320 с. Novik A.A., Ivanova T.I. Guidelines for the study of life quality in medicine. M., 2007. 320 p. (In Russ.).
14. Столяренко Л.Д. Основы психологии. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. 704 с. Stolyarenko L.D. Fundamentals of Psychology. Rostov-on-Don: Phoenix, 2002. 704 p. (In Russ.).
15. Гаркави А.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов на Дону, 1977. 273 с. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive reactions and body resistance. Rostov on Don, 1977. 273 p. (In Russ.).
16. Браженко Н.А., Браженко О.Н., Трофимов В.И. Адаптационные реакции организма и пути повышения эффективности лечения в современных условиях. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002. 2: 49–53. Brazhenko N.A., Brazhenko O.N., Trofimov V.I. Adaptive reactions of the body and ways to improve the effectiveness of treatment in modern conditions. NewSt. Petersburg Medical Bulletin. 2002. 2: 49–53. (In Russ.).
17. Антипенко Е.А., Трошин В.В., Дерюгина А.В. и др. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга. Медицинский альманах. 2011; 1 (14): 60–62. Antipenko E.A., Troshin V.V., Dryugina A.V. et al. Non-specific resistance of the body in chronic brain ischemia. Medical almanac. 2011; 1 (14): 60–62. (In Russ.).
18. Власова И.А. Реакции неспецифической адаптации и функциональное состояние организма пожилых людей. Сибирский медицинский журнал. 2012; 6: 46–50. Vlasova I.A. Reactions of adaptation and the functional condition of the organism of elderly persons. Sib. Med.j., 2012; 6: 46–50 (In Russ.).
19. Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендерная проблема в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003; 10: 4–14. Vein A.M., Danilov A.B. Gender problem in neurology. SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2003; 10: 4–14. (In Russ.).
20. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. Врач. 2012; 7: 24–28. Putilina M.V. The role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. The-Doctor. 2012; 7: 24–28. (In Russ.).
21. Дюкова Г.М. Депрессия у неврологических больных пожилого возраста: диагностика и лечение. Клиническая геронтология. 2008; 3: 67–75. Dyukova G.M. Depression in elderly neurological patients: diagnosis and treatment. Clinical Gerontology. 2008; 3: 67–75. (In Russ.).
22. Бендас Т.В. Гендерная психология. СПб.: Питер, 2006. 431 с. Bendas T.V. Gender Psychology. SPb.: Peter, 2006. 431 p. (In Russ.).
23. Воробьева П.А., Власова А.В. Депрессия в пожилом возрасте. Клиническая геронтология. 2007; (13) 3: 22–28. Vorobyeva P.A., Vlasova A.V. Depression in old age. Clinical Gerontology. 2007; (13) 3: 22–28. (In Russ.).

Статья поступила / Received 04.06.2024

Получена после рецензирования / Revised 10.06.2024

Принята к публикации / Accepted 15.06.2024

About authors

Abramova Valeria N., PhD Med, neurologist¹. ORCID 0000-0002-9753-2024
Slyusar Tatyana A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery². ORCID 0000-0002-4952-7669

¹ Tver Regional Hospital, Tver, Russia

² Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Slyusar Tatyana A. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

For citation: Abramova V.N., Slyusar T.A. Quality of life and adaptation in older men and women with chronic cerebral ischemia. Medical alphabet. 2024; (21): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-22-25>

Гендерные особенности клинических проявлений и показателей качества жизни при генерализованной миастении

Х. Ф. Юлдашев, Т. Г. Вставская, Э. Р. Алибеков, М. Ю. Афанасьева,
Е. Г. Клочева, В. В. Голдобин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью исследования являлось изучение влияния клинических показателей, характеризующих тяжесть миастении, на качество жизни мужчин и женщин с генерализованной формой миастении.

Материалы и методы. В исследование был включен 41 пациент в возрасте $60,4 \pm 16,4$ года с генерализованной формой миастении: 31 (76%) женщина и 10 (24%) мужчин. Для объективной характеристики проявлений миастении использовали количественную шкалу оценки тяжести миастении, опросник влияния миастении на повседневную деятельность, и краткую форму специализированного опросника качества жизни. Всем пациентам была определена форсированная жизненная емкость легких с расчетом дополнительных показателей.

Результаты. В обеих группах получены данные о достоверном ($p < 0,05$) улучшении показателей тяжести миастении за время госпитализации, при этом у женщин значимая положительная динамика отмечалась по всем субшкалам количественной шкалы оценки тяжести миастении. У мужчин выраженность нарушений глотания, а также болевых ощущений была выше, чем у женщин. В исследуемой группе отмечалась взаимосвязь показателя физического функционирования с суммарным баллом количественной шкалы оценки тяжести миастении и баллом, характеризующим силу мышц конечностей.

Заключение. Клинические проявления и течение миастении имеют ряд особенностей у мужчин по сравнению с женщинами. Нарушение качества жизни в обследуемой группе было связано с выраженностью симптомов, и в первую очередь слабостью мышц конечностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миастения, качество жизни при миастении, количественная шкала оценки тяжести миастении.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gender features of clinical manifestations and quality of life indicators in generalized myasthenia

Kh. F. Yuldashev, T. G. Vstavskaya, E. R. Alibekov, M. Yu. Afanasyeva, E. G. Klocheva, V. V. Goldobin

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. To study the influence of clinical indicators of myasthenia gravis severity to the quality of life of men and women with generalized myasthenia gravis.

Materials and methods. The study included 41 patients aged 60.4 ± 16.4 years with generalized myasthenia gravis: 31 (76%) women and 10 (24%) men. Clinical manifestations of myasthenia gravis were assessed with quantitative myasthenia gravis score, myasthenia gravis-specific activities of daily living scale and short form of specialized quality of life questionnaire. Forced vital respiratory capacity was measured in all patients with subsequent additional data calculation.

Results. We revealed significant improvement of examined data during hospitalization in both males and females, but in females, significant improvement was established in all quantitative myasthenia gravis score subscales. In men worse affection of swallowing muscles and severe pain phenomena were revealed. Correlations of physical functioning parameter with total quantitative myasthenia gravis score and with score characterizing the strength of limb muscles were revealed in studying group.

Conclusion. Clinical manifestations and course of myasthenia gravis have the peculiarities in men and women. Quality of life disorder in studying patients correlated with severity of clinical manifestations, mainly with limb weakness.

KEYWORDS: myasthenia gravis, quality of life in myasthenia gravis, respiratory disorders, quantitative myasthenia gravis score.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Миастения является аутоиммунным заболеванием, при котором мишенью для иммунной системы становятся антигены постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса. Главным клиническим проявлением миастении является патологическая мышечная утомляемость, приводящая к парезам.

Распространенность миастении в мире, по данным различных авторов, оценивается от 2,2 до 32,0 на 100 тыс. населения. В Санкт-Петербурге распространенность миастении составляет $5,2 \pm 1,1$ на 100 тыс. населения [1], при этом заболеваемость варьирует от 0,2 до 2,8 на 100 тыс. населения в год. Гендерной особенностью миастении является более высокая заболеваемость у женщин в репродуктивном возрасте.

Так, соотношение мужчин и женщин в группе больных миастенией молодого и зрелого возраста составляет 1:3 [2].

Клинические проявления миастении связаны со слабостью и патологической утомляемостью краниальных, туловищных мышц и мускулатуры конечностей. Особое внимание при оценке тяжести состояния пациента отводят мышцам глотки и гортани, а также дыхательной мускулатуре – диафрагме и межреберным мышцам. В функциональном плане основной мышцей дыхания является диафрагма, на которую приходится более 60% дыхательного объема [3].

Непосредственное исследование данной мышцы в значительной степени затруднено в связи с ее анатомическим расположением. В рутинной клинической практике для

выявления пареза диафрагмы обращают внимание на движение передней брюшной стенки при дыхании, также выполняют оценку форсированной жизненной емкости легких (фЖЕЛ) в вертикальном и горизонтальном положениях.

Хроническое течение миастении оказывает существенное влияние на физическое и психологическое состояние пациентов, что предрасполагает к ухудшению качества жизни вследствие:

- непереносимости физической нагрузки;
- психоэмоциональных нарушений: хронического психотравмирующего воздействия, тревожных и депрессивных расстройств;
- сложностей повседневной деятельности и личной гигиены;
- нарушения дыхания, глотания, что приводит ко многим социальным ограничениям, таким как выбор профессии, возможность создания семьи, вождение автомобиля и многое другое [4].

Целью исследования являлось изучение влияния клинических показателей, характеризующих тяжесть миастении, на качество жизни женщин и мужчин с компенсированной генерализованной формой заболевания.

Материалы и методы

В группу исследования был включен 41 пациент в возрасте $60,4 \pm 16,4$ года с генерализованной формой миастении, проходившие стационарное лечение в неврологических отделениях клиник ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Были обследованы 31 (76 %) женщина в возрасте $63,7 \pm 13,9$ года и 10 (24 %) мужчин в возрасте $59,3 \pm 17,2$ года, достоверного различия по возрасту у женщин и мужчин не наблюдалось.

Критериями включения были возраст на момент исследования от 18 до 85 лет, подтвержденный диагноз миастении, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения были наличие бронхолегочных заболеваний (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит), возраст моложе 18 или старше 85 лет, наличие декомпенсированной соматической патологии, онкологических заболеваний, а также клинически манифестной патологии щитовидной железы (гипотиреоз или гипертиреоз), анамнестических сведений о хронических дегенеративных заболеваниях нервной системы, влияющих на показатели применяемых методов исследования.

Пациенты исключались из исследования при отказе от участия на любом из его этапов.

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений миастении использовалась количественная шкала оценки тяжести миастении (от англ. Quantitative Myasthenia Gravis Score – QMGs), предложенная R.J. Barohn et al. в 1998 г. [5], позволяющая оценить выраженность вовлечения (в баллах от 0 до 3) в патологический процесс различных мышц: глазодвигательных, бульбарных, мимических, дыхательных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи. Исследование проводилось в первый день поступления до приема антихолинэстеразных препаратов или в утреннее время до приема антихолинэстеразных препаратов. Суммарная оценка 0 баллов по данной шкале свидетельствует об отсутствии мышечной слабости и утомляемости; 39 баллов –

о максимально возможной выраженности нарушений всех групп мышц [6, 7]. Качество жизни пациентов с миастенией оценивалось по валидизированным опросникам: опроснику, оценивающему влияние миастении на повседневную деятельность (от англ. Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living scale – MG-ADL), и краткой форме специализированного опросника качества жизни (от англ. Short Form – SF-36).

MG-ADL представлен 8 вопросами, оценивающими основные жалобы пациентов с миастенией. В зависимости от слабости мышц предлагаются варианты ответа, которым присваивается количественное значение от 0 до 3. Высокие баллы указывают на более выраженное влияние миастении на повседневную активность [6, 8].

Опросник SF-36, предназначенный для изучения общего качества жизни, состоит из 36 пунктов [9], сгруппированных в 8 шкал. Шкала включает показатели, оценивающие:

- 1) физическое функционирование;
- 2) ролевое физическое функционирование;
- 3) боль;
- 4) общее состояние здоровья;
- 5) жизнеспособность;
- 6) социальное функционирование;
- 7) ролевое эмоциональное функционирование;
- 8) психическое здоровье.

Полученные значения вышеперечисленных шкал группируются в два показателя:

- 1) физический компонент здоровья – составляющие шкалы: физическое функционирование; ролевое физическое функционирование; боль; общее состояние здоровья.
- 2) психологический компонент здоровья – составляющие шкалы: психическое здоровье; ролевое эмоциональное функционирование; социальное функционирование; жизнеспособность.

Для оценки функции внешнего дыхания всем пациентам была проведена оценка фЖЕЛ с помощью портативного спирометра (Reister, ФРГ) по стандартной методике [10]. Исследование проводилось в момент поступления и повторно перед выпиской в двух положениях: сидя и лежа на спине. Дополнительно рассчитывались следующие показатели:

- 1) отношение фЖЕЛ в вертикальном положении к весу пациента (А):

$$A = \frac{\text{фЖЕЛ}}{\text{вес (кг)}} \quad (1);$$

- 2) доля (%) фЖЕЛ в вертикальном положении относительно референсного значения (фЖЕЛ рефер.) соответствующего полу, росту и возрасту пациента (В):

$$B = \frac{\text{фЖЕЛ}}{\text{фЖЕЛ рефер.}} \times 100\% \quad (2);$$

- 3) коэффициент прироста (%) фЖЕЛ при переходе в вертикальное положение (К):

$$K = \frac{\text{фЖЕЛ} - \text{фЖЕЛ гориз.}}{\text{фЖЕЛ}} \times 100\% \quad (3).$$

С учетом непараметрического характера распределения изучаемых показателей в оцениваемых группах для выявления различий использовали критерии Манна – Уитни и Вилкоксона, а для проведения корреляционного анализа пользовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1
Анализ значений QMGs (балл) в соответствии с оцениваемыми группами мышц у мужчин и женщин в динамике

Мышечная группа	Мужчины (n=10)			Женщины (n=31)		
	При поступлении	При выписке	p	При поступлении	При выписке	p
Глазодвигательные	2,3±2,0	1,3±0,9	0,10	2±1,5	0,9±0,8	0,0001
Мимические и бульбарные	0,7±0,5	0,4±0,5	0,11	0,6±1,1	0,4±0,9	0,03
Конечностей	6,2±2,5	4,2±1,8	0,008	5,1±3,1	3,6±2,4	0,0001
Шеи (передняя группа)	1,3±0,8	0,8±0,6	0,04	1,2±0,7	0,9±0,6	0,002
Дыхательные	0,7±0,8	0,2±0,4	0,07	0,7±1,0	0,3±0,7	0,005

Таблица 2
Анализ показателей MG-ADL (балл) у мужчин и женщин в динамике

Оцениваемая функция	Мужчины n=10			Женщины n=31		
	При поступлении	При выписке	p	При поступлении	При выписке	p
Речь	0,4±0,5	0,3±0,5	0,59	0,5±0,8	0,3±0,6	0,04
Жевание	0,8±0,4	0,6±0,5	0,18	0,3±0,5*	0,2±0,4*	0,11
Глотание	0,68±0,7	0,10±0,01	0,03	0,2±0,4*	0,1±0,3	0,07
Дыхание	0,6±0,5	0,3±0,5	0,11	0,6±0,5	0,4±0,5	0,043
Выполнение личной гигиены	0,6±1,1	0,40±0,7	0,18	0,4±0,6	0,2±0,5	0,12
Диплопия	0,7±0,7	0,3±0,5	0,11	0,7±0,8	0,2±0,5	0,003
Опущение века	1,3±1,2	0,6±1	0,07	1,0±1,0	0,6±0,8	0,02
Итоговый балл	6,0±3,0	3,3±2,2	0,01	5,0±2,5	2,9±1,5	0,00001

Примечание: * – статистически достоверное различие при сравнении с группой мужчин.

Результаты

Итоговое значение шкалы QMG у обследуемых пациентов при поступлении составило 10,4±10,7 балла: у мужчин – 11,3±4,8, у женщин – 10,1±4,7. При выписке указанные значения были соответственно: 7,7±6,6, 6,6±2,5 и 8,1±7,5.

В обеих группах наблюдалось статистически достоверное ($p<0,05$) уменьшение баллов за время госпитализации, что отражало положительный эффект терапии, проводимой в стационаре.

Показатели оценки по QMGs в подгруппах мужчин и женщин в соответствии с группами мышц представлены в таблице 1.

По результатам шкалы оценки тяжести миастении у мужчин за время госпитализации отмечалась значимая ($p<0,05$) положительная динамика показателей, характеризующих мышцы шеи, конечностей, дыхательную мускулатуру.

У женщин за период госпитализации наблюдалась достоверная ($p<0,05$) положительная динамика показателей во всех оцениваемых группах мышц.

Следует отметить, что нарушения дыхания (значение фЖЕЛ $<80\%$ от референтного) при поступлении были выявлены у 17 (42,5%) пациентов: 5 (50,0%) мужчин и 12 (40,0%) женщин. При выписке данные нарушения были отмечены у 11 (27,5%) пациентов: 2 (20%) мужчины и 9 (30%) женщин. Статистически достоверного отличия доли обследуемых с нарушением дыхания у мужчин и женщин не было.

Значимого различия общего балла QMGs и значений, выделенных в соответствии с группами мышц субшкал, выявлено не было.

Значения MG-ADL у мужчин и женщин при поступлении и перед выпиской из стационара приведены в таблице 2.

Согласно результатам опросника, оценивающего влияние миастении на повседневную деятельность, при поступлении и при выписке значения, характеризующие жевание и глотание у мужчин, были статистически достоверно ($p<0,05$) выше, чем у женщин, что указывало на более выраженные нарушения данных функций. При этом у мужчин на момент поступления показатели, характеризующие глотание, были значимо ($p<0,05$) больше, чем у женщин, однако при выписке достоверного различия указанных значений не было, что связано с положительной динамикой нарушений глотания у мужчин.

У женщин в течение госпитализации отмечалась достоверная ($p<0,05$) положительная динамика жалоб на нарушение речи, дыхания, а также выраженности двоения и птоза.

В обеих группах была выявлена статистически значимая ($p<0,05$) динамика в виде уменьшения итогового балла MG-ADL, что характеризовало улучшение состояния пациентов.

Результаты оценки по SF-36 у мужчин и женщин в динамике представлены в таблице 3. Данные опросника приведены с указанием минимума (Min), первого (нижнего) квартиля (Q1), медианы (Me), третьего (верхнего) квартиля (Q3), максимума (Max), а также среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD).

Полученные результаты указывали на статистически значимо ($p<0,05$) более выраженные болевые ощущения у мужчин, чем у женщин. Также у мужчин в динамике отмечено статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение баллов, характеризующих общее состояние здоровья и физический компонент здоровья. У женщин в динамике наблюдалось значимое ($p<0,05$) увеличение показателей, оценивающих физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее состояние здоровья, жизнедееспособность и психическое здоровье.

При выписке и у мужчин, и у женщин наблюдалось статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение суммарного балла физического и психологического компонента здоровья, что характеризовало улучшение оценки качества жизни пациентами с миастенией.

Значения фЖЕЛ у мужчин и женщин в положении сидя и лежа приведены в таблице 4.

Показатель фЖЕЛ в положении сидя у женщин был достоверно меньше, чем у мужчин ($p<0,01$). Однако при сравнении расчетных показателей значимых различий значений у мужчин и женщин обнаружено не было.

При проведении корреляционного анализа для всей исследуемой группы ($n=41$) были выявлены отрицательные корреляционные связи умеренной силы показателя оценки физического функционирования по опроснику SF-36 при поступлении с суммарным баллом шкалы QMG и баллом, характеризующим силу мышц конечностей,

Таблица 3

Показатели, характеризующие качество жизни, у мужчин и женщин в динамике

Шкала SF-36	Группа	Min	Q1	Me	Q3	Max	M±SD
Физическое функционирование	Мужчины при поступлении	15	40	62,5	90	100	61,5±29,8
	Женщины при поступлении	15	60	72,5	85	100	70±22,03
	Мужчины при выписке	15	50	80	90	100	69,5±26,3
	Женщины при выписке	30	70	85	95	100	78±18,4***
Ролевое физическое функционирование	Мужчины при поступлении	0	0	25	75	100	37,5±42,9
	Женщины при поступлении	0	0	50	75	100	44,2±40,8
	Мужчины при выписке	0	25	37,5	75	100	47,5±34,3
	Женщины при выписке	0	25	50	75	100	50,8±35,6*
Боль	Мужчины при поступлении	62	74	100	100	100	90,4±16,6*
	Женщины при поступлении	21	51	72,5	100	100	69,5±25,2
	Мужчины при выписке	74	94	100	100	100	96,2±8,2*
	Женщины при выписке	31	52	88	100	100	78±23,3***
Общее состояние здоровья	Мужчины при поступлении	30	35	56	62	92	55±21,02
	Женщины при поступлении	30	40	51	65	92	52,8±16,8
	Мужчины при выписке	35	37	64,5	72	92	60±20,7*
	Женщины при выписке	30	42	57	72	97	58,3±17,3**
Жизнеспособность	Мужчины при поступлении	35	35	57,5	70	95	57,5±20,6
	Женщины при поступлении	5	40	45	70	87	49,7±18,7
	Мужчины при выписке	35	40	60	85	95	60,5±22,04
	Женщины при выписке	10	45	55	70	90	54,7±19,4***
Социальное функционирование	Мужчины при поступлении	25	50	75	75	100	67,5±21,4
	Женщины при поступлении	25	50	62,5	75	100	64,1±22,9
	Мужчины при выписке	37,5	62,5	75	87,5	100	73,8±19,9
	Женщины при выписке	25	50	62,5	87,5	100	67,9±21,7
Ролевое эмоциональное функционирование	Мужчины при поступлении	0	0	66,7	100	100	53,3±42,2
	Женщины при поступлении	0	0	66,7	100	100	53,3±42,5
	Мужчины при выписке	0	33,3	66,7	100	100	56,7±38,6
	Женщины при выписке	0	33,3	66,7	100	100	56,6±39,3
Психическое здоровье	Мужчины при поступлении	32	40	66	80	96	62,8±21,2
	Женщины при поступлении	16	48	60	72	96	58,4±20,3
	Мужчины при выписке	44	52	68	84	96	96,6±18
	Женщины при выписке	16	52	64	80	100	63,1±21,7***
Физический компонент здоровья	Мужчины при поступлении	23,2	40,2	45	51,5	58,5	44,2±10,5
	Женщины при поступлении	23,3	37,1	42,7	47,62	59	42,8±8,7
	Мужчины при выписке	23,8	42,6	50,5	54,5	56,1	47±9,8*
	Женщины при выписке	29,1	42,2	45,5	51,3	56,2	45,7±7,1***
Психологический компонент здоровья	Мужчины при поступлении	27,57	35,6	42,7	51,3	60,6	44,2±10,4
	Женщины при поступлении	20,3	32,8	42,1	50,6	58,7	41,4±10,9
	Мужчины при выписке	28,7	38,1	44,4	55,9	60,6	46,05±10,6
	Женщины при выписке	20	31,8	43,9	51	63,4	42,9±11,5
Сумма (физический компонент здоровья + психологический компонент)	Мужчины при поступлении	75,8	79,1	82,7	97,8	116,7	88,3±13,1
	Женщины при поступлении	60	71,5	84,7	98,2	124,7	86,7±16,3
	Мужчины при выписке	79,6	83,3	86,8	102,9	116,7	93,1±13,2**
	Женщины при выписке	61	78,2	89	100,7	115,3	89,6±13,8***

Примечание: * – статистически достоверные отличия внутри группы ($p < 0,05$); ** – статистически достоверные отличия внутри группы $p < 0,01$; *** – статистически достоверные отличия внутри группы, $p < 0,001$; * – статистически достоверные отличия между группами.

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей форсированной жизненной емкости легких у мужчин и женщин в положении сидя и лежа

Показатель	Мужчины (n=10)	Женщины (n=31)	p-value
фЖЕЛ сидя	3253,3±812,6	2405,0±846,2	0,008**
фЖЕЛ лежа	2553,3±2,1	1961,6±848,2	0,056
фЖЕЛ/кг	38,7±9,6	34,7±14,8	0,43
% возрастной нормы	86,0±18,3	89,5±27,1	0,704

Примечание: ** – $p < 0,01$.

нографическое исследование с одновременной регистрацией назофарингеального потока, торакоабдоминальных движений, насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом и др. параметров является более точным, но в то же время значительно более дорогостоящим методом, чем рутинное определение фЖЕЛ.

при поступлении в отделение (соответственно $r = -0,471$ и $r = -0,59$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о лучшей оценке собственного физического функционирования у пациентов с менее выраженными проявлениями миастении. Также выявлена отрицательная корреляционная связь слабой силы значения опросника SF-36, оценивающего жизнеспособность, с суммарным баллом шкалы QMG, оценивающим бульбарные мышцы ($r = -0,302$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Вопросы влияния клинических показателей, характеризующих выраженность миастении, на качество жизни, а также динамики проявлений миастении за время стационарного лечения у мужчин и женщин освещены в современной литературе недостаточно. В большинстве работ отечественных и зарубежных авторов приводятся сведения об особенностях миастении, характеризующих заболеваемость и возраст дебюта у мужчин и женщин, не включающие оценку динамики заболевания.

В исследуемой нами выборке отмечалось улучшение симптомов миастении у больных, проходящих лечение в стационаре, что, по нашему мнению, отражало адекватность проводимой патогенетической терапии. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, О. В. Лапшина с соавт. (2018) отмечали улучшение показателей шкалы QMG у пациентов с генерализованной и бульбарной формами миастении при правильно подобранном лечении [4]. В ходе проведенного нами исследования сделан акцент на гендерных особенностях динамики симптомов миастении. У женщин, в отличие от мужчин, за период госпитализации по результатам QMGs наблюдалось статистически значимое улучшение показателей, оценивающих краниальные мышцы, а по данным MG-ADL выявлялась положительная динамика нарушений речи, дыхания, двояния и птоза, что указывало на более благоприятную реакцию женщин на проводимое лечение.

В исследуемой нами группе нарушение дыхания при поступлении имели место у 17 (42,5%) пациентов, что не противоречит данным, полученным Ю. Н. Рушкевич с соавт. (2020) при оценке дыхательных нарушений методом полисомнографии [11]. Полисом-

С учетом однородной и умеренной выраженности клинических проявлений миастении в исследуемой нами группе не наблюдалось тяжелых расстройств дыхания, требующих респираторной поддержки. При этом отмечалась положительная динамика за время госпитализации – при выписке доля пациентов с нарушением дыхания была 27,5%. Однако, по нашему мнению, активное выявление дыхательных нарушений у больных с миастенией является обязательным этапом обследования, позволяющим определить тактику лечения и предупреждать развитие осложнений.

По оценке результатов опросника качества жизни обращали на себя внимание баллы, характеризующие болевые феномены. Патогенез миастении не затрагивает поражение чувствительных волокон, поэтому болевой синдром не является клиническим проявлением данного заболевания. Полученные результаты могли быть связаны с сопутствующей патологией, а также отражать наличие у пациентов аффективных, в том числе депрессивных нарушений. В работе Д. Ю. Коньковой и В. Н. Карнаух (2016) у больных с миастенией были выявлены аффективные нарушения, ассоциированные с длительностью заболевания, наличием инвалидности, степенью тяжести миастении, возрастом и полом пациентов [12]. Известно, что дисфункция серотонинергической и норадренергической систем обуславливает развитие аффективных и вегетативных симптомов, а также сопровождается появлением болевых феноменов.

Выводы

Миастения является редким неврологическим заболеванием, требующим индивидуального подхода к диагностике и лечению, при этом клинические проявления и течение миастении у мужчин и женщин различаются. В результате исследования были получены данные о снижении оценки качества жизни пациентами с миастенией с более выраженными клиническими проявлениями заболевания, в том числе слабостью мышц конечностей и нарушениями бульбарных групп мышц. В рамках исследования нами

не выявлено взаимосвязи значений качества жизни с индексами фЖЕЛ. Проведенное исследование показало гендерные особенности положительной динамики клинических данных и результатов опросников качества жизни за время стационарного лечения.

Список литературы / References

1. Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., Иванисова А.В. и др. Эпидемиологические особенности миастении. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (1): 195–198. Khatkhe Yu.A., Zabolotskikh N.V., Ivanisova A.V. et al. Epidemiological features of myasthenia. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018; 25 (1): 195–198.
2. Крючкова В.В., Алексеева Т.М., Лобзин С.В. Эпидемиологические аспекты миастении в Санкт-Петербурге. Современные проблемы науки и образования. 2021; (3): 149. Kryuchkova V.V., Alekseeva T.M., Lobzin S.V. Epidemiological aspects of myasthenia in St. Petersburg. Modern problems of science and education. 2021; (3): 149.
3. Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д. Регуляция дыхания: висцеральная и поведенческая составляющие. Успехи физиологических наук. 2007; 38 (2): 26–45. Breslav I.S., Nozdrachev A.D. Regulation of breathing: visceral and behavioral components. Advances in physiological sciences. 2007; 38 (2): 26–45.
4. Лапшина О.В., Антипенко Е.А., Густов А.В. Эффективность комплексного лечения различных вариантов миастении. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; 14 (1): 145–148. Lapshina O.V., Antipenko E.A., Gustov A.V. Efficiency of complex treatment of various types of myasthenia. Saratov Scientific Medical Journal. 2018; 14 (1): 145–148.
5. Barohn R.J. et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score a. Annals of the New York Academy of Sciences. 1998; 841 (1): 769–772.
6. Wolfe G.I. et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999; 52 (7): 1487–1487.
7. Barnett C. et al. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. Journal of clinical neuromuscular disease. 2012; 13 (4): 201–205.
8. Новик А.А., Ионова Т.А. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие / под ред. Ю.А. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 304 с. Novik A.A., Ionova T.A. Research of the quality of life in medicine: a tutorial / edited by Y.L. Shevchenko. M.: GEOTAR-MED, 2004. 304 p.
9. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: Quality Metric Inc. 1993; 316.
10. Сахно Ю.Ф., Дроздов Д.В., Ярцев С.С. Исследование вентилиционной функции легких: учебно-методическое пособие. М.: Издательство РУДН, 2005. 84 с. Sakhno Yu.F., Drozdov D.V., Yartsev S.S. Study of the ventilatory function of the lungs: a teaching aid. Moscow: RUDN University Publishing House, 2005. 84 p.
11. Рушкевич Ю.Н., Галиевская О.В., Чечик Н.М. и др. Значение исследования функции дыхания у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Медицинские новости. 2020; 2: 22–25. Rushkevich Yu.N., Galievskaya O.V., Chechik N.M. et al. The importance of studying the respiratory function in patients with neuromuscular diseases. Medical news. 2020; 2: 22–25.
12. Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н. Аффективные нарушения при миастении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (4): 21–24. Konkova D.Yu., Karnaukh V.N. Affective disorders in myasthenia. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016; 8 (4): 21–24.

Статья поступила / Received 19.02.2024

Получена после рецензирования / Revised 02.09.2024

Принята к публикации / Accepted 15.09.2024

Сведения об авторах

Юлдашев Хосиддин Фазлидинович, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. E-mail: kh.yuldashev96@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3781-587

Вставская Татьяна Григорьевна, врач-невролог, к.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, зав. неврологическим отделением № 1 клиник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова. E-mail: vtg2506@rambler.ru ORCID: 0000-0001-7352-3695

Алибеков Эйлер Ровшанович, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. E-mail: Alibekov.aier@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5308-6985

Афанасьева Марина Юрьевна, врач-невролог, к.м.н., ассистент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, зав. неврологическим отделением № 2 клиник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова. E-mail: Marina.Afanaseva@szgmu.ru. ORCID: 0000-0002-1726-7380

Клочева Елена Георгиевна, врач-невролог, д.м.н., проф., проф. кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. E-mail: klocheva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6814-0454

Голдобин Виталий Витальевич, врач-невролог, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. E-mail: Vitalii.Goldobin@szgmu.ru. ORCID: 0000-0001-9245-8067

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Юлдашев Хосиддин Фазлидинович. E-mail: kh.yuldashev96@gmail.com

Для цитирования: Юлдашев Х.Ф., Вставская Т.Г., Алибеков Э.Р., Афанасьева М.Ю., Клочева Е.Г., Голдобин В.В. Гендерные особенности клинических проявлений и показателей качества жизни при генерализованной миастении. Медицинский алфавит. 2024; (21): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-26-30>

About authors

Yuldashev Khosiddin F., neurologist, postgraduate student at Dept of Neurology named after academician S.N. Davidenkov. E-mail: kh.yuldashev96@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3781-587

Vstavskaya Tatyana G., neurologist, PhD Med, associate professor at Dept of Neurology named after academician S.N. Davidenkov, head of Neurology Dept No. 1 of the Clinic. E-mail: vtg2506@rambler.ru ORCID: 0000-0001-7352-3695

Alibekov Ailer R., neurologist, postgraduate student at Dept of Neurology named after academician S.N. Davidenkov. E-mail: Alibekov.aier@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5308-6985

Afanasyeva Marina Yu., neurologist, PhD Med, assistant at Dept of Neurology named after academician S.N. Davidenkov, head of Neurology Dept No. 2 of the Clinic. E-mail: Marina.Afanaseva@szgmu.ru. ORCID: 0000-0002-1726-7380

Klocheva Elena G., neurologist, DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Neurology named after Academician S.N. Davidenkov. E-mail: klocheva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6814-0454

Goldobin Vitaliy V., neurologist, DM Sci (habil.), head of Dept of Neurology named after Academician S.N. Davidenkov. E-mail: Vitalii.Goldobin@szgmu.ru. ORCID: 0000-0001-9245-8067

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Yuldashev Khosiddin F. E-mail: kh.yuldashev96@gmail.com

For citation: Yuldashev Kh. F., Vstavskaya T. G., Alibekov E. R., Afanasyeva M. Yu., Klocheva E. G., Goldobin V. V. Gender features of clinical manifestations and quality of life indicators in generalized myasthenia. Medical alphabet. 2024; (21): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-26-30>



Современные аспекты диабетической полинейропатии у детей

О. В. Корякина¹, О. П. Ковтун¹, В. В. Базарный¹, И. А. Лебедев², Ю. В. Болдырева², Н. Э. Орехова¹,
Е. А. Хрущев¹, С. М. Шоева¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой нашего времени ввиду высокой распространенности, летальности, инвалидизации и роста заболеваемости. У детей и подростков чаще регистрируется СД 1 типа (СД1), который характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью в связи с поражением β -клеток поджелудочной железы. Ежегодно общая численность пациентов с этим заболеванием в возрасте до 18 лет в Российской Федерации увеличивается на несколько десятков тысяч человек. Заболевание сопровождается разными осложнениями, и одним из наиболее частых является диабетическая полинейропатия (ДП), возникающая у половины детей со стажем СД1 более 3 лет.

Многие аспекты этого осложнения изучены недостаточно или имеют противоречивые данные, что обосновывает целесообразность систематизации материалов о его патогенезе, эффективных методах диагностики и лечения заболевания.

Цель работы заключалась в анализе современных научных публикаций, посвященных изучению ДП у детей, на основании источников литературы по базам данных PubMed, CyberLeninka и РИНЦ. Всего рассмотрено 58 библиографических изданий, включая актуальные ресурсы периода 2019–2023 гг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая полинейропатия, дети, нарушение углеводного обмена, сахарный диабет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут ответственность за представление окончательной рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Current aspects of diabetic polyneuropathy in children

O. V. Koryakina¹, O. P. Kovtun¹, V. V. Bazarny¹, I. A. Lebedev², Yu. V. Boldyreva², N. E. Orekhova¹,
E. A. Khrushchev¹, S. M. Shoeva¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a serious medical and social problem of our time due to its high prevalence, lethality, early onset of disability and increasing morbidity. In children and adolescents, type 1 diabetes (DM1), characterized by absolute insulin deficiency due to autoimmune or idiopathic lesions of pancreatic β -cells, is registered more often. Every year, the total number of patients with DM1 under 18 years of age in the Russian Federation increases by several tens of thousands of people. DM is accompanied by various complications and one of the most frequent is diabetic polyneuropathy (DP), which occurs in half of children with DM1 more than 3 years. The progressive course of DP leads to the development of serious consequences affecting the quality of life and prognosis of patients. At the same time, at present, many aspects of this complication are insufficiently studied or have contradictory data, which justifies the expediency of systematization of materials on the pathogenesis of DP, effective methods of diagnostics and treatment of the disease in childhood.

The aim of the work was to analyze modern scientific publications devoted to the study of DP in children, based on the search of literature sources in PubMed, CyberLeninka and RINC databases. A total of 58 bibliographic publications were reviewed, including contemporary resources from the period 2019–2023.

KEYWORDS: diabetic polyneuropathy, children, carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus.

CONFLICT OF INTEREST. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Теории патогенеза диабетической полинейропатии

Существует несколько теорий повреждения нервных стволов при СД: метаболическая, сосудистая, нейровоспалительная и нейропластическая [1–5], в последнее время все больше говорится о мультипатогенетической модели – комбинации нескольких патогенетических факторов.

Согласно метаболической теории, при высоком уровне гликемии, превышающем возможности включения глюкозы

в гликолиз и пентозофосфатное шунтирование, происходит ее вовлечение в альтернативные пути: полиоловый путь [6–8], гликозилирование белков [9], нарушение метаболизма жирных кислот и активация протеинкиназы С.

Полиоловый путь утилизации глюкозы на фоне хронической гипергликемии, при которой происходит ее трансмембранный перенос из плазмы в клетки эндотелия и нервной ткани, приводит к тому, что она трансформируется в сорбитол. Его избыточное накопление ведет к набуханию клеток в ре-

зультате задержки воды и снижения активности K/Na-АТФазы, отеку, что способствует дистрофии миелина, снижению кровоснабжения нерва, уменьшению образования оксида азота и глутатиона из-за высокого потребления НАДФН [10]. Продукты альтернативных путей обмена глюкозы могут оказывать как прямое повреждение нервных волокон, так и не прямое в результате оксидативного стресса, в ходе которого часто возникают обратимые функциональные изменения [11].

Сосудистая теория (теория эндоневральной гипоксии) свидетельствует о микро- и макроангиопатии в результате прямого токсического действия [12]. Снижение перфузии приводит к ишемии нерва и образованию провоспалительных цитокинов, недоокисленных продуктов распада, что вызывает оксидативный стресс, повреждение нервных волокон и миелина, ослабевают репаративные процессы [10].

В настоящее время значительное место в патогенезе ДП занимает нарушение процессов нейропластичности, которые обеспечиваются васкулоэндотелиальным фактором А (VEGF-A) и фактором роста нервов (NGF). Первый из них усиливает пролиферацию эндотелиальных клеток, повышает сосудистую проницаемость, тем самым определяя жизнедеятельность клеток [13]. Гипергликемия увеличивает оксидативный стресс и выработку вазоконстрикторных веществ, что приводит к ишемии, которая является сильным стимулом синтеза VEGF-A. Однако его эффекты не определены окончательно, считается, что он устанавливает связь между гипергликемией и гемодинамическими изменениями [3, 14].

Фактор NGF продуцируется клетками Меркеля – Ранвье, меланоцитами, миоцитами и эндотелиоцитами [7, 15]. Это многофункциональный белок с нейротрофической и ангиогенной активностью. У пациентов с СД выявляется его дефицит, что способствует дисфункции мелких нервных волокон [16]. Он действует как фактор выживания моторных и сенсорных нейронов, вызывая ускорение роста аксонов [17].

Следует отметить, что вопросы изучения патогенеза ДП у детей не нашли широкого распространения и большая часть публикаций основана на проведении исследований у взрослого населения. Поскольку механизмы повреждения периферических нервов в детском возрасте могут отличаться, данные, полученные на примерах взрослых людей, не всегда могут быть применимы в отношении детей.

Подходы к диагностике диабетической полинейропатии

Скрининговые мероприятия являются важными в диагностике ДП, так как долгое время повреждение нервных волокон проявляется бессимптомно. Скрининг рекомендуется проводить у пациентов со стажем СД1 более 5 лет [18]. Значимую роль играют стандартные методы оценки чувствительности, включающие тест на моноволокно (восприятие давления), оценку чувства вибрации при помощи камертона, тест на боль при уколе неврологической иглой и проверку сухожильных рефлексов [19, 20]. Для повышения специфичности диагностики ДП требуется наличие изменений в нескольких диагностических тестах.

Ценным методом для выявления ДП, особенно на ранних стадиях, является методика электронейромиографии (ЭНМГ) для определения скорости распространения возбуждения

(СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов [21]. При ДП на ЭНМГ выявляются снижение СРВ по двигательному нерву, уменьшение амплитуды потенциала действия сенсорного ответа при стимуляции нерва [19]. Однако существенными недостатками данного метода являются отсутствие информативности в отношении повреждения тонких нервных волокон, болезненность процедуры, необходимость выполнения определенных требований при проведении исследования (температурный режим, активное участие пациента и др.), что затрудняет выполнение этой диагностической процедуры, особенно у детей [22, 23].

Поскольку ДП, как правило, начинается с поражения тонких нервных волокон, отвечающих не только за чувствительность, но и за вегетативную функцию, для диагностики используют автономные неврологические тесты, такие как пробы с глубоким дыханием, ортостатическая проба, оценка вариабельности сердечного ритма в состоянии покоя и измерение длительности интервала Q–T. Кроме этого применяются проба Вальсальвы и количественное сенсорное тестирование. Однако интерпретация результатов этих тестов затруднена из-за отсутствия унифицированных подходов в детской практике [23, 24].

В последнее время активно разрабатываются методы для ранней диагностики поражения тонких нервных волокон. Среди инвазивных методов можно выделить панч-биопсию кожи стоп с последующим иммуногистохимическим анализом плотности нервных волокон при использовании маркера нервной ткани. Это метод морфологической оценки путем непосредственной визуализации эпидермальных нервов при помощи специального инструмента, при этом определяют количество интраэпидермальных тонких нервных волокон в пробе, их толщину и длину. Особое значение имеет правильный выбор участка тела для проведения биопсии. В отдельных исследованиях указывают на высокую информативность плотности интраэпидермальных нервных волокон на дистальных участках конечностей [25, 26]. Однако данная методика не нашла широкого применения в рутинной практике в связи с рядом недостатков, связанных не только с инвазивностью, но и необходимостью приобретения дорогостоящего специального оборудования [27]. Кроме того, нормативные данные установлены для взрослых, что является дополнительным фактором, ограничивающим использование этого метода в детской практике.

В настоящее время одним из перспективных и высокочувствительных неинвазивных способов оценки поражения тонких нервных волокон при ДП считается конфокальная микроскопия роговицы, которая относится к одной из наиболее иннервируемых тканей в организме [28, 29]. Для выявления степени повреждения нервных волокон оцениваются такие количественные показатели, как плотность и длина ветвей нервных волокон, величина которых уменьшается у пациентов с СД, что коррелирует со степенью тяжести периферической полинейропатии [31]. Основными преимуществами конфокальной микроскопии роговицы являются быстрота и возможность определения повреждения нервных волокон на ранних стадиях [32]. В перспективе этот метод должен широко применяться в клинической практике.

Вопросы терапии диабетической полинейропатии

Подход к лечению ДП за последние 15 лет кардинально изменился. При этом до сих пор не разработаны схемы лечения детей и подростков, что связано с отсутствием четких критериев диагностики, прогноза течения СД, малочисленностью исследований по оценке эффективности и безопасности препаратов у пациентов детского возраста.

Отмечено, что лечение, инициированное до появления развернутой клиники ДП, является наилучшим в плане сохранения качества жизни, а также функциональных исходов. Поэтому ряд авторов придерживаются принципа раннего начала терапии, показанием для которой служат не субъективные симптомы и физикальные данные, а объективный критерий – наличие электронейромиографических изменений [33, 34]. В связи с этим продолжают дискуссии о том, когда и кому следует проводить скрининг, какой стаж СД имеет значение, какой должен быть уровень гликемии и время нахождения пациента в коридоре нормальных его значений. В настоящее время применяются как превентивная терапия, так и активное лечение ДП [35]. Признано, что лечение ДП должно проводиться независимо от течения СД, поскольку нет прямой зависимости между степенью повреждения периферических нервов и выраженностью основного заболевания [36].

Рациональная терапия невропатической боли при ДП включает воздействие на различных уровнях:

- 1) периферический (периферическая сенситизация) – лечение связано с воздействием на натриевые каналы различными местными анестетиками;
- 2) стволовой – усиление антиноцицептивного влияния на уровне ствола головного мозга для блокирования болевых стимулов с помощью антидепрессантов и опиоидов [37, 38];
- 3) центральный (центральная сенситизация) – снижение чувствительности ноцицептивных нейронов на уровне задних рогов спинного мозга с применением антиконвульсантов [39].

Использование многих из рекомендованных препаратов для купирования болевого синдрома недопустимо в детской практике, что связано с высокой частотой развития серьезных побочных эффектов.

Важная роль отводится патогенетической терапии ДП, поскольку воздействие на боль является симптоматическим лечением, которое не влияет на клинические исходы прогрессирующего поражения нервных волокон [8, 40]. Разработка патогенетически обоснованной, безопасной терапии ДП у детей является одной из приоритетных задач в современной неврологии. Этот вид лечения заключается в назначении таких нейрометаболических препаратов, как витамины группы В, α -липоевая кислота, ацетил L-карнитин и др.

Витамины группы В оказывают положительное действие на восстановление нервных волокон, и их назначение возможно без возрастных ограничений, поэтому эти препараты входят во многие схемы лечения ДП в детском возрасте. Точкой приложения тиамина являются аксоны нейронов, он влияет на улучшение аксонального транспорта. Пиридоксин высту-

пает регулятором синаптической передачи, а цианокобаламин участвует в восстановлении миелиновой оболочки нервных волокон [41, 42]. Показано, что назначение короткого курса витаминов группы В способствует снижению невропатической боли и повышению качества жизни пациентов [43]. Сообщается, что превентивное применение этих препаратов может способствовать увеличению бессимптомного периода ДП [44].

По данным метаанализов установлено, что назначение α -липоевой кислоты в дозе 600 мг/день, в сравнении с плацебо, через 3 недели статистически значимо уменьшает боль и парестезии при ДП [39]. В последние годы α -липоевую кислоту начали применять у детей и подростков, однако исследований по оценке эффективности препарата немного [6, 8, 45–47].

Среди действующих препаратов, доказавших свою эффективность, выделяют ацетил L-карнитин [48, 49]. Так, в одном из клинических исследований пациентам с ДП в течение года назначали ацетил L-карнитин, что привело к повышению амплитуды М-ответа и скорости проведения по волокнам нервов верхних и нижних конечностей [50]. Другое исследование показало положительное влияние препарата на процессы регенерации икроножных нервов, и были предоставлены доказательства о статистически значимом увеличении количества и плотности миелиновых волокон, уменьшении показателя аксон-миелинового разобщения и повышении плотности кластеров регенерации [51]. В одной из работ отмечено, что назначение ацетил L-карнитина в сравнении с плацебо существенно снижает болевые ощущения у пациентов с ДП [52]. Следует отметить, что препарат широко используется в детской практике, включая новорожденных и период раннего детства [53], но эффективность его у детей с ДП не доказана.

Патогенетически обоснованным при ДП является назначение депротеинизированного гемодеривата крови телят (Актовегин). В исследовании с участием 82 взрослых пациентов установлено, что его применение способствует активизации нейротрофических процессов, что проявляется повышением уровня мозгового нейротрофического фактора в периферической крови и приводит к уменьшению интенсивности невропатической боли, степени неврологического дефицита, оптимизации неврологического и психологического статуса, улучшению повседневной активности [54].

В публикации 2023 г. на основании результатов исследования по оценке эффективности и безопасности назначения отечественного препарата инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота (Цитофлавин) выявлено статистически значимое уменьшение выраженности парестезий и чувства «онемения», а также снижение интенсивности боли у взрослых больных с ДП. Участниками экспертного совета принято решение о целесообразности включения препарата в рекомендации для применения при ДП в рамках создания и пересмотра отечественных клинических рекомендаций [55]. Очевидны перспективы его использования при ДП и у детей, т.к. имеется опыт его использования при патологии нервной системы в детском возрасте, в том числе при поражении периферических нервов [56–58].

В целом оценка успеха медикаментозной терапии зависит от своевременной диагностики ДП, особенно на этапах доклинических проявлений повреждения периферических

нервов. В настоящее время остаются нерешенными вопросы патогенеза развития заболевания, особенно у детей, что затрудняет разработку информативных методов диагностики и определение прогностических параметров. Рациональный подход к лечению ДП включает как патогенетическую, так и симптоматическую терапию, которая направлена на модификацию патологического метаболизма в нервных волокнах. Однако в педиатрической практике существует проблема выбора препарата с учетом возрастных ограничений использования многих лекарственных средств. Таким образом, в настоящее время важными аспектами являются разработка новых методов диагностики, направленных на диагностику заболевания в ранние сроки, включая доклинический этап, а также проведение исследований по оценке эффективности и безопасности медикаментозной терапии в детской практике.

Список литературы / References

- Шепанкевич Л.А., Первушинская М.А., Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Николаев Ю.А., Танеева Е.В., Петрова Е.В., Шепанкевич М.С. Роль воспаления в развитии диабетической полинейропатии и возможность его коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 4: 68–71. DOI: 10.17116/jnevro202312304168
- Shchepankevich L.A., Pervushinskaya M.A., Gribacheva I.A., Popova T.F., Nikolaev Yu.A., Taneeva E.V., Petrova E.V., Shchepankevich M.S. The role of inflammation in the development of diabetic polyneuropathy and the possibility of its correction. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2023; 4: 68–71. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202312304168
- Каракулова Ю.В., Батуева Е.А. Роль антиноцицептивной серотонинергической системы в патогенезе и лечении диабетической периферической нейропатии. Уральский медицинский журнал. 2012; 5 (97): 53–57. Доступно по ссылке: <https://elib.usma.ru/handle/usma/15592>.
- Karakulova Yu.V., Batueva E.A. The role of the antinociceptive serotonergic system in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy. Ural Medical Journal. 2012; 5 (97): 53–57. Available on: <https://elib.usma.ru/handle/usma/15592>. (In Russ.).
- Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Биомаркеры развития и прогрессирования диабетической полинейропатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 8: 70–75. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202012008170
- Karakulova Yu.V., Filimonova T.A. Biomarkers of the development and progression of diabetic polyneuropathy. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2020; 8: 70–75. DOI: 10.17116/jnevro202012008170
- Арсентьева Е.В., Полякова Д.И. Нейрогенерация и нейропротекция: перспективы клинического применения факторов роста и других биоактивных веществ. Медицинский альянс. 2021; 1: 82–90.
- Arsentieva E.V., Polyakova D.I. Neuroregeneration and neuroprotection: prospects for the clinical application of growth factors and other bioactive substances. Medical Alliance. 2021; 1: 82–90. (In Russ.).
- Худякова Н.В., Иванов Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Ворохобина Н.В., Байрашева В.К., Василькова О.Н. Диабетическая нейропатия: молекулярные механизмы развития и возможности патогенетической терапии. Медицинские науки. 2019; 4: 8–12. DOI: 10.32415/jscientia.2019.04.02
- Khudyakova N.V., Ivanov N.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N., Vorokhobina N.V., Bayrasheva V.K., Vasilkova O.N. Diabetic neuropathy: molecular mechanisms of development and possibilities of pathogenetic therapy. Medical sciences. 2019; 4: 8–12. (In Russ.). DOI: 10.32415/jscientia.2019.04.02
- Бакулин И.С. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований. Нервные болезни. 2017; 2: 3–9.
- Bakulin I.S. Lipoic acid in the pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy: a review of experimental and clinical studies. Nervous diseases. 2017; 2: 3–9. (In Russ.).
- Мирошникова П.К., Люндуп А.В., Батсальенко Н.П. Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 6: 388–400. DOI: 10.15690/vramn1063
- Miroshnikova P.K., Lundup A.V., Batsalenko N.P. Promising nerve conduits for stimulating regeneration of damaged peripheral nerves. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018; No. 6: 388–400. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1063
- Малюжинская Н.В., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В. Возможности фармакотерапии на премиклинической стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа. Фармация и фармакология. 2022; 1: 93–103. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103
- Mal'yuzhinskaya N.V., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V. The possibilities of pharmacotherapy at the preclinical stage of cardiovascular autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus. Pharmacy and pharmacology. 2022; 1: 93–103. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103
- Головачева В.А. Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 6: 96–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103
- Golovacheva V.A. Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2020; 6: 96–103. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103
- Нестерова М.В., Галкин В.В. Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 2: 97–105.
- Nesterova M.V., Galkin V.V. Pathogenesis, classification, clinic and treatment of diabetic polyneuropathy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013; 2: 97–105. (In Russ.).
- Гомозков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: ИКАР. 2013. 135 с.
- Gomazkov O.A. Neurogenesis as an adaptive function of the brain. Moscow: ICARUS. 2013. 135 p. (In Russ.).
- Искра Д.А., Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Диабетическая полиневропатия: особенности этиопатогенеза, диагностики и патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2020; 31: 68–73. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-68-73
- Iskra D.A., Kovalchuk V.V., Barantsevich E.R. Diabetic polyneuropathy: features of etiopathogenesis, diagnosis and pathogenetic therapy. Effective pharmacotherapy. 2020; 31: 68–73. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-68-73
- Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В. Вазоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах. Вестник офтальмологии. 2016; 4: 98–103. DOI: 10.17116/oftalma2016132498-103
- Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V. Vascular endothelial growth factors (VEGF): role and place in pathological processes. Bulletin of Ophthalmology. 2016; 4: 98–103. (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2016132498-103
- Badrah M.H., Abdelatty T.A., Imbaby S.A., Abdel-Fatta Y.H., Slim W.M., Feky A.Y. The relationship between vascular endothelial growth factor-A serum level and the severity of diabetic peripheral neuropathy. The relationship between vascular endothelial growth factor-A serum level and the severity of diabetic peripheral neuropathy. Egyptian Rheumatology and Rehabilitation. 2022; (1): 66–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0221481
- Pittenger G., Vinik A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. Exp Diabetes Res. 2003; (4): 271–85. DOI: 10.1155/PEA.2003.271
- Corbajal-Ramírez A., García-Macedo R., Díaz-García C.M., Sánchez-Soto C., Padrón A.M., de la Peña J. Neuropathy-specific alterations in a Mexican population of diabetic patients. BMC neurology. 2017; (1): 161. DOI: 10.1186/s12883-017-0939-6
- Choi W., Lee J., Lee J., Ko K. Hepatocyte growth factor regulates the miR-206-HDAC4 cascade to control neurogenic muscle atrophy following surgical denervation in mice. Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2018; (12): 568–577. DOI: 10.1016/j.mtn.2018.06.013
- Храмилин В.Н., Строчков И.А., Давыдов О.С., Чурюканов М.В. Диагностика диабетической полиневропатии в первичном звене здравоохранения. Российский журнал боли. 2021; 19 (2): 47–53. DOI: 10.17116/pain20211902147
- Khramilin V.N., Strokov I.A., Davydov O.S., Churyukanov M.V. Diagnosis of diabetic polyneuropathy in primary health care. The Russian Journal of Pain. 2021; 19 (2): 47–53. (In Russ.). DOI: 10.17116/pain20211902147
- Гурьева И.В., Онучина Ю.С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 103–109.
- Guryeva I.V., Onuchina Ju.S. Modern approaches to the definition, diagnosis and classification of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment. Consilium medicum. 2016; 18 (12): 103–9. (In Russ.).
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицинское информационное агентство. 2011. 439 с.
- Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabetic neuropathy. M.: Medical Information Agency; 2011. 439 p. (In Russ.).
- Фокина А.С., Строчков И.А., Демуря Т.А. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления. Российский медицинский журнал. 2017; (9): 572–8.
- Fokina A.S., Strokov I.A., Demura T.A. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. Methods of its early detection. Russian Medical Journal. 2017; (9): 572–8. (In Russ.).
- Lauri M., Karayianni C., Kanaka-Gantenbein C. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. Diabetes Metab. 2012; 38 (4): 281–9. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.02.006
- Алимова И.А. Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 3: 114–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-114-123
- Alimova I.L. Diabetic neuropathy in children and adolescents: unresolved problems and new opportunities. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; 3: 114–123. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-114-123
- Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetes Care. 2010; (33): 2285–2293. DOI: 10.2337/dc10-1303
- Nebuchennykh M., Loseth S., Lindal S., Mellgren S.I. The value of skin biopsy with recoding of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. J. Neurol. 2009; (7): 1067–75. DOI: 10.1007/s00415-009-5065-y
- Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O., Kennedy W.R., Leger J.M., Mellgren S.I., Nolano M. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the Use of Skin Biopsy in the Diagnosis of Small Fibre Neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Societies and the Peripheral Nerve Society. European J. of Neurology. 2010; (7): 903–49.
- Ахмеджанова А.Т., Мандра Е.В. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению. Медицинский совет. 2022; 16 (23): 86–92. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92
- Ahmedzhanova L.T., Mandra E.V. Bolevaya diabeteskaya polinevropatiya: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu. Meditsinskiy sovet. 2022; 16 (23): 86–92. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92
- Баринин А.Н., Телышева Ю.Б., Эмих Е.В., Мохоева А.С. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2023; (14): 18–30. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-14-18-30
- Barinov A.N., Telysheva Yu.B., Emikh E.V., Moshkoeva A.S. Modern approaches to the diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. Effective pharmacotherapy. 2023; (14): 18–30. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-14-18-30
- Pritchard N., Edwards K., Russell A.W. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. Diabet. Care. 2015; (4): 671–75. DOI: 10.2337/dc14-2114
- Tavakoli M., Hossain P., Malik R.A. Clinical applications of corneal confocal microscopy. Clin Ophthalmol. 2008 Jun; 2 (2): 435–45. DOI: 10.2147/oph.s1490
- Malik R.A., Kallnikos P., Abbott C.A., van Schie C.H., Morgan P., Efron N., Boulton A.J. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fiber damage and repair in diabetic patients. Diabetologia. 2003 May; 46 (5): 683–8. DOI: 10.1007/s00125-003-1086-8
- Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallnikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A.J., Efron N., Malik R.A. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. Diabetes. 2007 Aug; 56 (8): 2148–54. DOI: 10.2337/db07-0285
- Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. Neuron. 2017; 93 (6): 1296–1313. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005
- De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levocarnitine) in the treatment of diabetic neuropathy: A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D. 2002; 3 (4): 223–231. DOI: 10.2165/00126839-200203040-00001
- Li S., Chen X., Li Q. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomised, double-blind, controlled trial. J Diabetes Investig. 2016; 7 (5): 777–785. DOI: 10.1111/jdi.12493

36. Dziemidok P. et al. Current glycaemic control has no impact on the advancement of diabetic neuropathy. *Ann Agric Environ Med*. 2012; 19 (4): 742–5.
37. Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers*. 2019; 5 (1): 1–18.
38. Cohen K. et al. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015; 40 (6): 372.
39. Храмылин В.Н., Давыдов О.С. Болевая диабетическая полинейропатия: диагностика и лечение с позиций доказательной медицины. *Российский журнал боли*. 2021; (4): 44–59. DOI: 10.17116/pain20211904144
40. Храмылин В.Н., Давыдов О.С. Painful diabetic polyneuropathy: diagnosis and treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *The Russian Journal of Pain*. 2021; (4): 44–59. (In Russ.). DOI: 10.17116/pain20211904144
41. Искра Д.А., Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Роль патогенетической терапии при диабетической полинейропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 1: 44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-44-50
42. Iskra D.A., Kovalchuk V.V., Barantsevich E.R. The role of pathogenetic therapy in diabetic polyneuropathy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021; 1: 44–50. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-44-50
43. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Роль витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2010; 7–8: 18–20.
44. Ametov A.S., Soluyanov T.N. The role of group vitamins in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Medical Council*. 2010; 7–8: 18–20. (In Russ.).
45. Пилипович А.А. Применение витаминов группы В в терапии полинейропатии разного генеза. *Кардиосовет*. 2018; 2: 36–42. DOI: 10.26442/2221-7185.2018.2.36-42
46. Pilipovich A.A. The use of B vitamins in the therapy of polyneuropathy of various origins. *Cardiosovet*. 2018; 2: 36–42. (In Russ.). DOI: 10.26442/2221-7185.2018.2.36-42
47. Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Мониторинг клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полинейропатии в процессе метаболической терапии. *Доктор.ру*. 2017; 1 (130): 25–29. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-kliniko-neyrofiziologicheskikh-pokazateley-pri-diabeticheskoy-polineyropatii-v-protsesse-metabolicheskoy-terapii>
48. Karakulova Yu.V., Filimonova T.A. Monitoring of clinical and neurophysiologic parameters in diabetic polyneuropathy in the process of metabolic therapy. *Doctor.ru*. 2017; 1 (130): 25–29. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-kliniko-neyrofiziologicheskikh-pokazateley-pri-diabeticheskoy-polineyropatii-v-protsesse-metabolicheskoy-terapii> (In Russ.).
49. Доскина Е.В. Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 46: 30–35.
50. Doskina E.V. The use of B vitamins in the pathogenetic treatment of diabetic polyneuropathy. *Effective pharmacotherapy*. 2012; 46: 30–35. (In Russ.).
51. Храмылин В.Н., Андреева В.А. Эффективность α-липовой кислоты при диабетической полинейропатии. *Consilium medicum*. 2015; 17 (9): 144–148.
52. Khramilin V.N., Andreeva V.A. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic polyneuropathy. *Consilium medicum*. 2015; 17 (9): 144–148. (In Russ.).
53. Сивоус Г.И. Альфа-липовая кислота в лечении диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков. *Фарматека*. 2003; 8 (71).
54. Sivous G.I. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents. *Pharmateka*. 2003; 8 (71). (In Russ.).
55. Светлана Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирзан Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктазида БВ в лечении диабетической периферической сенсорной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2007; 10 (1): 36–41. DOI: 10.14341/2072-0351-5913
56. Svetlana G.N., Kuraeva T.L., Hodzhamiyran N.L., Peterkova V.A. Results of application of Tioktazid BV in the treatment of diabetic peripheral sensory neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Saharny diabet*. 2007; 10 (1): 36–41. (In Russ.). DOI: 10.14341/2072-0351-5913
57. Копелевич В.М. Применение ацетил L-карнитина (карнитин) в клинической практике: Методическое пособие. М., 2010. Доступно по ссылке: <https://medi.ru/info/10539/>
58. Kopelevich V.M. The use of acetyl L-carnitine (carnitine) in clinical practice: Methodical manual. M., 2010. Available on: <https://medi.ru/info/10539/> (In Russ.).
59. Sun Y., Shu Y., Liu B. A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Exp Ther Med*. 2016; 12 (6): 4017–4024. DOI: 10.3892/etm.2016.3871
60. Maestri A., De Pasquale Ceratti A., Cundari S. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori*. 2005; 91 (2): 135–138. DOI: 10.1177/030089160509100206
61. Bianchi G., Vitali G., Caraceni A. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur. J. Cancer*. 2005; 41 (12): 1746–1750. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.028
62. Li S., Li Q., Li Y. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015; 10 (3): 79. DOI: 10.1371/journal.pone.0119479
63. Неудачин Е.В. Роль левокарнитина в реабилитации детей с перинатальной патологией. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019; 3: 115–121. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190625
64. Neudachin E.V. Role of levocarnitine in rehabilitation of children with perinatal pathology. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019; 3: 115–121. (In Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190625
65. Каракулова Ю.В., Кайгородова Н.Б., Батуева Е.А. Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической нейропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; (3): 13–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2333
66. Karakulova Yu.V., Kaygorodova N.B., Batueva E.A. Activation of humoral serotonin and endogenous neurotrophins under the influence of therapy in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013; (3): 13–7. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2333
67. Кукушкин М.Л., Супонева Н.А., Давыдов О.С., Искра Д.А., Строчков И.А., Храмылин В.Н., Чурюканов М.В. Резолюция экспертного совета «Возможности препарата Цитофлавин у пациентов с диабетической полинейропатией» по результатам исследования «Эффективность и безопасность комбинированного метаболического препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарную кислоту, для лечения диабетической нейропатии: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах (CYLINDER)». *Российский журнал боли*. 2023; 21 (3): 59–65. DOI: 10.17116/pain20232103159
68. Kukushkin M.L., Suponeva N.A., Davydov O.S., Iskra D.A., Strokov I.A., Khramilin V.N., Churyukanov M.V. Expert Panel opinion «Possibilities of Cytoflavin in Patients with Diabetic Polyneuropathy» based on the results of the study «Efficacy and safety of combined metabolic medication containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multiple-center randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER)». *Russian Journal of Pain*. 2023; 21 (3): 59–65. (In Russ.). DOI: 10.17116/pain20232103159
69. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (11–12): 67–74. DOI: 10.17116/jnevro201711711267-74
70. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Egorova E.S., Surovceva A.V. Effectiveness of cytoflavin in disseminated encephalomyelitis in children. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117 (11–12): 67–74. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711711267-74
71. Ковальчук В.В., Зуева И.Б., Веришвили И.В., Кортушвили М.Г. Применение препарата цитофлавин в неврологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (5–2): 46–50. DOI: 10.17116/jnevro20181185246
72. Kovalchuk V.V., Zueva I.B., Verishvili I.V., Kortushvili M.G. Application of cytoflavin in neurology and pediatrics as a factor of increasing the effectiveness of therapy in patients with damage to the central nervous system of various etiologies. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118 (5–2): 46–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20181185246
73. Корякина О.В., Ковтун О.П., Фечина Л.Г., Базарный В.В., Резаикин А.В. Результаты оценки нейрометаболической и реабилитационной терапии вилкристиновой полинейропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Уральский медицинский журнал*. 2023; 22 (6): 124–135. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135
74. Koryakina O.V., Kovtun O.P., Fechina L.G., Bazarny V.V., Rezaikin A.V. Results of evaluation of neurometabolic and rehabilitation therapy of vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*. 2023; 22 (6): 124–135. (In Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135

Статья поступила / Received 07.05.2024
Получена после рецензирования / Revised 14.08.2024
Принята к публикации / Accepted 05.09.2024

Сведения об авторах

Корякина Оксана Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии¹. ORCID: 0000-0002-4595-102

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., проф., академик РАН, ректор¹. ORCID: 0000-0002-5250-7351

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., проф., кафедры патологической физиологии¹. ORCID: 0000-0003-0966-9571

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф., кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии с курсом остеопатии². ORCID: 0000-0001-5405-7182

Болдырева Юлия Викторовна, к.м.н., доцент кафедры биологической химии². ORCID: 0000-0002-3276-7615

Орехова Надежда Эдуардовна, студентка педиатрического факультета¹. ORCID: 0009-0005-5597-2637

Хрущева Елена Александровна, студентка педиатрического факультета¹. ORCID: 0009-0008-5530-3363

Шоева Судоба Махмудовна, студентка педиатрического факультета¹. ORCID: 0009-0001-8282-2774

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия
² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

Автор для переписки: Корякина Оксана Валерьевна. E-mail: koryakina09@mail.ru

Для цитирования: Корякина О.В., Ковтун О.П., Базарный В.В., Лебедев И.А., Болдырева Ю.В., Орехова Н.Э., Хрущева Е.А., Шоева С.М. Современные аспекты диабетической полинейропатии у детей. *Медицинский алфавит*. 2024; (21): 31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-31-35>

About authors

Koryakina Oksana V., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology and Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0002-4595-102

Kovtun Olga P., DM Sci (habil.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, rector¹. ORCID: 0000-0002-5250-7351

Bazarny Vladimir V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pathological Physiology¹. ORCID: 0000-0003-0966-9571

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Topographic Anatomy and Operative Surgery with a Course of Osteopathy². ORCID: 0000-0001-5405-7182

Boldyreva Yuliya V., PhD Med, associate professor at Dept of Biological Chemistry². ORCID: 0000-0002-3276-7615

Orehova Nadegda E., pediatrics student¹. ORCID: 0009-0005-5597-2637

Khrushchev Elena A., pediatrics student¹. ORCID: 0009-0008-5530-3363

Shoeva Sudoba M., pediatrics student¹. ORCID: 0009-0001-8282-2774

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Koryakina Oksana V. E-mail: koryakina09@mail.ru

For citation: Koryakina O.V., Kovtun O.P., Bazarny V.V., Lebedev I.A., Boldyreva Yu.V., Orehova N.E., Khrushchev E.A., Shoeva S.M. Current aspects of diabetic polyneuropathy in children. *Medical alphabet*. 2024; (21): 31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-31-35>

Психопатологические аспекты парасуицидального поведения у подростков и молодых людей

С. П. Онищук, А. В. Копытов

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение психопатологической симптоматики в сочетании с самоповреждающим поведением для разработки профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Обследованы лица в возрасте от 18 до 35 лет. Основная группа включала лиц с самоповреждениями в анамнезе, контрольная – условно здоровых. Все участники проходили структурированное интервью и стандартизированные опросники: SCL-90-R, опросник склонности к отклоняющемуся поведению, опросник «Способы совладающего поведения». Проведена оценка выраженности психопатологической симптоматики, мотивации и другие характеристики парасуицидального поведения.

Результаты. Общая выборка составила 77 респондентов и была поделена на основную (ОГ) ($n=39$) и контрольную (КГ) ($n=38$) группы. Выявлены корреляции между основными характеристиками самоповреждающего поведения. По опроснику SCL-90-R, в ОГ более высокие показатели по шкалам: соматизация, навязчивость, сенситивность, депрессия, тревожность, враждебность, фобическая тревожность, паранойальность, психотизм ($p<0,01$). У лиц из ОГ доминировала копинг-стратегия «бегство» ($p<0,05$). По опроснику склонности к отклоняющемуся поведению, у лиц из ОГ, в сравнении с КГ, более выражены: преодоление норм и правил; агрессия и насилие; волевой контроль; аддитивное, саморазрушающее и делинквентное поведение ($p<0,05$). Выявлены взаимосвязи между регулярностью самоповреждения и использованием множественных видов самоповреждения ($r=0,497$; $p<0,01$), преследованием внутренних целей ($r=0,333$; $p<0,05$), возникновением положительных эмоций после самоповреждения ($r=0,352$; $p<0,05$), а также возрастающим желанием прекратить данное поведение ($r=0,359$; $p<0,05$), трудностью в достижении ремиссии ($r=-0,553$; $p<0,01$). Переживание негативных эмоций после акта самоповреждения отрицательно связано с использованием множественных видов самоповреждения ($r=-0,412$; $p<0,01$) и аддитивным поведением ($r=-0,408$; $p<0,05$).

Заключение. Подростки и молодые люди, имеющие в анамнезе самоповреждения, значительно отличаются от сверстников наличием сопутствующей психопатологической симптоматики. Регулярность самоповреждающего поведения ассоциируется с использованием множественных видов самоповреждения и трудностями в достижении ремиссии. Мы считаем, что полученные нами данные обладают клинической значимостью и могут быть учтены при разработке профилактических мероприятий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоагрессивное поведение, самоповреждающее поведение, парасуицид, подростки, молодые люди, копинг-стратегии, SCL-90-R, отклоняющееся поведение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. **Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом УЗ «МГКЦ психиатрии и психотерапии» от 18.09.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Psychopathological Aspects of Parasuicidal Behavior in Adolescents and Young Adults

S. P. Onishchuk, A. V. Kopytov

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

SUMMARY

Objective. The aim of this study was to determine the psychopathological symptoms associated with self-harming behavior in order to develop preventive measures.

Materials and Methods. We included individuals aged 18 to 35. The main group consisted of individuals with a history of self-harming behavior, while the control group included individuals without any history of self-harming behavior. All participants completed a structured interview and the following questionnaires: SCL-90-R, the questionnaire of propensity to deviant behavior, and the «Coping Behavior Methods» questionnaire. We assessed the severity of psychopathological symptoms, motivation, and other characteristics of self-harming behavior.

Results. A total of 77 participants were included, divided into the main ($n=39$) and control ($n=38$) groups. Correlations were identified between the main characteristics of self-harming behavior. According to the SCL-90-R questionnaire, individuals with a history of self-harming behavior had higher scores in somatization, obsessions, sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoia, and psychoticism ($p<0,01$). The «avoidance» coping strategy was more prevalent in the main group ($p<0,05$). According to the questionnaire of propensity to deviant behavior, individuals in the main group had higher scores in overcoming rules, aggression and violence, volitional control, and addictive, self-destructive, and delinquent behavior ($p<0,05$). There were correlations between the regularity of self-harming behavior and the use of multiple types of self-harming behavior ($r=0,497$; $p<0,01$), pursuit of internal goals ($r=0,333$; $p<0,05$), occurrence of positive emotions after self-harm ($r=0,352$; $p<0,05$), increasing desire to stop this behavior ($r=0,359$; $p<0,05$), and difficulty achieving remission ($r=-0,553$; $p<0,01$). Experiencing negative emotions after an act of self-harm was negatively associated with the use of multiple types of self-harming behavior ($r=-0,412$; $p<0,01$) and addictive behavior ($r=-0,408$; $p<0,05$).

Conclusion. Adolescents and young adults with a history of self-harming behavior differ significantly from their peers in the presence of concomitant psychopathological symptoms. The regularity of self-harming behavior is associated with the use of multiple types of self-harming behavior and difficulty achieving remission. Our findings have clinical significance and may be incorporated into the development of preventive measures.

KEYWORDS: self-Injurious Behavior, Intentional Self Injury, Parasuicide; adolescents, young adults, SCL-90-R, Coping Strategies, deviant behavior.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Minsk City Clinical Center for Psychiatry and Psychotherapy from 18.09.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Введение

Согласно общепринятой концепции, парасуицид является намеренным аутоагрессивным актом, не повлекшим за собой летальный исход. В отечественной клинической практике принято делить суицидальные попытки на истинные и демонстративно-шантажные [1]. В последнее время наблюдается рост числа авторов, которые рассматривают самоповреждения не только в контексте суицидальных намерений [2–3]. Изучение психологических особенностей лиц с самоповреждениями открывает новые терапевтические и профилактические возможности.

Самоповреждающее поведение встречается примерно у 17,2% подростков, его распространенность снижается в молодом и взрослом возрасте. Подростковый период является критическим периодом в развитии мозга благодаря повышенной нейропластичности, которая потенцирует риски возникновения психических расстройств [4]. В этот период психологические реакции подростков балансируют на грани нормы и патологии, что делает поведенческие отклонения практически неизбежными. По современным данным, самоповреждающее поведение существенно влияет на когнитивное и эмоциональное развитие подростков. Кроме того, оно способствует формированию дезадаптивных копинг-стратегий, которые могут переходить во взрослую жизнь. Лица с повышенной эмоциональной лабильностью могут использовать самоповреждения как дезадаптивную копинг-стратегию для регуляции негативных эмоций.

Тема сочетания психических и поведенческих расстройств с паттернами самоповреждающего поведения регулярно упоминается в современных научных исследованиях [5–6]. К коморбидным психическим и поведенческим расстройствам относятся: расстройства адаптации; аффективные расстройства (расстройства настроения); тревожные расстройства; расстройства эмоций и поведения; расстройства личности; а также расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ.

Обнаружено множество общих черт, объединяющих людей с паттернами самоповреждения и лиц с аддиктивным поведением, такие как социально-демографические характеристики, личностные особенности, коморбидные психические расстройства и использование этими людьми идентичной терминологии на интернет-площадках [7–9]. Так, диагноз «несуицидального самоповреждения» в DSM-5 выставляется по модифицированным критериям из раздела «Расстройства, связанные с приемом ПАВ». Природа самоповреждающего поведения заключается в том, что нарастающие негативные эмоции приводят к акту самоповреждения, который временно облегчает состояние. Однако после этого возникают чувства стыда и вины, усиливающие внутреннее напряжение и приводящие к повторению цикла.

Следует обратить внимание на пограничные виды аутоагрессии, воспринимаемые в обществе как социально приемлемые, например, телесные модификации в виде татуировок, пирсинга болевых зон (брови, язык, нос, гени-талии). В таких случаях каждый случай самоповреждения необходимо рассматривать индивидуально, поскольку аутоагрессивные тенденции индивида могут как скрываться, так и быть неосознаваемыми [10].

Понимание комплексных механизмов, лежащих в основе самоповреждающего поведения, и выявление коморбидных с самоповреждающим поведением психических расстройств позволит разработать более эффективные стратегии, направленные на профилактику аутоагрессии.

Цель нашего исследования – определение психопатологической симптоматики у лиц, имеющих в анамнезе парасуицидальное поведение для разработки профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Исследование проводилось методом «случай-контроль» с направленным набором групп. Набор пациентов для клинической выборки осуществлялся в психиатрическом отделении № 2 УЗ «МГКЦ психиатрии и психотерапии», где оказывается специализированная медицинская помощь пациентам с пограничными нервно-психическими расстройствами.

Общая выборка составила 77 респондентов и была поделена на две группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ). В ОГ были включены лица с самоповреждениями в анамнезе. Основные клиничко-демографические характеристики респондентов обеих групп представлены в *таблице 1*.

Средний возраст респондентов обеих групп составил 22 (21–23) года. Группы сравнения оказались сопоставимы по возрасту, полу, уровню формального образования, месту рождения и месту жительства, без значимых различий ($U=769$; $p=0,771$; $\chi^2=0,106$; $p=0,744$; $\chi^2=5,398$; $p=0,066$; $\chi^2=0,106$; $p=0,802$; $\chi^2=2,001$; $p=0,494$).

В ОГ было больше субъектов с наследственной отягощенностью по психическим расстройствам, татуировкам, злоупотреблением ПАВ в анамнезе ($\chi^2=16,240$; $p<0,01$; $\chi^2=17,021$; $p<0,01$; $\chi^2=18,323$; $p<0,01$).

В основной группе 51,3% ($n=20$) респондентов применяли только один способ самоповреждения, а 48,7% ($n=19$) – множественные.

Критерии включения в ОГ: 1) самоповреждающее поведение в анамнезе; 2) прохождение стационарного

Таблица 1
Клиничко-демографическая характеристика выборки

Характеристики выборки		ОГ (n=39)	КГ (n=38)
Возраст, года (среднее значение, диапазон)		22(19–23)	21(21–22)
Соотношение м/ж		15/24	16/22
Образование	Среднее, абс. (%)	12 (31,6)	4 (10,5)
	Среднее специальное, абс. (%)	20 (51,3)	28 (73,7)
	Высшее, абс. (%)	7 (18,4)	6 (15,8)
Место рождения	Город, абс. (%)	29 (74,4)	27 (71,1)
	Село, абс. (%)	10 (25,6)	11 (28,9)
Место жительства	Город, абс. (%)	37 (94,9)	38 (100)
	Село, абс. (%)	2 (5,1)	–
Наследственность	Не отягощена, абс. (%)	13 (33,3)	30 (78,9)
	Отягощена, абс. (%)	26 (66,7)	8 (21,1)
Проблемы с ПАВ	Нет, абс. (%)	20 (51,3)	36 (94,7)
	Да, абс. (%)	19 (48,7)	2 (5,3)
Татуировки	Нет, абс. (%)	9 (23,1)	27 (71,1)
	Да, одна/две, абс. (%)	15 (38,5)	8 (21,1)
	Да, множественные, абс. (%)	15 (38,5)	3 (7,9)

Таблица 2
Виды мотивации и другие характеристики парасуицидального поведения у лиц из ОГ

Дополнительные вопросы	Перекодированный ответ	
	Да	Нет
	абс. (%)	
Положительные чувства после акта самоповреждения	35 (89,7)	4 (10,3)
Отрицательные чувства после акта самоповреждения	9 (23,1)	30 (76,9)
Внутренние цели	30 (76,9)	9 (23,1)
Внешние цели	16 (41)	23 (59)
Попытки перестать наносить себе самоповреждения	21 (53,8)	17 (43,6)
Ремиссия	15 (38,5)	23 (59)

лечения в УЗ «МГКЦ психиатрии и психотерапии»; 3) психические расстройства непсихотического уровня; 4) согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в КГ: 1) отсутствие самоповреждающего поведения в анамнезе; 2) сопоставимость с ОГ по ключевым переменным (возрасту, полу, уровню формального образования, $p>0,05$); 3) согласие на участие в исследовании.

Из выборки исключались лица: 1) не прошедшие структурированное интервью и 2 опросника; 2) страдающие психическими расстройствами, не входящими в рубрики: F4 (невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства), F6 (расстройства личности и поведения в зрелом возрасте), F21 (шизотипическое расстройство); 3) в возрасте старше 35 лет; 4) отказавшиеся от участия в исследовании; 5) имеющие хроническую соматическую патологию; 6) с выраженными когнитивными нарушениями.

В ходе исследования использовались: структурированное интервью, опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R), опросник «Способы совладающего поведения» (Р. Лазарус), опросник склонности к отклоняющемуся поведению (А. Н. Орел) [12–14]. В рамках интервью лицам с самоповреждениями в анамнезе дополнительно задавались открытые вопросы: 1. Какие повреждения вы себе наносили (наносите)? Опишите. 2. Какие чувства вы испытывали после нанесения себе повреждения? 3. С какой целью вы наносили себе повреждения? 4. Были ли у вас попытки перестать наносить себе повреждения? Если да, то чем закончились? 5. Как часто вы наносили (наносите) себе повреждения?

Частота нанесения самоповреждений была перекодирована в бинарную переменную: единичные случаи самоповреждающего поведения (<5 за последний год) и множественные (>5 за последний год). Чувства, испытываемые лицами после акта самоповреждения, были перекодированы в положительные (облегчение, удовлетворение, успокоение) и отрицательные (вина, стыд, страх). Цели самоповреждающего поведения были разделены на внутренние (избавление от негативных чувств, обрыв навязчивых мыслей и др.) и внешние (крик о помощи, манипуляция близкими людьми, разрешение конфликтных ситуаций и др.) [11]. Учитывались попытки перестать наносить себе самоповреждения, субъективно осознаваемые. Если какая-либо из попыток завершалась успешно, и респондент отмечал отсутствие актов самоповреждения в течение последнего года и более, фиксировалась ремиссия.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился при помощи статистического пакета программы STATISTICA 10.0 (SN: BXXR207F383502FA-D), дополненного программой SPSS 21.0. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивалось критериями Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В зависимости от распределения переменные были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) или медианы и межквартильного интервала (Me ; $Q1$ – $Q3$). Для нахождения различий между группами использовался t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни. Обработка категориальных переменных проводилась посредством критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между переменными использовался корреляционный анализ Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p<0,05$.

Результаты

В результате статистической обработки данных установлено, что 71,8 % ($n=28$) опрошенных лиц совершали самоповреждающие действия более 5 раз за последний год, в то время как 28,2 % ($n=11$) указали на менее 5 актов самоповреждения за тот же период.

Большинство респондентов испытывали положительные чувства и не испытывали отрицательных чувств после акта самоповреждения, преследовали внутренние цели и пытались прекратить наносить себе самоповреждения, при этом меньшая часть достигла ремиссии (табл. 2).

По результатам статистической обработки данных из трех вышеупомянутых опросников обнаружены множественные различия ($p_{\text{Пирсона}} < 0,01$) между лицами, имеющими самоповреждающее поведение в анамнезе, и группой контроля (табл. 3–4).

По итогам исследования выраженность психопатологической симптоматики превалирует в основной группе. Респонденты с самоповреждениями в анамнезе имеют более высокие показатели по всем основным, а также по оценочным шкалам опросника выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) (табл. 2).

Высокие показатели по шкале «Соматизация» могут отражать склонность лиц из основной группы фокусироваться на соматических ощущениях и переживать дистресс, связанный с восприятием телесной дисфункции. Это может проявляться в виде полиморфных жалоб со стороны различных органов и систем.

Высокие показатели по шкале «Обсессивность-компульсивность» указывают на присутствие у лиц с самоповреждениями навязчивых, трудноконтролируемых мыслей и компульсивных действий.

Высокие значения по шкале «Межличностная сенситивность» демонстрируют выраженное чувство субъективной личностной неполноценности и дискомфорт в процессе межличностного взаимодействия.

Высокие показатели по шкале «Депрессия» отражают присутствие у лиц с самоповреждениями «спектра» депрессивной симптоматики: от пониженного настроения до суицидальных мыслей.

Высокие показатели по шкале «Тревожность» свидетельствуют о наличии у лиц из основной группы напряжения, гипервигилитета, руминаций, нефабулируемой тревоги и вегетативных эквивалентов тревожности.

Высокие баллы по шкале «Враждебность» указывают на склонность лиц с самоповреждениями к регулярному переживанию, раздражительности, злости и агрессии.

Высокие показатели по шкале «Фобическая тревожность» отражают наличие у лиц из основной группы иррациональных страхов и избегающего поведения.

Высокие показатели по шкале «Паранойальность» могут свидетельствовать о наличии у респондентов из основной группы параноидных идей и подозрительности.

Высокие показатели по шкале «Психотизм» могут указывать на присутствие лиц с самоповреждениями шизоидных паттернов и даже психотической симптоматики.

Лица из основной группы также характеризовались повышенными значениями по общему индексу тяжести симптомов и индексу наличного симптоматического дистресса, что указывает на наличие выраженных симптомов и переживаемого дистресса.

В целом полученные данные демонстрируют, что респонденты из ОГ характеризуются более выраженной психопатологической симптоматикой по всем основным шкалам опросника SCL-90-R. Это отражает их предрасположенность к широкому спектру психических и поведенческих расстройств, включая обсессивно-компульсивные, соматоформные, тревожные, аффективные, а также обозначает их склонность к межличностной сенситивности, враждебности, фобическим реакциям и психотическим эпизодам. Представители основной группы демонстрируют более высокие показатели по всем шкалам, измеряющим склонность к отклоняющемуся поведению (табл. 3).

Высокие показатели по шкале склонности к преодолению норм и правил указывают на выраженную готовность лиц из ОГ к отрицанию общепринятых ценностей, проявлению нонконформистских тенденций и стремлению противопоставлять собственные установки групповым нормам.

Высокие показатели по шкале склонности к аддиктивному поведению свидетельствуют о большей готовности лиц с самоповреждениями к реализации аддиктивного поведения, то есть к уходу от реальности посредством изменения своего психического состояния.

Высокие показатели по шкале склонности к самоповреждающему и саморазрушающему поведению отражают выраженную склонность лиц из основной группы к рискованному, аутоагрессивному поведению, низкую ценность собственной жизни, выраженную потребность в острых ощущениях и присутствие мазохистических тенденций.

Высокие показатели по шкале склонности к агрессии и насилию демонстрируют более выраженную готовность лиц из основной группы к реализации агрессивных форм поведения, к решению проблем посредством применения насилия и к склонности использовать унижение других как способ самоутверждения.

Высокие показатели по шкале волевого контроля указывают на меньшую способность респондентов из основной группы контролировать поведенческие проявления эмоциональных реакций, сдерживать свои чувственные влечения и потребности.

Таблица 3
Результаты сравнительного анализа групп по опроснику
выраженности психопатологической симптоматики

Показатель	ОГ	КГ	P-value
Симптоматический опросник SCL-90-R			
Me (Q1–Q3)			
Соматизация	1,42(0,89–2,44)	0,5(0,17–0,77)	0,000**
Навязчивости	2,3(1,5–2,73)	0,8(0,5–1,15)	0,000**
Сенситивность	2,11(1,30–2,79)	0,89(0,56–1,44)	0,000**
Депрессия	2,54(1,67–2,92)	0,62(0,36–1,17)	0,000**
Тревожность	2,2(1,38–2,7)	0,6(0,2–0,9)	0,000**
Враждебность	1,415(0,5–2,54)	0,5(0,17–0,83)	0,000**
Фобическая тревожность	1,14(0,55–2,21)	0,14(0,00–0,57)	0,000**
Паранойальность	1,33(0,5–2,17)	0,5(0,33–1)	0,001**
Психотизм	1,15(0,8–1,5)	0,2(0,075–0,56)	0,000**
Общий индекс тяжести симптомов	1,825(1,33–2,36)	0,48(0,34–0,92)	0,000**
Индекс наличного симптоматического дистресса	2,27(2,01–2,73)	1,42(1,2–1,59)	0,000**

Примечание: * – уровень значимости равен $p < 0,05$; ** – уровень значимости равен $p < 0,01$.

Таблица 4
Результаты сравнительного анализа групп по опроснику
«Определение склонности к отклоняющемуся поведению»

Показатель	ОГ	КГ	P-value
Определение склонности к отклоняющемуся поведению			
Me (Q1–Q3)			
Преодоление норм и правил	51,08±10,16	44,46±10,21	0,006**
Аддиктивное поведение	51,82±8,06	46,65±9,79	0,015*
Саморазрушающее поведение	49,26±13,04	40,56±11,89	0,003**
Агрессия и насилие	45,32±12,46	38±9,71	0,006*
Волевой контроль	55,5(47–65)	44(38–53)	0,000**
Делинквентное поведение	57,82±9,1	48,84±8,59	0,000**

Примечание: * – уровень значимости равен $p < 0,05$; ** – уровень значимости равен $p < 0,01$.

Высокие показатели по шкале склонности к делинквентному поведению отражают предрасположенность лиц из основной группы к реализации противоправных, делинквентных форм поведения, к нарушению социальных и правовых норм.

Таким образом, лица из основной группы, в сравнении с лицами из контрольной группы, характеризуются более выраженной склонностью к отклоняющемуся поведению, включающему нарушение социальных норм, агрессивные, аутоагрессивные и аддиктивные тенденции, а также относительно меньшей способностью к волевому контролю эмоциональной сферы. Данные особенности могут быть обусловлены как личностными характеристиками, так и социальными факторами и требуют дальнейшего изучения.

По результатам опросника «Способы совладающего поведения», копинг-стратегия «бегство-избегание» более выражена в основной группе (медиана – 66, межквартильный размах – 55–74) по сравнению с контрольной группой (медиана – 58,5, межквартильный размах – 51,75–65,5), с уровнем значимости $p_{\text{Пирсона}} = 0,02$.

Данная стратегия включает уклонение от проблем через отрицание, уход в фантазии и отвлечение. При ее выраженности могут возникать неконструктивные формы поведения, такие как полное игнорирование проблем, уклонение от ответственности, пассивность, раздражительность,

Таблица 5
Показатели взаимосвязей между частотой и другими характеристиками самоповреждающего поведения у лиц из ОГ

Характеристики самоповреждающего поведения	Коэффициент корреляции Спирмена	P-value
Один вид самоповреждения	-0,497**	0,001
Множественные виды самоповреждения	0,497**	0,001
Внутренние цели самоповреждения	0,333*	0,038
Положительные чувства после акта самоповреждения	0,352*	0,028
Попытки перестать наносить себе самоповреждения	0,359*	0,027
Ремиссия	-0,553**	0,0001

Примечание: * – корреляция значима на уровне $p < 0,05$; ** – корреляция значима на уровне $p < 0,01$.

Таблица 6
Значимые корреляции между отрицательными чувствами после акта самоповреждения и характеристиками самоповреждающего поведения у лиц из ОГ

Характеристики самоповреждающего поведения	Коэффициент корреляции Спирмена	P-value
	Отрицательные чувства после акта самоповреждения	
Один вид самоповреждения	0,412**	0,009
Множественные виды самоповреждения	-0,412**	0,009
Положительные чувства после акта самоповреждения	-0,617**	0,0001
Аддитивное поведение	-0,408*	0,011

Примечание: * – корреляция значима на уровне $p < 0,05$; ** – корреляция значима на уровне $p < 0,01$.

переедание и употребление алкоголя. Она имеет потенциал к временному снижению эмоционального напряжения, однако в долгосрочной перспективе является дезадаптивной.

По результатам корреляционного анализа обнаружены значимые взаимосвязи между частотой и различными характеристиками самоповреждающего поведения у лиц из основной группы (табл. 5).

Выявлена умеренная отрицательная связь между частотой самоповреждающего поведения и использованием одного вида самоповреждений. Это указывает на то, что при использовании одного вида самоповреждений частота, или регулярность, самоповреждающего поведения снижается.

Напротив, обнаружена положительная связь между частотой самоповреждающего поведения и множественными видами самоповреждений, что указывает на увеличение регулярности аутоагрессивных актов при использовании нескольких видов самоповреждающего поведения.

Также выявлена умеренная положительная связь между частотой самоповреждающего поведения и внутренними целями самоповреждений. Полученный результат указывает на то, что лица, преследующие внутренние цели при самоповреждении, склонны к их более частому совершению. К внутренним целям можно отнести стабилизацию аффективной сферы, уход от навязчивых мыслей, самонаказание, получение удовольствия.

Положительные чувства, испытываемые после акта самоповреждений, также показали положительную взаимосвязь с частотой самоповреждающего поведения, что

указывает на возможное подкрепление данного поведения через положительные эмоциональные переживания.

Попытки прекратить самоповреждающее поведение коррелировали с его частотой, что указывает на то, что чем чаще индивиды прибегают к самоповреждению, тем сильнее выражено их желание прекратить это поведение. Полученный результат также свидетельствует о формировании зависимости от самоповреждающего поведения и возрастании внутреннего конфликта, что значительно усложняет процесс отказа и требует сложных терапевтических вмешательств.

Также обнаружена заметная отрицательная связь между частотой самоповреждающего поведения и установлением ремиссии (отсутствие самоповреждающего поведения в течение одного года и более). Следовательно, более частое самоповреждение усложняет процесс достижения устойчивой ремиссии, что подчеркивает необходимость раннего вмешательства для предотвращения закрепления самоповреждающего поведения и облегчения пути к выздоровлению.

По результатам исследования установлены значимые корреляционные связи между переживанием негативных эмоций после акта самоповреждения и характеристиками самоповреждающего поведения у респондентов из основной группы (табл. 6).

Во-первых, выявлена умеренная положительная связь между переживанием отрицательных чувств после акта самоповреждения и использованием одного вида самоповреждений. Это указывает на то, что у индивидов, использующих только один вид самоповреждений, более выражены негативные эмоции после акта самоповреждения.

Во-вторых, обнаружена умеренная отрицательная связь между переживанием отрицательных чувств после акта самоповреждения и множественными видами самоповреждений. Таким образом, лица, имеющие более одного вида самоповреждающего поведения в анамнезе, менее склонны испытывать отрицательные эмоции после акта самоповреждения.

Следующий результат демонстрирует заметную отрицательную корреляционную связь между проживанием положительных и отрицательных эмоциональных ощущений после акта самоповреждения. Результат указывает на то, что один и тот же человек может одновременно испытывать как положительные, так и отрицательные чувства после акта самоповреждения, иначе – целую гамму чувств. Однако если индивид испытывает сильные отрицательные чувства, то вероятность возникновения положительных эмоций у него снижается, и наоборот. У некоторых индивидов могут преобладать исключительно положительные эмоции, а у других – только отрицательные. Данный результат подчеркивает сложность и вариабельность эмоциональных реакций на самоповреждение.

Наконец, выявлена отрицательная корреляция умеренной силы между аддитивным поведением (по результатам заполнения опросника «Определение склонности к отклоняющемуся поведению») и негативными чувствами после акта самоповреждения. Полученный результат позволяет предположить, что лицам с выраженной предрасположенностью к аддитивному поведению менее свойственно испытывать негативные чувства после самоповреждения. Это может быть связано с их стремлением к избеганию нежелательных эмоций посредством изменения психического состояния. Такие лица могут воспринимать самоповреждение

как средство временного облегчения эмоциональной боли и достижения ощущения контроля или облегчения. Кроме того, они могут использовать самоповреждения как способ удовлетворения своей потребности в сильных и интенсивных ощущениях («сенсорной жажды»).

Таким образом, результаты корреляционного анализа подтверждают сложный и многогранный характер самоповреждающего поведения, подчеркивая важность комплексной оценки различных факторов и характеристик при разработке профилактических мероприятий.

К ограничениям данного исследования следует отнести относительно малый размер выборки. Выявленные корреляционные связи не позволяют делать выводы о причинно-следственных связях между характеристиками самоповреждающего поведения.

Закключение

По результатам проведенного исследования мы обнаружили, что подростки и молодые люди, имеющие в анамнезе парасуицидальное поведение, отличались от сверстников, не имеющих в анамнезе самоповреждений, более выраженной психопатологической симптоматикой, склонностью к отклоняющемуся поведению, а также копинг-стратегией «бегство-избегание».

Обнаружены взаимосвязи между различными характеристиками самоповреждающего поведения. Регулярность самоповреждающего поведения может служить предиктором использования множественных видов самоповреждения, преследования внутренних целей, возникновения положительных эмоций после самоповреждения, а также возрастающего желания прекратить данное поведение и трудностью в достижении ремиссии.

Установлено, что переживание негативных эмоций после акта самоповреждения связано с использованием одного вида самоповреждений. Высокий уровень негативных эмоций после акта самоповреждения был отрицательно связан с использованием множественных видов самоповреждения, а также с аддиктивным поведением. Имеет место вариабельность эмоций как реакция на различные виды самоповреждения.

Полученные данные следует учитывать при разработке профилактических мероприятий.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Сведения об авторах

Онищук Софья Петровна, субординатор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом повышения квалификации и переподготовки. ORCID: 0009-0000-1497-9430

Копытов Андрей Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом повышения квалификации и переподготовки. ORCID: 0009-0009-9449-1413

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Автор для переписки: Онищук Софья Петровна. E-mail: coraline201j@ya.ru

Для цитирования: Онищук С.П., Копытов А.В. Психопатологические аспекты парасуицидального поведения у подростков и молодых людей. Медицинский алфавит. 2024; (21): 36–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-36-41>

Список литературы / References

1. Васильевский В.Г., Ласый Е.В. Оценка суицидального риска и профилактики суицидального поведения. Военная медицина. 2010; (2): 26–29. URL: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/6943> [дата обращения: 15.06.2024].
2. Vasilevskiy V.G., Lasy E.V. Otsenka suitsidal'nogo riska i profilaktika suitsidal'nogo povedeniya. Voennaya meditsina. 2010; (2): 26–29. [In Russ.]. URL: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/6943> [accessed: 15.06.2024].
3. Давидовский С.В., Игумнов С.А., Козлов К.С. Несуицидальные самоповреждения у подростков: современные концепции. Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2022; 22 (2): 80–91. EDN DYAPDL.
4. Davidovskiy S.V., Igumnov S.A., Kozlov K.S. Nesuitsidal'nye samopovrezhdeniya u podrostkov: sovremennye konseptsii. Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov. 2022; 22 (2): 80–91. EDN DYAPDL. [In Russ.].
5. Зинчук М.С., Аведисова А.С., Гехт А.Б. Несуицидальное самоповреждающее поведение при психических расстройствах непсихотического уровня: эпидемиология, социальные и клинические факторы риска. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (3): 108–119. DOI: 10.17116/jnevro2019119031108 EDN: TYUOLZ.
6. Zinchuk M.S., Avedisova A.S., Gekht A.B. Non-Suicidal Self-Injurious Behavior in Non-Psychotic Mental Disorders: Epidemiology, Social and Clinical Risk Factors. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119 (3): 108–119. [In Russ.]. DOI: 10.17116/jnevro2019119031108 EDN: TYUOLZ.
7. De Luca L., Pastore M., Palladino B.E., Reime B., Warth P., Menesini E. The development of Non-Suicidal Self-Injury (NSSI) during adolescence: a systematic review and Bayesian meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2023; 339: 648–659. DOI: 10.1016/j.jad.2023.07.091.
8. Andrei L.E., Eftim-Budisteanu M., Mihailescu I., Buică A.M., Moise M., Rad F. Non-Suicidal Self-Injury (NSSI) Patterns in Adolescents from a Romanian Child Psychiatry Inpatient Clinic. Children (Basel). 2024; 11 (3): 297. DOI: 10.3390/children11030297. PMID: 38539332; PMCID: PMC10969364.
9. Ласый Е.В., Паровая О.И. Гендерные различия психических расстройств, клинико-психопатологических характеристик и обращаемости за помощью лиц, предпринявших парасуицид. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2011; (3): 4–21.
10. Lasy E.V., Parovaya O.I. Gender Differences in Mental Disorders, Clinical and Psychopathological Characteristics, and Help-Seeking Behavior of Individuals Who Have Attempted Parasuicide. Psikiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya. 2011; 3 (05): 4–21. [In Russ.].
11. Himelein-Wachowiak M., Giorgi S., Kwarteng A., Schriefer D., Smitherberg C., Yadeta K., Bragard E., Devoto A., Ungar L., Curtis B. Getting "clean" from non-suicidal self-injury: Experiences of addiction to the subreddit r/selfharm. Journal of Behavioral Addictions. 2022; 11 (1): 128–139. DOI: 10.1556/2006.2022.00005. PMID: 35312631; PMCID: PMC9109623.
12. Pritchard T.R., Fedchenko C.A., Lewis S.P. Self-Injury Is My Drug: The Functions of Describing Nonsuicidal Self-Injury as an Addiction. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2021; 209(9): 628–635. DOI: 10.1097/JNM.0000000000001359
13. Меринова А.В., Байкова М.А., Полкова К.В., Газарян З.Е., Краморева А.С., Алексеева А.Ю. Расширенная суицидологическая характеристика юношей и девушек, совершивших ранее попытку самоубийства. Суицидология. 2022; 13 (1): 59–73. DOI: 10.32878/suiciderus.22-13-01(46)-59-73
14. Merinova A.V., Baykova M.A., Polkova K.V., Gazaryan Z.E., Kramoreva A.S., Alekseeva A.Yu. Extended suicidological characteristics of youth and girls who have previously attempted suicide. Suicidology. 2022; 13 (1): 59–73. [In Russ.]. doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-01(46)-59-73
15. Смирнова М.В., Марин М.И., Касперович Ю.Г., Пастухова М.В. Исследование личностных предикторов самоповреждающего поведения в форме телесных модификаций. Психопедагогика в правоохранительных органах. 2020; (2): 81. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-lichnostnykh-prediktorov-samopovrezhdayushchego-povedeniya-v-forme-telesnykh-modifikatsiy> [дата обращения: 14.07.2024].
16. Smirnova M.V., Maryin M.I., Kasperovich Yu.G., Pastukhova M.V. Study of Personal Predictors of Self-Injurious Behavior in the Form of Body Modifications. Psikhopedagogika v pravookhranitel'nykh organakh. 2020; (2): 81. [In Russ.]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-lichnostnykh-prediktorov-samopovrezhdayushchego-povedeniya-v-forme-telesnykh-modifikatsiy> [accessed: 14.07.2024].
17. Nock M.K., Prinstein M.J. A functional approach to the assessment of self-mutilative behavior. J. Consult. Clin. Psychol. 2004; 72 (5): 885–890. DOI: 10.1037/0022-006X.72.5.885. PMID: 15482046.
18. Тарабрина Н.В. Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised – SCL-90-R). Практикум по психологии посттравматического стресса / под ред. В. Усманова. СПб: Питер, 2001. Гл. 11. С. 146–181.
19. Tarabrina N.V. Oprosnik vyrazhennosti psikhopatologicheskoi simptomatiki (Symptom Check List-90-Revised – SCL-90-R). Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa / pod red. V. Usmanova. SPb: Piter, 2001. Gl. 11. S. 146–181. [In Russ.].
20. Лазарус Р.С., Фолкман С. Coping and adaptation. The handbook of behavioral medicine. N.Y.: Guilford, 1984. P. 282–325.
21. Lazarus R.S., Folkman S. Coping and adaptation. The handbook of behavioral medicine. N.Y.: Guilford, 1984. P. 282–325. [In Russ.].
22. Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Определение склонности к отклоняющемуся поведению [А.Н. Орел]. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. М.: Изд-во Института Психотерапии, 2002. С. 362–370.
23. Fetiskin N.P., Kozlov V.V., Manuilov G.M. Opredelenie sklonnosti k otklonayushchemusya povedeniyu [A.N. Ore]. Sotsial'no-psikhologicheskaya diagnostika razvitiya lichnosti i malyykh grupp. M.: Izd-vo Instituta Psikhoterapii, 2002. S. 362–370. [In Russ.].

Статья поступила / Received 11.09.2024

Получена после рецензирования / Revised 14.09.2024

Принята к публикации / Accepted 15.09.2024

About authors

Onishchuk Sofia P., sub-resident at Dept of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Medical Psychology with a Course of Advanced Training and Retraining. ORCID: 0009-0000-1497-9430

Kopytov Andrei V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Medical Psychology with a Course of Advanced Training and Retraining. ORCID: 0009-0009-9449-1413

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Corresponding author. Onishchuk Sofia P. E-mail: coraline201j@ya.ru.

For citation: Onishchuk S.P., Kopytov A.V. Psychopathological Aspects of Parasuicidal Behavior in Adolescents and Young Adults. Medical alphabet. 2024; (21): 36–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-36-41>

Возрастные особенности основных факторов риска и клинико-лабораторных показателей у мужчин 30–50 лет с атеротромботическим инсультом

Н. А. Пизов

ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Ишемический инсульт у пациентов моложе 50 лет не является редкостью. Распространенность инсульта в молодом возрасте увеличивается из-за увеличения факторов риска. Раннее выявление факторов риска и оптимизация первичной и вторичной профилактической терапии являются обязательными для снижения бремени инсульта среди молодых людей и сохранения потенциальных лет жизни.

Цель. Выявить и оценить основные факторы риска и клинико-лабораторные показатели у мужчин в возрасте 31–40 лет и 41–50 лет с атеротромботическим инсультом.

Материалы и методы. До развития пандемии COVID-19 было обследовано 60 пациентов (средний возраст – 43,3±3,8 года). Всем проводились нейровизуализация головного мозга, ультразвуковое исследование магистральных сосудов головы, ЭхоКГ, ЭКГ, лабораторное исследование сыворотки крови.

Результаты. Среди всех пациентов в возрасте 31–40 лет было 10 пациентов (средний возраст – 37,4±2,6 года) и в возрасте 41–50 лет – 50 пациентов (средний возраст – 44,5±2,8 года). У всех пациентов отмечалось атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, причем стенозы более 70% только у пациентов в возрасте 41–50 лет. Среди пациентов в возрасте 31–40 лет и 41–50 лет среди других факторов риска наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия (90 и 72%), курение (70 и 72%), дислипидемия (66,7 и 60%) и регулярное употребление алкоголя (30 и 36%). В исследовании отмечены статистически значимые корреляции основных сосудистых факторов риска с сывороточными показателями липидного обмена, гемостаза и маркерами эндотелиальной дисфункции.

Выводы. В проведенном исследовании показана частота встречаемости основных факторов риска у пациентов с атеротромботическим инсультом в возрасте 31–40 лет и 41–50 лет, а также роль нарушений липидного обмена, гемостазиологических нарушений и эндотелиальной дисфункции в их развитии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеротромботический инсульт, мужчины, возрастные особенности, факторы риска, нарушения липидного обмена, эндотелиальная дисфункция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Age-related features of the main risk factors and clinical and laboratory parameters in men aged 30–50 years with atherothrombotic stroke

N. A. Pizov

Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

Introduction. Ischemic stroke in patients under 50 years of age is not uncommon. The prevalence of stroke in young people increases due to the increase in risk factors. Early detection of risk factors and optimization of primary and secondary preventive therapy are mandatory to reduce the burden of stroke in young people and preserve potential years of life.

Objective. To identify and evaluate the main risk factors and clinical and laboratory parameters in men aged 31–40 and 41–50 years with atherothrombotic stroke.

Material and methods. Before the development of the COVID-19 pandemic, 60 patients were examined (mean age 43.3±3.8 years). All patients underwent neuroimaging of the brain, ultrasound examination of the main vessels of the head, echocardiography, ECG, and laboratory analysis of blood serum.

Results. Among all patients, there were 10 patients aged 31–40 years (mean age 37.4±2.6 years) and 50 patients aged 41–50 years (mean age 44.5±2.8 years). All patients had atherosclerotic lesions of the main arteries of the head, with stenosis of more than 70% only in patients aged 41–50 years. Among patients aged 31–40 years and 41–50 years, the most common risk factors were arterial hypertension (90 and 72%), smoking (70 and 72%), dyslipidemia (66.7 and 60%), and regular alcohol consumption (30 and 36%). The study showed statistically significant correlations of the main vascular risk factors with serum lipid metabolism indices, hemostasis and endothelial dysfunction markers.

Conclusions. The study showed the frequency of occurrence of the main risk factors in patients with atherothrombotic stroke aged 31–40 and 41–50 years, as well as the role of lipid metabolism disorders, hemostasis disorders and endothelial dysfunction in their development.

KEYWORDS: atherothrombotic stroke, men, age characteristics, risk factors, lipid metabolism disorders, endothelial dysfunction.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Важной целью Организации Объединенных Наций в области устойчивого развития является сокращение бремени неинфекционных заболеваний, включая инсульт, на одну треть к 2030 году [1]. Тем не менее сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются глобальной проблемой, связанной

с высокой инвалидностью и серьезными экономическими и социальными последствиями [2]. В 2019 г. ишемический инсульт (ИИ) составил 62,4% от всех случаев инсульта (7,63 млн) [3]. Известно, что заболеваемость ИИ у молодых людей во всем мире увеличилась в последние годы [4, 5], и эти данные

значительно различаются в разных странах [6]. Другой возрастной группой, в которой отмечается увеличение частоты инсульта, являются пожилые люди, у которых, кроме того, наблюдается большее количество сосудистых осложнений по мере увеличения их возраста [6]. В популяциях молодых и пожилых пациентов с ИИ наблюдаются существенные различия по распространенности сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия и др. [7]. Распространенность АГ, СД, дислипидемии, курения и употребления алкоголя увеличивается каждые пять лет, даже среди молодых людей [8]. В целом наблюдаются различия в общем уровне заболеваемости ИИ в зависимости от пола. Показаны различия в соотношении сосудистых факторов риска и этиологии между мужчинами и женщинами [6, 9, 10]. Известно, что 90% случаев инсульта можно было бы избежать при адекватной профилактике сосудистых факторов риска и здоровом образе жизни [11, 12].

Цель исследования: выявить и оценить основные факторы риска и клинико-лабораторные показатели у мужчин в возрасте 31–40 лет и 41–50 лет с атеротромботическим инсультом (АТИ).

Материалы и методы

Исследование было проведено среди 60 пациентов, средний возраст которых составил $43,3 \pm 3,8$ года, поступивших в сосудистый центр г. Ярославля с АТИ до развития пандемии COVID-19. Подтип инсульта устанавливался согласно критериям TOAST [13]. Всем пациентам проводились нейровизуализация головного мозга, ультразвуковое исследование магистральных сосудов головы (МАГ), ЭхоКГ, ЭКГ и лабораторное исследование сыворотки крови с определением параметров липидного обмена, гемостаза и показателей эндотелиальной дисфункции (повреждения сосудистой стенки) – активатора плазминогена тканевого типа (t-PA), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), растворимого тромбомодулина (рТМ) и асимметричного диметиларгинина (АДМА).

В исследовании анализировались основные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ИИ на основании следующих критериев [14]:

- артериальная гипертензия (АГ) – в хронической стадии было систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст., или прием гипотензивных препаратов до развития инсульта;
- наличие дислипидемии – уровень триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л и уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,4$ ммоль/л в сыворотке крови натощак или прием гиполипидемических препаратов до развития инсульта;
- сахарный диабет (СД) – концентрации глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, или до развития инсульта был прием противодиабетических препаратов;
- курение сигарет предыдущее или текущее;
- привычное употребление алкогольных напитков;
- ожирение – индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 .

Критерием включения в исследование считалось наличие четко установленного атеротромботического подтипа ИИ (критерии TOAST) и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1
Частота встречаемости основных факторов риска развития АТИ в возрасте 31–40 и 41–50 лет (n=60)

Показатель	31–40 лет (n=10)	41–50 лет (n=50)
Средний возраст	$37,4 \pm 2,6$	$44,5 \pm 2,8$
АГ	90% (n=9)	72% (n=36)
АД сист. мм рт. ст.	$145,0 \pm 32,0$	$160,0 \pm 26,0$
АД диаст. мм рт. ст.	$89,0 \pm 14,5$	$91,7 \pm 11,5$
Прием гипотензивных препаратов	55,6% (n=5)*	14% (n=7)
СД	–	10% (n=5)
Дислипидемия	66,7% (n=6)	60% (n=30)
Курение	70% (n=7)	72% (n=36)
Среднее количество сигарет в день	$16,5 \pm 12,5$	$17 \pm 14,5$
Регулярное употребление алкоголя	30% (n=3)	36% (n=18)
Употребление алкоголя накануне ИИ	30% (n=3)	34% (n=17)
ИМТ ≥ 25	40% (n=4)	20% (n=10)
ОНМК в анамнезе	10% (n=1)	14% (n=7)*
ОИМ в анамнезе	10% (n=1)	14% (n=7)*

Примечание: * – статистически достоверные различия между пациентами 31–40 и 41–50 лет.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 27. Использовался критерий корреляции Пирсона – как метод параметрической статистики, и U-критерий Манна – Уитни – как метод непараметрической статистики.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, протокол № 26 от 11.10.2018.

Результаты исследования

Согласно поставленной цели, все пациенты были разделены на две группы: в возрасте 31–40 лет было 10 пациентов (16,7%), в возрасте 41–50 лет – 50 пациентов (83,3%).

Основные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития инсульта в разных возрастных подгруппах представлены в таблице 1. Не было выявлено достоверных различий по встречаемости большинства факторов риска среди пациентов в возрасте 31–40 и 41–50 лет, за исключением того, что пациенты в возрасте 31–40 лет достоверно чаще принимали гипотензивные препараты по сравнению с пациентами в возрасте 41–50 лет ($p < 0,01$). Также у пациентов в возрасте 41–50 лет чаще в анамнезе было указание на перенесенные ОИМ и ОНМК ($p < 0,05$).

На момент поступления в группы 31–40 лет и 41–50 лет средний балл по шкале NIHSS составил $8,4 \pm 5,6$ и $9,2 \pm 7,6$ балла соответственно, средний балл по шкале Рэнкин – $3,88 \pm 0,6$ и $3,83 \pm 0,8$ балла соответственно и средний балл по шкале Ривермид – $2,0 \pm 2,18$ и $3,53 \pm 3,3$ балла соответственно.

В возрасте 31–40 лет у обследованных пациентов отмечена статистически значимая ассоциация между АГ и баллом по шкале Рэнкин при поступлении ($r = 0,700$, $p < 0,05$), а также между возрастом и регулярным употреблением алкоголя ($r = -0,639$, $p = 0,047$).

В возрасте 41–50 лет выявлялась ассоциация между возрастом и баллом по шкале Рэнкин при поступлении ($r = 0,316$, $p = 0,047$), между возрастом и количеством выкуриваемых сигарет в день ($r = 0,737$, $p < 0,001$), между АГ и количеством выкуриваемых сигарет в день ($r = 0,303$, $p < 0,032$).

Таблица 2
Результаты ультразвуковых исследований МАГ
в возрасте 31–40 и 41–50 лет (n=60)

Показатель	31–40 лет (n=10)	41–50 лет (n=50)
КИМ справа, мм	1,14±0,15	1,15±1,16
КИМ слева, мм	1,14±0,19	1,17±1,17
Наличие АСБ в бифуркации ОСА с двух сторон	20% (n=2)	42% (n=21)
АСБ в бифуркации ОСА справа изолированно	–	18% (n=9)
АСБ в бифуркации ОСА слева изолированно	40% (n=4)	48% (n=24)
Стеноз правой ВСА >50%	70% (n=7)	68% (n=34)
Стеноз левой ВСА >50%	50% (n=5)	54% (n=27)
Двухсторонний стеноз ВСА >50%	30% (n=3)	42% (n=21)
Стеноз правой ОСА >50%	40% (n=4)	18% (n=9)
Стеноз левой ОСА >50%	20% (n=2)	12% (n=6)
Двухсторонний стеноз ОСА >50%	20% (n=2)	8% (n=4)
Стеноз правой ПА >50%	–	14% (n=7)
Стеноз левой ПА >50%	20% (n=2)	12% (n=6)
В том числе двухсторонний стеноз ПА >50%	–	12% (n=6)

Таблица 3
Показатели липидного обмена в возрасте 31–40 и 41–50 лет

Показатель	31–40 лет (n=10)	41–50 лет (n=50)
ОХ, ммоль/л	5,61±1,16 (4,2–7,72)	5,59±1,13 (3,13–8,0)
ТГ, ммоль/л	2,05±1,27 (1,03–5,2)	2,53±1,61 (0,61–7,72)
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,27 (0,78–1,53)	1,1±0,41 (0,26–1,95)
ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,66 (2,09–3,98)	2,72±1,05 (0,38–5,5)
КА	3,66±1,37 (2,32–6,0)	3,51±1,47 (1,74–6,8)

Таблица 4
Показатели системы гемостаза у пациентов
в возрасте 31–40 и 41–50 лет

Показатель	31–40 лет (n=10)	41–50 лет (n=50)
Тромб. × 10 ⁹ /л	300,7±73,79 (204,0–444,0)	300,3±100,7 (82,0–634,0)
ФГ, г/л	3,42±1,0 (2,3–5,4)	3,5±0,74 (2,2–5,6)
АЧТВ, сек	27,6±4,97 (18,3–34,3)	28,4±4,96 (21,6–42,2)
МНО, у.е.	0,99±0,14 (0,81–1,22)	1,04±0,15 (0,67–1,51)
РФМК, мг/100 мл	11,9±6,58 (4,5–22,0)	18,0±4,55 (12–22,0)

Таблица 5
Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов
в возрасте 31–40 и 41–50 лет

Показатель	31–40 лет (n=10)	41–50 лет (n=50)
t-PA, нг/мл	3,5±2,3 (0,3–5,46)	3,47±2,52 (0,38–9,68)
PAI-1, нг/мл	138,6±17,84 (117,35–163,24)	135,3±15,27 (93,66–155,6)
АДМА, мкмоль/л	1,38±0,57	1,47±0,4
p-TM, пг/мл	106,2±10,4	94,7±92,6

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование МАГ (табл. 2). Только среди пациентов в возрасте 41–50 лет выявлялись атеросклеротические стенозы ВСА, ОСА и ПА степенью более 70% ($p<0,001$).

В группе 31–40 лет статистически значимая корреляция отражала взаимосвязь курения и атеросклеротического стеноза правой ВСА ($r=0,732$, $p=0,016$). В группе 41–50 лет

выявлены статистически значимые ассоциации между курением и толщиной КИМ в области бифуркации ОСА ($r=0,348$, $p=0,013$) и между курением и наличием атеросклеротического стеноза ВСА ($r=0,435$, $p=0,002$).

Не было отмечено статистически значимых отличий по показателям липидного обмена у пациентов в возрасте 31–40 и 41–50 лет (табл. 3).

У пациентов в возрасте 31–40 лет и в возрасте 41–50 лет выявлены ассоциации уровня ОХ с ИМТ ≥ 25 ($r=0,689$, $p=0,028$ и $r=0,282$, $p<0,05$ соответственно). Также у пациентов в возрасте 31–40 лет была ассоциация уровня ОХ с баллом по шкале инсульта NIHSS при поступлении ($r=0,859$, $p=0,001$), а у пациентов в возрасте 41–50 лет – уровня ТГ с толщиной КИМ в области бифуркации ОСА ($r=0,327$, $p=0,022$).

При рассмотрении показателей гемостаза не было выявлено достоверных различий между пациентами в возрасте 31–40 и 41–50 лет (табл. 4).

У обследуемых пациентов независимо от возраста на момент поступления уровень РФМК был выше нормы (норма – от 3,36 до 4,0 мг/100 мл), при этом наиболее высокий уровень РФМК наблюдался у пациентов в возрасте 41–50 лет. Статистически значимая корреляция у пациентов в возрасте 31–40 лет выявлена между уровнем АЧТВ и указанием на ранее перенесенное ОНМК ($r= -0,699$, $p=0,036$). В группе 41–50 лет отмечены статистически значимые ассоциации между уровнем ФГ и ранее перенесенным ОИМ ($r=0,563$, $p=0,003$), курением ($r=0,421$, $p=0,036$) и баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=0,546$, $p=0,043$).

Не было выявлено различий в показателях эндотелиальной дисфункции у пациентов в возрасте 31–40 лет и 41–50 лет (табл. 5).

Уровень PAI-1 был значимо повышен в обеих возрастных группах (диапазон нормальных значений концентрации PAI-1 от 6 до 85 нг/мл [15]). Также в обеих подгруппах отмечено повышение АДМА, причем более выраженное у мужчин в возрасте 41–50 лет (референсный интервал для АДМА составляет 0,41–0,79 мкмоль/л для мужчин [16]).

В группе пациентов 31–40 лет отмечены статистически значимые корреляции между уровнем t-PA и уровнем ЛПНП ($r=0,972$, $p=0,028$), между уровнем t-PA и дислипидемией ($r=0,987$, $p<0,001$), а также между уровнем PAI-1 и уровнем ОХ ($r= -0,835$, $p=0,039$). В группе пациентов 41–50 лет выявлены ассоциации между уровнем PAI-1 и толщиной КИМ ($r=0,390$, $p=0,033$), уровнем ОХ ($r= -0,503$, $p=0,005$), уровнем ЛПНП ($r= -0,592$, $p=0,001$). У пациентов с АТИ в возрасте 31–40 лет выявлены достоверные корреляции между уровнем АДМА и ожирением ($r=0,425$, $p=0,021$).

Обсуждение

Модифицируемые факторы риска одинаковы как для молодых, так и для старших возрастных групп. Однако распространенность этих факторов риска неодинакова. Среди 1008 молодых пациентов с инсультом в Финляндии наиболее распространенными сосудистыми факторами риска были дислипидемия (60%), курение (44%) и гипертония (39%) [17]. Классические сосудистые факторы риска, включая АГ, дислипидемию и курение, также часто встречаются у молодых пациентов с инсультом в Китайской Народной Республике и Новой Зеландии [18, 19].

АГ остается наиболее распространенным фактором риска ССЗ [20]. АГ связана со всеми подтипами ИИ, в том числе и с АТИ [21]. Во всех возрастных группах повышенное среднее артериальное давление связано с повышенным риском инсульта [22]. По результатам Кайлуаньского исследования (включено 71245 человек) АГ ассоциировалась с повышенным риском ССЗ и смертности от всех причин. Чем моложе был возраст начала АГ, тем сильнее была связь. Участники в возрасте ≤ 45 лет продемонстрировали самый высокий риск для ССЗ по сравнению с пожилыми людьми [23]. В нашей выборке АГ была одним из распространенных факторов риска и чаще встречалась у мужчин с АТИ в возрасте 31–40 лет (90%) по сравнению с возрастом 41–50 лет (72%), что согласуется с другими исследованиями.

Существуют убедительные доказательства того, что курение вызывает множество заболеваний, главным образом ССЗ и рак [24]. В целом регулярное курение значительно чаще встречается у мужчин, чем у женщин [25]. По данным недавно проведенного исследования в США, на 2022 г. распространенность курения среди лиц в возрасте от 18 до 24 лет составила 4,9%, среди взрослых в возрасте от 25 до 39 лет – 11,4% и среди взрослых в возрасте от 40 до 64 лет – 15,2% [26]. По результатам нашего исследования курение было вторым значимым фактором риска развития инсульта у мужчин 30–50 лет, встречаясь практически с равной частотой у пациентов 31–40 лет (70%) и пациентов 41–50 лет (72%).

Еще одним значимым фактором риска развития ССЗ и смертности от всех причин считается нарушение липидного обмена [27]. Тенденция к возникновению нарушений липидного обмена во все более молодом возрасте [28, 29] согласуется с ростом заболеваемости среди молодых лиц с ССЗ [30, 31]. Исследование, проведенное в Копенгагене, выявило связь между повышенным уровнем ТГ (от 2 до 2,99 ммоль/л) и развитием ИИ у лиц в возрасте < 55 лет [32]. Среди обследованных нами пациентов дислипидемия отмечена у 66,7% пациентов в возрасте 31–40 лет и у 60% пациентов в возрасте 41–50 лет. Выявленные достоверные корреляции у пациентов в возрасте 31–40 лет уровня ОХ с баллом по шкале инсульта NIHSS при поступлении, а у пациентов в возрасте 41–50 лет уровня ТГ с толщиной КИМ в области бифуркации ОСА, что подтверждает роль нарушения липидного обмена в развитии ССЗ.

В некоторых исследованиях употребление алкоголя описывается как один из основных факторов риска [33–35], аналогично тому, что наблюдалось в нашем исследовании. Регулярное употребление алкоголя в нашей группе отмечено у 30% пациентов в возрасте 31–40 лет и у 36% в возрасте 41–50 лет. Schwarzwald A. с соавт. при изучении факторов риска развития инсульта у мужчин и женщин молодого возраста показали, что регулярное употребление алкоголя чаще встречается именно у мужчин (12,5 и 6,2% соответственно) [36]. По недавно опубликованным результатам Исследования глобального бремени болезней среди лиц, регулярно употребляющих алкоголь, 59,1% были в возрасте 15–39 лет, 76,9% из них – мужчины. В возрасте 15–39 лет среди этих лиц регулярно употребляли алкоголь 39,0%, в возрасте 40–64 года – 34,0% [37]. В Австралии (83,2%), Западной Европе (79,3%) и Центральной Европе (78,3%) наблюдался самый высокий процент мужчин в возрасте 15–39 лет, злоупотребляющих алкоголем [37].

Известные факторы риска ССЗ, такие как курение, СД, АГ и высокий уровень холестерина, вызывают структурные и функциональные нарушения эндотелия, что приводит к эндотелиальной дисфункции [38]. Несколько исследований, посвященных молодым людям, не перенесшим инсульт, показали, что мужской пол, увеличение возраста, масса тела, злоупотребление алкоголем, курение, СД и соотношение ОХ и ЛПВП были связаны с эндотелиальной дисфункцией [39, 40].

Эндотелиальная дисфункция в значительной степени лежит в основе патогенеза ИИ. В ответ на ишемию и ее последующее гипоксическое состояние происходит резкое ограничение кислорода и глюкозы, доставляемых в мозг [41, 42]. Кроме того, ишемия нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, что ограничивает реперфузию [43]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов головного мозга связано с несколькими ключевыми факторами риска инсульта, такими как АГ, СД и гиперхолестеринемия [44].

Ряд исследований показали, что маркеры системного воспаления и сосудистой воспалительной/эндотелиальной дисфункции могут быть связаны с ССЗ. Эндотелиальные клетки, подвергшиеся повреждению, высвобождают различные растворимые частицы, известные как биохимические маркеры повреждения или дисфункции эндотелия [45]. Так, повышенный в плазме уровень ТМ, который обычно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, отражает повреждение эндотелия [46]. Аналогично t-РА и PAI-1 определяют баланс фибринолитической активности, которые синтезируются и секретируются из эндотелиальных клеток [47]. Ряд исследований продемонстрировали существенные доказательства того, что PAI-1 является независимым фактором риска развития ССЗ, включая инфаркт миокарда и инсульт [48–50], ишемическую болезнь сердца [51] и атеросклероз [52, 53]. Среди биомаркеров активации эндотелия при атеросклерозе и других ССЗ (например, АГ, СД, ишемическая болезнь сердца и т.д.) также описана роль АДМА [54, 55].

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены основные факторы риска развития АТИ у мужчин в возрасте 31–40 и 41–50 лет, среди которых наиболее часто выявлялись АГ, курение и дислипидемия. Показано нарастание степени атеросклеротического поражения МАГ по мере увеличения возраста пациентов. Отмечено, что на прогрессирование атеросклеротического процесса в первую очередь оказывают как влияние курения у пациентов в возрасте 31–40 и 41–50 лет, так и уровень ТГ у пациентов в возрасте 41–50 лет. У пациентов 41–50 лет увеличение тромбогенного потенциала крови ассоциировалось с указанием на перенесенный ранее ОИМ, ОНМК и с более худшими исходами после инсульта. Изменение уровней t-РА, PAI-1, p-ТМ и АДМА было связано с наличием других сосудистых факторов риска и отражало наличие эндотелиальной дисфункции.

Список литературы / References

1. Bennett JE, Stevens GA, Mathers CD, Bonita R, Rehm J, Kruk M, et al. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards sustainable development goal target 3.4. *Lancet*. 2018 Sep 22; 392 (10152): 1072–1088. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 31992-5
2. King D, Wittenberg R, Patel A, Quayyum Z, Berdnunov V, Knapp M. The future incidence, prevalence and costs of stroke in the UK. *Age Ageing* 2020; 49: 277–82. DOI: 10.1093/ageing/afz163
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct; 20 (10): 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422 (21) 00252-0

4. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B., Tan K.S., Debette S., Tuladhar A.M. et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 790–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18) 30233-3
5. Maaijwee N.A., Rutten-Jacobs L.C., Schaapsmeesters P., van Dijk E.J., de Leeuw F.E. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10 (6): 315–325. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.72
6. Purroy F.M.N. Epidemiología del ictus en la última década: revisión sistemática. *Rev Neurol.* 2021; 73: 321–336. DOI: 10.33588/rn.7309.20211138
7. Reverte-Villarroya S., Suñer-Soler R., Sauras-Colón E., Zaragoza-Brunet J., Fernández-Sáez J., Lopez-Espuela F. Ischemic stroke and vascular risk factors in young and older adults. Community-based retrospective study (2011–2020). *Aten Primaria.* 2023 Jun; 55 (6): 102623. DOI: 10.1016/j.aprim.2023.102623
8. Ohya Y., Matsuo R., Sato N., Irie F., Nakamura K., Wakisaka Y. et al. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One.* 2022; 17: 1–20. DOI: 10.1371/journal.pone.0268481
9. Purroy F., Vena A., Forne C., de Arce A.M., Davalos A., Fuentes B. et al. Age- and sex-specific risk profiles and in-hospital mortality in 13,932 Spanish stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2019; 47: 151–64. DOI: 10.1159/000502005
10. Cordonnier C., Sprigg N., Sandset EC, Pavlovic A., Sunnerhagen KS, Caso V. et al. Stroke in women – from evidence to inequalities. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13: 521–32. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.95
11. Béjot Y., Dulaquin G., Graber M., Garnier L., Mohr S., Giroud M. Current characteristics and early functional outcome of older stroke patients: A population-based study (Dijon Stroke Registry) Age Ageing. 2021; 50: 898–905. DOI: 10.1093/ageing/afaa192
12. Skjold A.N., Adelborg K., Harvith-Puhó E., Rothman K.J., Henderson V.W., Casper Thygesen L. et al. Nationwide trends in incidence and mortality of stroke among younger and older adults in Denmark. *Neurology.* 2021; 96: e1711–e1723. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011636
13. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993 Jan; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35
14. Максимов М.Ю., Сазонова В.Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023; 15 (4): 38–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-38-44>
15. Maksimova M. Yu., Sazonova V. Yu. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023; 15 (4): 38–44. [In Russ.] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-38-44>
16. Zhernosekov DD, Zolotareva EN, Kondratuk AS. Structural and functional peculiarities of plasminogen activator inhibitor PAI-1. *Biopolymers and Cell.* 2010; 26 (4): 255–264. Available at: https://www.researchgate.net/publication/46105902_Structural_and_functional_peculiarities_of_plasminogen_activator_inhibitor_PAI-1
17. Hov GG, Sagen E, Bigonah A., Asberg A. Health-associated reference values for arginine, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) measured with high-performance liquid chromatography. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007; 67 (8): 868–76. DOI: 10.1080/00365510701429836
17. Putaala J., Meltso AJ, Meltso TM. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke.* 2009; 40: 1195–1203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529883
18. Zhang YN, He L. Risk factors study of ischemic stroke in young adults in Southwest China. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012; 43: 553–557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997895/>
19. Wu TY, Kumar A, Wong EH. Young ischaemic stroke in South Auckland: a hospital-based study. *N Z Med. J.* 2012; 125: 47–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242397/>
20. Stanaway J.D., Afshin A., Gakidou E., Lim S.S., Abate D., Abate K.H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2018; 392: 1923–1994. DOI: 10.1016/S0140-6736(18) 32225-6
21. Park JH, Ovbiagele B, Hong KS, Kwon SU. Association of Systolic Blood Pressure with Progression of Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *J. Stroke.* 2017; 19: 304–311. DOI: 10.5853/jos.2017.00136
22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies C Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360: 1903–1913. DOI: 10.1016/S0140-6736(02) 11911-8
23. Wang C., Yuan Y., Zheng M., Pan A., Wang M., Zhao M. et al. Association of age of onset of hypertension with cardiovascular diseases and mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75: 2921–2930. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.038
24. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA, US: 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24455788/>
25. Chan KH, Wright N, Xiao D, Guo Y, Chen Y, Du H. et al. China Kadoorie Biobank collaborative group. Tobacco smoking and risks of more than 470 diseases in China: a prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2022 Dec; 7 (12): e1014–e1026. DOI: 10.1016/S2468-2667(22) 00227-4
26. Meza R, Cao P, Jeon J, Warner KE, Levy DT, Meza R, Cao P, Jeon J, Warner KE, Levy DT. Trends in US Adult Smoking Prevalence, 2011 to 2022. *JAMA Health Forum.* 2023 Dec 1; 4 (12): e234213. DOI: 10.1001/jamahalforum.2023.4213
27. Hegge RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat. Rev. Genet.* 2009; 10: 109–121. DOI: 10.1038/nrg2481
28. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J. Clin. Lipidol.* 2015; 9: S20–S28. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.04.004
29. Ding W, Dong H, Mi J. Prevalence of dyslipidemia in chinese children and adolescents: a meta-analysis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2015; 36: 71–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876870/>
30. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2019; 139: 1047–1056. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137
31. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018; 15: 230–240. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.154
32. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008; 300: 2142–2152. DOI: 10.1001/jama.2008.62
33. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur. Neurol.* 2007; 57 (4): 212–218. DOI: 10.1159/000099161
34. Spengos K, Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 – the Athens young stroke registry. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (11): 1358–1364. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03065.x
35. Khan FY. Risk factors of young ischemic stroke in Qatar. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007; 109 (9): 770–773. DOI: 10.1016/j.clineuro.2007.07.006
36. Schwarzwald A, Fischer U, Seiffert D, Beyeler M, Scutelnic A, Kaesmacher J. et al. Impact of sex in stroke in the young. *PLoS One.* 2023 Mar 31; 18 (3): e0274722. DOI: 10.1371/journal.pone.0274722
37. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet.* 2022 Jul 16; 400 (10347): 185–235. DOI: 10.1016/S0140-6736(22) 00847-9
38. Lee NT, Ong LK, Gyawali P, Nassir CMCM, Mustapha M, Nandurkar HH, Sashindranath M. Role of Purinergic Signalling in Endothelial Dysfunction and Thrombo-Inflammation in Ischaemic Stroke and Cerebral Small Vessel Disease. *Biomolecules.* 2021 Jul 6; 11 (7): 994. DOI: 10.3390/biom11070994
39. Goslawski M, Piano MR, Bian JT, Church EC, Szczurek M, Phillips SA. Binge drinking impairs vascular function in young adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 201–207. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.049
40. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-sectional analysis of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart study. *Circulation.* 2008; 117: 2467–2474. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748574
41. Dimagli U, Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 391–397. DOI: 10.1016/S0166-2236(99) 01401-0
42. Dimagli U. Pathobiology of injury after stroke: The neurovascular unit and beyond. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012; 1268: 21–25. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06691.x
43. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ. Res.* 2017; 120: 449–471. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427
44. Nakagomi T., Kassell N., Sasaki T., Fujiwara S., Lehman R., Torner J. Impairment of endothelium-dependent vasodilation induced by acetylcholine and adenosine triphosphate following experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1987; 18: 482–489. DOI: 10.1161/01.STR.18.2.482
45. Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2006; 368: 33–47. DOI: 10.1016/j.cca.2005.12.030
46. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M. et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoencephalopathy. *Brain.* 2003; 126: 424–432. DOI: 10.1093/brain/awg040
47. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshida S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 871–877. DOI: 10.1016/S0735-1097(00) 01172-4
48. Hamsten A., Wiman B., De Faire U., Blombäck M. Increased Plasma Levels of a Rapid Inhibitor of Tissue Plasminogen Activator in Young Survivors of Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1557–1563. DOI: 10.1056/NEJM198512193132501
49. Taffer G., Massaro J., O'Donnell C., Wilson P., Vasan R., Sutherland P., Meigs J., Levy D., D'Agostino R. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thromb. Res.* 2016; 140: 30–35. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.002
50. Jung R.G., Motazedian P., Ramirez F.D., Simard T., Di Santo P., Visintini S. et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Thromb. J.* 2018; 16: 1–12. DOI: 10.1186/s12959-018-0166-4
51. Song C., Burgess S., Eicher J.D., O'Donnell C.J., Johnson A.D., Huang J., Sabater-Leal M., Asselbergs F.W., Tregouet D., Shin S. et al. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: DOI: 10.1161/JAHA.116.004918
52. Schneiderman J., Sawdey M.S., Keeton M.R., Bordin G.M., Bernstein E.F., Dilley R.B., Loskutoff D.J. Increased type I plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 6998–7002. DOI: 10.1073/pnas.89.15.6998
53. Chomik M., Henry M., Alessi M.C., Anfosso F., Juhan-Vague I. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression in Human Liver and Healthy or Atherosclerotic Vessel Walls. *Thromb. Haemost.* 1994; 72: 44–53. DOI: 10.1055/s-0038-1648809
54. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022 Feb 22; 23 (2): 73. DOI: 10.31083/j.rcm.2302073
55. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer NA, Leiper FC, Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2020 Sep 20; 9 (9): 3026. DOI: 10.3390/jcm9093026

Статья поступила / Received 23.07.2024
Получена после рецензирования / Revised 22.08.2024
Принята к публикации / Accepted 25.08.2024

Сведения об авторе

Пизов Николай Александрович, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы.
ORCID: 0000-0002-3009-3020

ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», Ярославль, Россия

Для переписки: Пизов Николай Александрович. E-mail: pizov.n.a@gmail.com

About author

Pizov Nikolai A., head of Dept of Medical Rehabilitation of Patients with Disorders of the Central Nervous System. ORCID: 0000-0002-3009-3020

Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl, Russia

For correspondence: Pizov Nikolai A. E-mail: pizov.n.a@gmail.com

Для цитирования: Пизов Н.А. Возрастные особенности основных факторов риска и клинико-лабораторных показателей у мужчин 30–50 лет с атеротромботическим инсультом. *Медицинский алфавит.* 2024; (21): 42–46. <https://doi.org/10.3366/7/2078-5631-2024-21-42-46>

For citation: Pizov N.A. Age-related features of the main risk factors and clinical and laboratory parameters in men aged 30–50 years with atherothrombotic stroke. *Medical alphabet.* 2024; (21): 42–46. <https://doi.org/10.3366/7/2078-5631-2024-21-42-46>



Психоневрологические нарушения в структуре постковидного синдрома

А. А. Солдатенко¹, Л. Н. Гуменюк², Ю. В. Бобрик²

¹ Медицинский центр «Авиценна», Симферополь, Россия

² Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»), Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обобщение и систематизация представлений о патофизиологических механизмах развития астенического синдрома на фоне перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. В работе проанализированы научные статьи и монографии, посвященные этиопатогенезу постковидного астенического синдрома (ПКАС). Поиск осуществлялся по ключевым словам «COVID-19», «постковидный синдром», «психоневрологические нарушения», «астенический синдром» с использованием баз данных PubMed, Medline, eLibrary.ru.

Результаты и обсуждение. Систематизированы представления о клинической структуре ПКАС, представлены механизмы проникновения вируса SARS-CoV-2 в нервную систему, освещены современные взгляды в отношении молекулярных механизмов развития неврологической симптоматики у реконвалесцентов COVID-19. Описаны ключевые патогенетические звенья ПКАС, включая иммунные девиации, ассоциированные с нарушением цитокинового баланса, реакции окислительного и нитрозативного стресса с последующей активацией анаэробных метаболических путей в мозговой и мышечной тканях; нейрометаболические изменения, сопровождающиеся дисфункцией серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и ГАМК-ергической систем.

Заключение. Анализ данных мировой литературы, а также собственный клинический опыт позволяют заключить, что психоневрологические нарушения, ассоциированные с инфекцией COVID-19, носят многогранный комплексный характер и сопровождаются весьма вариативной симптоматикой. При этом существующая фрагментарность знаний в отношении патомеханизмов психоневрологических нарушений на фоне COVID-19 диктует настоятельную необходимость продолжения дальнейших исследований в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, постковидный синдром, психоневрологические нарушения, астенический синдром, окислительный стресс, цитокиновый профиль, нейромедиаторные нарушения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Psychoneurological disorders in the stage of post-COVID syndrome

A. A. Soldatenko¹, L. N. Gumenyuk², Yu. V. Bobrik²

¹ Avicenna Medical Center, Simferopol, Russia

² Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute named after S. I. Georgievsky (structural unit V. I. Vernadsky Crimean Federal University), Simferopol, Russia

SUMMARY

Aim. Generalization and systematization of ideas about the pathophysiological mechanisms of asthenic syndrome development against the background of COVID-19.

Materials and methods. The work analyzed scientific articles and monographs devoted to the etiopathogenesis of post-COVID asthenic syndrome (PCAS). The search was carried out by the keywords «COVID-19», «post-COVID syndrome», «psychoneurological disorders», «asthenic syndrome» using the PubMed, Medline, eLibrary.ru databases.

Results and discussion. The ideas about the clinical structure of PCAS are systematized, the mechanisms of penetration of the SARS-CoV-2 virus into the nervous system are presented, modern views on the molecular mechanisms of the development of neurological symptoms in COVID-19 convalescents are highlighted. The key pathogenetic links of PCAS are described, including immune deviations associated with cytokine imbalance, oxidative and nitrosative stress reactions with subsequent activation of anaerobic metabolic pathways in brain and muscle tissues; neurometabolic changes accompanied by dysfunction of the serotonergic, dopaminergic, noradrenergic and GABAergic systems.

Conclusion. Analysis of world literature data, as well as our own clinical experience, allows us to conclude that psychoneurological disorders associated with COVID-19 infection are multifaceted and complex and are accompanied by highly variable symptoms. At the same time, the existing fragmentary knowledge regarding the pathomechanisms of psychoneurological disorders against the background of COVID-19 dictates an urgent need to continue further research in this area.

KEYWORDS: COVID-19, post-Covid syndrome, neuropsychiatric disorders, asthenic syndrome, oxidative stress, cytokine profile, neurotransmitter disorders.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Благодаря стремительному развитию медицинской науки с момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) достигнуты значительные успехи в лечении и профилактике заболевания, приумножены знания, касающиеся патофизиологии заболевания [1].

Между тем, несмотря на накопленный пул исследований в рамках указанной темы, остается много нерешенных вопросов, касающихся особенностей клинических вариантов и гетерогенности отдаленных последствий COVID-19.

Показано, что постковидный период у пациентов характеризуется различными неврологическими проблемами, такими

как нарушение обоняния, извращение вкусовых ощущений, полинейропатия, вестибулопатия. По различным данным, от 23 до 82 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, предъявляют жалобы, связанные с психопатологическими и неврологическими расстройствами [2–4]. При этом длительность сохраняющихся нарушений со стороны центральной и периферической нервной системы после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 может широко варьировать.

Особую проблему в постковидном периоде представляет развитие астенического синдрома (ПКАС), представляющего собой сложное гетерогенное патологическое состояние, клинически проявляющееся общей слабостью, повышенной утомляемостью, психоэмоциональными расстройствами (тревожность, внутреннее напряжение, раздражительность и др.), когнитивным дефицитом (снижение памяти, рассеянность и др.), инсомнией, неспецифическими вегетативными нарушениями (гипервентиляция, тахикардия, гипергидроз и др.) и болевыми феноменами (миалгии, головные боли напряжения и др.). В зарубежной литературе для обозначения астенических расстройств используется термин «синдром хронической усталости» (СХУ), критериями для постановки которого являются постоянная слабость, продолжающаяся не менее 6 месяцев, значительно ограничивающая уровень активности.

Несмотря на существование многих сходных клинических проявлений астенического синдрома и СХУ, в одном из документов, опубликованных Национальным институтом здравоохранения Великобритании (NICE), подчеркивается, что рекомендации по лечению пациентов с СХУ не следует применять для лечения пациентов с постковидной утомляемостью.

Недооцененный вклад ПКАС в формирование физического и психологического благополучия пациента становится причиной прогрессирования симптоматики, декомпенсации имеющихся соматических и психоневрологических заболеваний, что в последующем оказывает влияние на трудоспособность и качество жизни населения.

Несмотря на широкую распространенность и медико-социальную значимость постковидных психоневрологических нарушений, многие аспекты, касающиеся патогенеза, клинических проявлений, методов диагностики и лечения ПКАС остаются предметом дискуссий. Недостаточная разработанность темы и ограниченное количество работ, посвященных патофизиологии постковидных психоневрологических нарушений, обуславливает на сегодняшний день отсутствие единой теории, способной объяснить механизм развития ПКАС. Не существует и четких алгоритмов ведения пациентов с ПКАС, а существующие подходы к лечению не дают долгосрочного устойчивого клинического эффекта. Представляется, что более совершенное понимание патофизиологии откроет большую перспективу для разработки диагностических алгоритмов и появления новых эффективных стратегий терапии.

Таким образом, целью данного обзора стали обобщение и систематизация представлений о патофизиологических механизмах развития астенического синдрома на фоне перенесенного COVID-19.

Материалы и методы

В ходе работы были проанализированы научные статьи и монографии, посвященные этиопатогенезу ПКАС.

Поиск осуществлялся по ключевым словам «COVID-19», «постковидный синдром», «психоневрологические нарушения», «астенический синдром» с использованием баз данных PubMed, Medline, eLibrary.ru.

Результаты и обсуждение

Клинические особенности ПКАС. В систематическом обзоре и метаанализе, включающем в общей сложности 81 исследование по вопросам эпидемиологии постковидных психоневрологических нарушений, показано, что в 32 % случаев у пациентов, перенесших COVID-19, развиваются симптомы астении [5]. В отношении эпидемиологии заболевания большой практический интерес представляет исследование из клиники Мэйо (США), посвященное оценке различных психических и иных нарушений после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. В указанной работе были проанализированы данные 100 пациентов, обратившихся в клинику спустя 93,4±65,2 дня после заражения COVID-19 и не имеющих хронических патологий в анамнезе. Как свидетельствует цитируемая работа, самыми частыми причинами для обращения к врачу в постковидном периоде являются утомляемость (80 %), когнитивные расстройства (45 %), хронобиологические нарушения (30 %) и психопатологическая симптоматика (26 %) [6].

Анализ доступной литературы позволил выделить еще несколько зарубежных оригинальных исследований, в которых изучались различные астенические проявления. Так, частота встречаемости ПКАС в них колеблется от 17,5 [7] до 64 % [8], а у пациентов-реконвалесцентов COVID-19, прошедших через отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), – 72 % [8]. Так, Halpin S. et al. было обследовано 100 пациентов спустя 1–2 месяца после стационарного лечения по поводу COVID-19. Показано, что в группе обследуемых лиц ПКАС был диагностирован в 64 % случаев, бессонница – в 31 %, нарушение памяти – в 18 %, а тревожное расстройство – в 23 % [8]. Аналогичная работа Huang C. et al., включавшая 1733 реконвалесцентов COVID-19, обследованных спустя 6 месяцев после выписки, указывает на наличие астении у 63 % пациентов, инсомнии – у 26 % и симптомов тревоги – у 23 % [9].

В этом контексте особого внимания заслуживает клинический полиморфизм ПКАС, который обусловлен не столько индивидуальными биологическими особенностями организма, сколько многокомпонентностью патогенеза патологии.

Механизмы нейротоксического действия SARS-CoV-2.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что ПКАС связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19.

Так, в основе одной из гипотез, объясняющих формирование отдаленных психоневрологических последствий COVID-19, лежит персистирующая дисфункция ствола мозга, обусловленная экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE 2) и нейропилина 1 (NRP1), являющихся «точками входа» для вируса SARS-CoV-2 [10, 11]. Наличие описанных рецепторов в таких областях головного мозга, как поясная извилина, моторная кора, черная субстанция, желудочки, обонятельная луковица, средняя височная извилина, ядра ствола головного мозга, наряду с активным кровоснабжением данных структур в полной мере способствуют реализации нейротропного и нейроринвазивного потенциала SARS-CoV-2 [12–16].

С начала пандемии в литературе было описано несколько путей проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС. Один из них – ольфакторный путь, реализующийся посредством ретроградного перемещения вируса от рецепторов по аксонам обонятельных нервов в головной мозг [17]. Второй возможный путь – клеточная инвазия. Данный механизм хорошо изучен учеными на примере ВИЧ-инфекции и в литературе носит название «троянский конь». Суть данного механизма сводится к инфицированию иммунных клеток (лимфоцитов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда) с последующим их проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [18]. Имеющиеся экспериментальные исследования *in vitro* демонстрируют, что указанные иммунocyты могут служить резервуаром для SARS-CoV-2 и опосредовать распространение вируса в другие ткани [19]. Еще один механизм поражения ЦНС при COVID-19 может быть ассоциирован с прямым инфицированием вирусом эндотелиальных клеток церебральных сосудов, экспрессирующих на своей поверхности ACE2 [20]. Именно гематогенный путь распространения SARS-CoV-2 является наиболее обсуждаемым механизмом, которым можно объяснить развитие психопатологической и неврологической симптоматики у пациентов с COVID-19. Четвертым предполагаемым вариантом проникновения вируса в нервную систему является ретроградный аксональный транспорт от периферических обонятельных нейронов [21].

Роль иммунологических механизмов в патогенезе ПКАС. Согласно последним данным, степень тяжести и выраженность нейропсихических симптомов у пациентов с COVID-19 не зависят от непосредственной активности SARS-CoV-2 в головном мозге. Все больше исследователей сходятся во мнении о том, что психоневрологические нарушения, развивающиеся на фоне перенесенной инфекции COVID-19, в большей степени связаны со вторичными механизмами повреждения ЦНС.

Показано, что развитие «цитокинового шторма», отражающего интенсивность системной воспалительной реакции организма, может приводить к повреждению ГЭБ и последующему дисфункции иммунных клеток и медиаторов воспаления [22]. Huber J. D. et al. подчеркивают, что воспаление, возникающее на периферии, может изменять уровень экспрессии плотных контактов, а именно снижать экспрессию окклюдина и повышать экспрессию белков ZO-1, тем самым влияя на проницаемость ГЭБ [23]. Повышенная проницаемость сосудов способствует запуску каскада вторичных нейровоспалительных процессов посредством активации нейрональных, эндотелиальных и глиальных клеток. Возникающее локальное воспаление в головном мозге замыкает патологический порочный круг и способствует развитию клинической симптоматики. Нарушение функционирования нейроваскулярных единиц имеет важнейшее значение в формировании и прогрессировании психоэмоциональных расстройств и когнитивной дисфункции [24]. Поражение вирусом клеток нейроглии сопровождается изменением их морфологии и функционального потенциала в сторону провоспалительного фенотипа. В работе Besteher B. et al. авторы демонстрируют, что у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 концентрация провоспалительных маркеров напрямую коррелирует со структурными изменениями в ткани

головного мозга (снижение перфузии, микроповреждения белого вещества, снижение объема серого вещества) спустя 3 месяца после выздоровления [25].

Таким образом, иммунологические механизмы психоневрологических осложнений на фоне перенесенного COVID-19 сопряжены с развитием нейровоспаления, опосредованного девиацией цитокинов в сторону провоспалительного профиля. При этом цитокины, являясь «дирижерами» межклеточных взаимодействий, выступают либо непосредственными (за счет селективного нейротропизма), либо опосредованными (при нарушении ГЭБ) факторами нейротоксичности.

Известно, что в формировании АС наибольшее значение имеют провоспалительные цитокины – интерлейкины 1-β (IL-1β), 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Эти же цитокины обнаруживаются в повышенных концентрациях у пациентов с затяжным постковидным синдромом [26]. К сожалению, к настоящему времени существует ограниченное количество исследований, оценивающих цитокиновый профиль у пациентов с астеническим синдромом на фоне перенесенного COVID-19. Между тем в работе Berentschot J. C. et al. имеется указание на гиперэкспрессию воспалительных генов в моноцитах, повышение сывороточного IL-6, TNF-α, галектина-9 и CXCL10, а также увеличение количества CD8+ Т-лимфоцитов у пациентов с постковидным СХУ по сравнению с группой контроля [27]. Известно, что медиаторы воспаления (в частности, IL-1β, IL-6 и TNF-α) играют важную роль в сложных когнитивных процессах посредством управления процессами нейромодуляции, нейрогенеза и модификации синаптической пластичности [28].

Описанные изменения цитокинового профиля способны оказывать влияние на синтез и секрецию многих центральных нейротрансмиттеров, включая норадреналин, дофамин, глутамат, серотонин, ГАМК и ацетилхолин, а также на экспрессию нескольких нейропептидов в разных областях мозга. Описаны также метаболические эффекты данных молекул, а именно возможность индуцировать пирогенные реакции в мозге путем синтеза простагландинов [29], а также регулировать работу нейроэндокринных систем, главной из которых является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось [30].

Так, повышенный синтез и высвобождение IL-6 нарушает нейрогенез в гиппокампе, усугубляя течение усталости, прогрессирование психопатологической симптоматики [31]. IL-1β оказывает прямое влияние на экспрессируемость GluN2B-субъединиц NMDA-рецепторов постсинаптической щели в церебральной коре и гиппокампе [32]. В свою очередь, TNF-α, воздействуя на AMPA-рецепторы, увеличивает высвобождение глутамата из глии. В обоих случаях изменяется метаболизм кальция, потенцируется развитие эксайтотоксичности, которая становится причиной развития клинической психопатологической симптоматики [33].

Дисбаланс оксидантно-антиоксидантных систем и ПКАС. Традиционно ключевое значение в развитии психоневрологических нарушений на фоне COVID-19 отводится и нарушению окислительно-восстановительного баланса, возникающего вследствие повышения концентрации реактивных форм кислорода/азота и истощения антиоксидантных систем защиты. Ранее было показано, что респираторные вирусы способны напрямую оказывать влияние на ферменты

(НАДФН-оксидазы, ксантиноксидазы, NO-синтазы), являющиеся источниками свободных радикалов [34]. В отношении SARS-CoV-2 вопрос о том, является ли активация процессов окислительного и нитрозативного стресса результатом прямого влияния вируса на митохондрии или следствием нарушения внутриклеточного метаболизма на фоне инфекционного процесса, остается дискуссионным.

В исследовании Lin C. W. et al. авторы указывают, что повышение уровня протеазы 3CL-Pro SARS-CoV индуцировала генерацию реактивных форм кислорода и активацию транскрипционного фактора NF- κ B, при этом молекулярные механизмы данного явления в работе не уточняются [35]. Результаты другой публикации демонстрируют ассоциацию гиперэкспрессии белка 3a SARS-CoV с повреждением митохондрий и развитием программируемой гибели клеток [36].

В предыдущих работах было показано, что для проникновения в эритроциты вирус SARS-CoV взаимодействует с рецептором CD 147. Данный процесс сопровождается разрушением гемоглобина и реализацией ферроптоза [37]. Кроме того, еще один возможный механизм увеличения продукции активных форм кислорода связан с повышением активности ангиотензина II и побочной активацией НАДФН-оксидаз. Развивающееся впоследствии нарушение работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (митокАТФ) сопровождается образованием митохондриальной поры и митохондриальным взрывом продукции свободных радикалов [38].

Имеющиеся экспериментальные и клинические работы подтверждают факт повышения у пациентов с ПКАС и СХУ маркеров окислительного стресса и снижение уровня ферментов, обладающих антиоксидантными свойствами. В исследовании Maes M. et al. у пациентов с СХУ после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 сообщалось о повышении уровня перекиси плазмы и окисленных в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности, что свидетельствует о повышенных концентрациях реактивных форм кислорода [39]. В аналогичной работе Петрова Л. В. и соавт. указывают на системное увеличение концентрации малонового диальдегида (MDA) – конечного продукта деградации полиненасыщенных жирных кислот у реконвалесцентов COVID-19 с диагностированным астеническим синдромом [40]. Кластерный анализ, проведенный Zhang G. X. et al., показал, что у 31,7% пациентов с постковидным синдромом наблюдались повышенная окислительная стрессовая токсичность (OSTOX) и снижение антиоксидантной защиты (ANTIOX) на фоне диагностированных симптомов депрессии, тревожности и фибромиалгии. Около 60% различий нейропсихиатрических симптомов постковидного синдрома было объяснено соотношением OSTOX/ANTIOX, показателями температуры тела и SpO_2 . При этом повышение температуры тела было связано с увеличением концентрации С-реактивного белка и уменьшением показателей ANTIOX и цинка, в то время как в случае снижения SpO_2 была установлена прямая корреляция с концентрацией глутатионпероксидазы (Gpx) и обратная – с активностью производства оксида азота (NO) [41].

Таким образом, развивающийся окислительно-восстановительный дисбаланс на фоне COVID-19 влечет за собой нарушение тканевого дыхания, ослабление биосинтеза макроэргических соединений (АТФ), энергетический дефицит

нейрональных структур наряду с повреждением митохондриальных мембран клеток. Одновременно со снижением основной энергетической субстанции клетки – молекулы АТФ в митохондриях – и накоплением восстановленных форм компонентов дыхательной цепи в ишемизированной ткани происходит мобилизация аварийных компенсаторных механизмов с переходом метаболизма на анаэробный путь. Подтверждением этого выступают результаты работы Mueller C. et al. Так, по данным проведенной МР-спектроскопии головного мозга, у пациентов с СХУ в области островка, таламуса и в мозжечке отмечается накопление лактата – ключевого продукта клеточного анаэробного метаболизма. Развитие энергетического дефицита в ЦНС, а также активация процессов анаэробного гликолиза могут объяснять умственное переутомление, развитие когнитивного дефицита и прогрессирование психоэмоциональных расстройств, характерных для пациентов с ПКАС [42]. Стоит отметить, что весьма чувствительными к активации окислительного и нитрозативного стресса являются также митохондрии скелетных мышц. Таким образом, развитие вышеописанных процессов в мышечной ткани приводит к мышечной слабости за счет снижения показателей силы и массы, также характерной для пациентов с СХУ. Hatzigelaki E. et al. при проведении морфологических исследований мышечной ткани пациентов с СХУ обратили внимание на выраженную дегенерацию митохондрий и атрофию мышечных волокон у данной категории пациентов [43].

Роль нейротрансмиттерных изменений в развитии ПКАС. Важную роль в упомянутых процессах играют и нейротрансмиттерные нарушения. Как в случаях цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной патологии центральное значение в формировании когнитивной дисфункции и психопатологической симптоматики лежит изменение интенсивности нейромедиаторного обмена на всех уровнях синаптической регуляции. При этом стоит подчеркнуть, что главными образованиями в контексте патогенеза ПКАС выступают структуры ретикулярной активирующей системы (РАС). Согласно современному представлению, РАС – сложная сеть нейронных цепей, принимающая участие в реализации двигательной функции, модуляции и координировании работы нейроэндокринной, эмоциональной сферы и когнитивных функций [44]. Стоит подчеркнуть, что реализация перечисленных сложнейших форм регуляции опосредуется взаимосвязью РАС с лимбической системой и гиппокампом – центром когнитивных процессов и эмоциональных реакций. Отмеченная координация становится возможной именно благодаря эффекторным функциям нейромедиаторных систем.

Интересно, что недавно было высказано предположение о развитии дисфункции серотонинергической, норадренергической, дофаминергической, ГАМК-ергической на фоне COVID-19. Взаимодействия между рецепторами дофамина и ангиотензина, носящие контррегуляторный характер, наблюдаются в черной субстанции и полосатом теле. Было обнаружено, что ген ACE 2 коэкспрессируется и корегулируется с геном дофа-декарбоксилазы (DDC) в нейрональных клетках, которая является основным ферментом биосинтеза дофамина, серотонина и гистамина. DDC превращает L-3,4-дигидроксифенилаланин в дофамин, который впоследствии преобразуется в норадреналин и адреналин, а L-5-гидрокситриптофан – в серотонин. Эта связь коэкспрессии

и корегуляции между ACE2 и DDC дает возможность функциональной связи между продуктами указанных генов [45]. Следовательно, нарушение экспрессии ACE2, индуцированное SARS-CoV-2, может происходить параллельно дисфункции DDC, что впоследствии потенциально изменяет уровень нейротрансмиттеров у пациентов с COVID-19.

Серотонин является важным моноаминергическим нейротрансмиттером, который действует как стабилизатор настроения и связан с чувством счастья, благополучия и удовлетворенности. Известно, что серотонин играет важную регулируемую роль в нейрогенезе гиппокампа у взрослых. В мозге данный медиатор синтезируется нейронами ядер шва из триптофана под воздействием нейрон-специфических ферментов. Недавние исследования показали, что ACE2 играет важную роль в биосинтезе серотонина (5HT). Есть недавние исследования, которые показывают, что дефицит ACE2 приводит к снижению уровня триптофана в сыворотке крови и снижению уровня серотонина в мозге [46].

Дофамин участвует в исполнительных и волевых функциях, моторном контроле, мотивации, удовольствии/вознаграждении и внимании/концентрации. Дофаминовые рецепторы широко экспрессируются в гиппокампе и субжелудочковой зоне этих двух областей и играют регуляторную роль в процессах нейрогенеза и нейропластичности. Более ранние исследования *in vivo* показывают, что истощение дофамина снижает как пролиферацию, так и выживание нейронных клеток-предшественников в субгранулярной зоне зубчатой извилины [47].

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что дисрегуляция ACE2, индуцированная SARS-CoV-2, может увеличить уязвимость дофаминергических нейронов и впоследствии снизить уровень дофамина [48]. Удаление молекул ACE2 в модели нокаутной мыши вызвало значительное снижение экспрессии мРНК дофамина D1 в черной субстанции [49]. Эти результаты подтверждаются также фактами нарастания патологической симптоматики у пациентов с COVID-19 и сопутствующей болезнью Паркинсона, требующих повышенной заместительной терапии дофамином [50].

Норадреналин является важным катехоламином, который участвует в бдительности, возбуждении, цикле сна и бодрствования, хранении памяти и эмоциях. Он модулирует различные функции гиппокампа, такие как обучение, память и настроение. Норадреналин вместе с другими моноаминергическими нейротрансмиттерами играет важную роль в нейрогенезе взрослых. Снижение регуляции ACE2 на фоне COVID-19 может повлиять на активность DDC из-за соэкспрессии и корегуляции между генами ACE2 и DDC. Это может привести к снижению биосинтеза дофамина и впоследствии норадреналина [45].

Глутамат является преобладающим возбуждающим нейротрансмиттером ЦНС. Он играет ключевую роль как в развитии эмбрионального мозга, так и в нейрогенезе взрослых, регулируя этапы пролиферации, миграции и созревания, а также оказывая трофическое воздействие на развивающиеся нейроны [51].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным ингибирующим нейромедиатором в ЦНС. Она вырабатывается из глутамата под действием ферментов глутамат декарбоксилазы. Дисфункция в ГАМК-ергической системе связана с большим депрессивным расстройством и тревогой. Отсутствие ГАМК-ергической возбудимости

приведет к нарушению созревания нейронов и образования синапсов. В СГЗ ГАМК опосредует деполяризацию клеток-предшественников, которая участвует во включении рецепторов AMPA в незрелые гранулярные клетки, что имеет решающее значение для обучения и формирования памяти.

Показано, что, попадая в мозг, SARS-CoV-2 имеет потенциал для доступа к глутаматергическим и ГАМК-нейронам. Патомеханизм данного процесса неизвестен, однако имеются сведения, что проникновение вируса запускает каскад апоптотических реакций и дисбаланс возбуждающей и тормозной синаптической передачи, что приводит к гибели нейронов [52]. Высвобождение цитокинов из клеток нейроглии также может привести к снижению глутамата и ГАМК [53], в связи с чем краткосрочные и долгосрочные психопатологические и неврологические нарушения у пациентов с COVID-19, по крайней мере частично, могут быть объяснены дисфункцией/дисрегуляцией нейротрансмиссии.

Заключение

Даже после окончания пандемии COVID-19, когда эпидемический процесс стал контролируемым, проблема постковидных нарушений остается актуальной и продолжает привлекать внимание специалистов различных областей. Анализ данных мировой литературы, а также собственный опыт наблюдения позволяют заключить, что психоневрологические нарушения, ассоциированные с инфекцией COVID-19, носят многогранный комплексный характер и сопровождаются весьма вариабельной симптоматикой.

В настоящее время ключевым звеном, определяющим основные параметры патогенеза, клиники и эпидемиологии SARS-CoV-2, является его мутагенез, который неизбежно оказывает влияние на патогенетические особенности инфекционного процесса.

Другое возможное объяснение полиморфизма клинической картины кроется в структурных особенностях SARS-CoV-2. Предполагается, что разнообразная патологическая симптоматика обусловлена множественной тропностью вируса к тканям и гетерогенной иммунной активацией, обуславливающей развитие хронического воспаления.

При этом существующая фрагментарность знаний в отношении патомеханизмов психоневрологических нарушений на фоне COVID-19 диктует настоятельную необходимость продолжения дальнейших исследований в этой области. Более совершенное понимание механизмов развития заболевания на молекулярном уровне откроет большую перспективу для появления новых стратегий терапии с целью повышения результативности лечения пациентов с психоневрологическими нарушениями на фоне перенесенной инфекции COVID-19.

Список литературы / References

1. Carod-Artal F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados*. *Rev. Neurol.* 2021; 72 (11): 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
2. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99 (6): 470–474. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001443
3. Li L. Q., Huang T., Wang Y. Q. 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
4. Chou S. H., Beghi E., Helbok R. et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (5): e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131

5. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020
6. Vanichkachorn G., Newcomb R., Cowl C.T. et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin. Proc.* 2021; 96 (7): 1782–1791. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.024
7. Simani L., Ramezani M., Darazam I.A. et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J. Neurovirol.* 2021; 27 (1): 154–159. DOI: 10.1007/s13365-021-00949-1
8. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368
9. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 32656-8
10. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
11. Yong S.J. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021; 12 (4): 573–580. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
12. Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A. Interactions of SARS-CoV-2 with the Blood-Brain Barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681
13. Jha N.K., Ojha S., Jha S.K. et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J. Mol. Neurosci.* 2021; 71 (11): 2192–2209. DOI: 10.1007/s12031-020-01767-6
14. Al-Ramadan A., Rabab'h O., Shah J., Gharibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol Int.* 2021; 13 (1): 102–119. Published 2021 Mar 9. DOI: 10.3390/neurolint130101010
15. Ramani A., Müller L., Ostermann P.N. et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020; 39 (20): e106230. DOI: 10.15252/embj.2020106230
16. Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *eClinicalMedicine.* 2020; 25: 100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
17. Aghagholi G., Gallo Marin B., Katchur N.J. et al. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* 2021; 34 (3): 1062–1071. DOI: 10.1007/s12028-020-01049-4
18. Chan J.F., Chan K.H., Choi G.K. et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J. Infect. Dis.* 2013; 207 (11): 1743–1752. DOI: 10.1093/infdis/jit123
19. Desforges M., Miletti T.C., Gagnon M., Talbot P.J. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007; 130 (1–2): 228–240. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.06.016
20. Li J., Gao J., Xu Y.P. et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007; 87 (12): 833–837.
21. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hirano N. et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J. Comp. Neurol.* 2013; 521 (1): 203–212. DOI: 10.1002/cne.23171
22. Ali Awan H., Najmuddin Diwan M., Amir A. et al. SARS-CoV-2 and the Brain: What Do We Know about the Causality of Cognitive COVID? *J. Clin. Med.* 2021; 10 (15): 3441. DOI: 10.3390/jcm10153441
23. Huber J.D., Witt K.A., Hom S. et al. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001; 280: 1241–1248.
24. Beishon L., Panerai R.B. The Neurovascular Unit in Dementia: An Opinion on Current Research and Future Directions. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 721937. DOI: 10.3389/fnagi.2021.721937
25. Besteher B., Rocktäschel T., Garza A.P. et al. Cortical thickness alterations and systemic inflammation define long-COVID patients with cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2024; 116: 175–184. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.11.028
26. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020; 12 (4): e7889. DOI: 10.7759/cureus.7889
27. Berentschot J.C., Drexhage H.A., Ayneku Mersha D.G. et al. Severe fatigue as symptom of long COVID is characterized by increased expression of inflammatory genes in monocytes, increased serum pro-inflammatory cytokines, and increased CD8+ T-lymphocytes: A putative dysregulation of the immune-brain axis, the coagulation process, and auto-inflammation to explain the diversity of long COVID symptoms. *medRxiv.* 2022. DOI: 10.1101/2022.09.15.22279970
28. Khairova R.A., Machado-Vieira R., Du J., Manji H.K. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12 (4): 561–578. DOI: 10.1017/S1461145709009924
29. Kluger M.J. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev.* 1991; 71 (1): 93–127. DOI: 10.1152/physrev.1991.71.1.93
30. Dunn A.J. Systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone. *Life Sci.* 1988; 43 (5): 429–435. DOI: 10.1016/0024-3205(88)90522-x
31. Levin S.G., Godukhin O.V. Modulating Effect of Cytokines on Mechanisms of Synaptic Plasticity in the Brain. *Biochemistry (Moscow).* 2017; 82 (3): 264–274. DOI: 10.1134/S000629791703004X
32. Pearson V.L., Rothwell N.J., Toulmond S. Excitotoxic brain damage in the rat induces interleukin-1β and protein in microglia and astrocytes: correlation with the progression of cell death. *Glia.* 1999; 25 (4): 311–323.
33. Galic M.A., Riaz K., Pittman Q.J. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33 (1): 116–125. DOI: 10.1016/j.ynme.2011.12.002
34. Khomich O.A., Kochelkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses.* 2018; 10 (8): 392. DOI: 10.3390/v10080392
35. Lin C.W., Lin K.H., Hsieh T.H. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 46 (3): 375–380. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00045.x
36. Padhan K., Minakshi R., Towheed M.A.B., Jameel S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a protein activates the mitochondrial death pathway through p38 MAP kinase activation. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (Pt 8): 1960–1969. DOI: 10.1099/vir.0.83665-0
37. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанта – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020; 2: 97–102.
38. Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants – the missing puzzle of effective pathogenetic therapy of patients with COVID-19. *Infectious diseases.* 2020; 2: 97–102.
39. Zhang G.X., Lu X.M., Kimura S., Nishiyama A. Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation. *Cardiovasc Res.* 2007; 76 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.07.014
40. Maes M., Kubera M., Uytendaele H. et al. Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Med. Sci. Monit.* 2011; 17 (4): SC 11–SC 15. DOI: 10.12659/msm.881699
41. Петрова Л.В., Костенко Е.В., Энеева М.А. Астения в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (9): 36–42.
42. Petrova L.V., Kostenko E.V., Eneyeva M.A. Asthenia in the structure of post-covid syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnostics and medical rehabilitation. *Doctor. Ru.* 2021; 20 (9): 36–42. (In Russ.).
43. Zhang G.X., Lu X.M., Kimura S., Nishiyama A. Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation. *Cardiovasc Res.* 2007; 76 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.07.014
44. Mueller C., Lin J.C., Sheriff S. et al. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav.* 2020; 14 (2): 562–572. DOI: 10.1007/s11682-018-0029-4
45. Hatziagelaki E., Adamaki M., Tsilioni I. et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Metabolic Disease or Disturbed Homeostasis due to Focal Inflammation in the Hypothalamus? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018; 367 (1): 155–167. DOI: 10.1124/jpet.118.250845
46. Feuerstein C. Donnees neurophysiologiques de la fatigue. *Role du systeme reticulaire activateur.* 1992; 1: 11–19.
47. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1743–1744. DOI: 10.1002/jmv.25826
48. Klempin F., Mosienko V., Matthes S. et al. Depletion of angiotensin-converting enzyme 2 reduces brain serotonin and impairs the running-induced neurogenic response. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018; 75 (19): 3625–3634. DOI: 10.1007/s00018-018-2815-y
49. Khairavva V., Salin P., Melon C. et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus impacts adult neurogenesis in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2011; 42 (3): 284–291. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.018
50. Villar-Cheda B., Dominguez-Mejide A., Valenzuela R. et al. Aging-related dysregulation of dopamine and angiotensin receptor interaction. *Neurobiol Aging.* 2014; 35 (7): 1726–1738. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.017
51. Rodriguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Pedrosa M.A. et al. Angiotensin type 2 receptors: Role in aging and neuroinflammation in the substantia nigra. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 256–271. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.12.011
52. Antonini A., Leta V., Teo J., Chaudhuri K.R. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord.* 2020; 35 (6): 905–908. DOI: 10.1002/mds.28104
53. Castiglione M., Calafate M., Costa L. et al. Group I metabotropic glutamate receptors control proliferation, survival and differentiation of cultured neural progenitor cells isolated from the subventricular zone of adult mice. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (4): 560–567. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.021
54. Ramani A., Müller L., Ostermann P.N. et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020; 39 (20): e106230. DOI: 10.15252/embj.2020106230
55. Galic M.A., Riaz K., Pittman Q.J. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33 (1): 116–125. DOI: 10.1016/j.ynme.2011.12.002

Статья поступила / Received 22.08.2024

Получена после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята к публикации / Accepted 18.09.2024

Сведения об авторах

Солдатенко Александр Александрович, врач-психиатр¹. ORCID: 0009-0001-4791-8674

Гуменюк Леся Николаевна, д.м.н., проф. кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии². ORCID: 0000-0003-2785-388

Бобрик Юрий Валерьевич, д.м.н., проф. кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины и физиотерапии с курсом физического воспитания². ORCID: 0000-0003-1505-4506

¹ Медицинский центр «Авиценна», Симферополь, Россия

² Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»), Симферополь, Россия

Автор для переписки: Гуменюк Леся Николаевна. E-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru

About authors

Soldatenko Alexander A., psychiatrist¹. ORCID: 0009-0001-4791-8674

Gumenyuk Lesya N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy with a Course of General and Medical Psychology². ORCID: 0000-0003-2785-388

Bobrik Yuri V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physical Therapy and Sports Medicine and Physiotherapy with a Course of Physical Education². ORCID: 0000-0003-1505-4506

¹ Avicenna Medical Center, Simferopol, Russia

² Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute named after S.I. Georgievsky (structural unit V.I. Vernadsky Crimean Federal University), Simferopol, Russia

Corresponding author: Gumenyuk Lesya N., E-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru.

Для цитирования: Солдатенко А.А., Гуменюк Л.Н., Бобрик Ю.В. Психоневрологические нарушения в структуре постковидного синдрома. *Медицинский алфавит.* 2024; (21): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-47-52>

For citation: Soldatenko A.A., Gumenyuk L.N., Bobrik Yu.V. Psychoneurological disorders in the stage of post-COVID syndrome. *Medical alphabet.* 2024; (21): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-47-52>



Сравнительная оценка эффективности программ санаторно-курортного лечения на выраженность дыхательных нарушений у пациентов с постковидным синдромом

М. С. Петрова¹, В. А. Бадтиева²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва, Россия

² ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительную оценку эффективности различных программ санаторно-курортного лечения пациентов с дыхательными нарушениями при постковидном синдроме.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 112 человек с нарушениями функций дыхательной системы, направленных на санаторно-курортное лечение через 2–3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Из них 74 женщины и 38 мужчин. В программах применялись: АФК, галотерапия, ингаляции оксида азота, электростатический массаж.

Результаты. Применение расширенной программы санаторно-курортного лечения с включением ингаляций оксида азота и электростатического массажа у пациентов с дыхательными нарушениями при постковидном синдроме способствует достоверному снижению количества и выраженности жалоб у данной категории пациентов.

Заключение. Включение в программы санаторно-курортного лечения ингаляций оксида азота и электростатического массажа у пациентов с дыхательными нарушениями при постковидном синдроме повышает эффективность восстановительного лечения после перенесенного острого инфекционного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингаляции оксида азота, электростатический массаж, санаторно-курортная организация, санаторно-курортное лечение, новая коронавирусная инфекция COVID-19, постковидный синдром.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of the effectiveness of sanatorium treatment programs on the severity of respiratory disorders in patients with postcovid syndrome

M. S. Petrova¹, V. A. Badtieva²

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the study. To conduct a comparative assessment of the effectiveness of various sanatorium treatment programs for patients with respiratory disorders in postcovid syndrome.

Material and methods. The study involved 112 people with impaired respiratory system functions who were referred for sanatorium treatment 2–3 months after suffering a new coronavirus infection COVID-19. Of these, 74 are women and 38 are men. The programs used: physical therapy, halotherapy, inhalation of nitric oxide, electrostatic massage.

Results. The use of an extended program of sanatorium treatment with the inclusion of inhalations of nitric oxide and electrostatic massage in patients with respiratory disorders with postcovid syndrome contributes to a significant reduction in the number and severity of complaints in this category of patients.

Conclusion. The inclusion of nitric oxide inhalations and electrostatic massage in the programs of sanatorium treatment in patients with respiratory disorders with postcovid syndrome increases the effectiveness of rehabilitation treatment after acute infectious disease.

KEYWORDS: inhalation of nitric oxide, electrostatic massage, sanatorium organization, sanatorium treatment, new coronavirus infection COVID-19, postcovid syndrome.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность проблемы постковидного синдрома (ПКС) связана с широким распространением респираторной вирусной SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19) в России и в мире и недостаточной информирован-

ностью медицинских работников о ее последствиях. На стадии выздоровления после COVID-19 среднего и тяжелого течения у значительной части пациентов отмечается широкий спектр меняющихся

во времени физических или ментальных проявлений, связанных с остаточным воспалением, иммунной дисфункцией после вирусного повреждения органов, а также с неспецифическими эффектами госпитализации и последствиями интенсивной терапии, социальной изоляции и обострением сопутствующих хронических заболеваний. Наиболее частые симптомы, регистрируемые до 12 недель от начала заболевания, включали усталость (15–87% пациентов), одышку (10–71%), боль в груди (12–44%), кашель (17–34%), а также сердцебиение, перебои в сердце, психологические и когнитивные расстройства, нарушение обоняния и желудочно-кишечные расстройства [1].

Внедрение современных технологий диагностики наряду с применением широкого арсенала методов физической и реабилитационной медицины позволяет оценивать и прогнозировать последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 и оперативно контролировать эффективность реабилитационных мероприятий. Высокоэффективные реабилитационные методы позволяют восстанавливать нарушенные функции органов дыхания на всех этапах медицинской реабилитации пациента с различными проявлениями постковидного синдрома, сократить сроки стационарного лечения, а также способствуют профилактике различных осложнений в дальнейшем и снижению риска инвалидизации [2]. Пациенты, проходившие респираторную реабилитацию, оценили безопасность и эффективность данного метода как основополагающего после перенесенного COVID-19, он вселил надежду и уверенность в выздоровлении [3].

В настоящем исследовании анализировались данные, полученные при прохождении диспансеризации у пациентов, которые в дальнейшем обратились в поликлиническое звено и предъявляли жалобы на кашель, которые встречались у 46,84% мужчин и 47,09% женщин. В совокупности с другими жалобами, данными клинического обследования и проведения функциональных проб (тест с шестиминутной ходьбой), именно эта когорта пациентов являлась приоритетной для отбора в группу, в которой проводилась оценка влияния ингаляций оксидом азота на выраженность проявлений постковидного синдрома в комплексной реабилитации на санаторно-курортном этапе. Эта группа пациентов была направлена на санаторно-курортное лечение в ФГБУ «Объединенный санаторий "Подмосковье"» Управления делами Президента Российской Федерации.

Всего в исследовании приняли участие 112 человек, из них 74 женщины и 38 мужчин. Критериями включения считали: возраст более 18 лет; подтвержденный диагноз в течение последних 2–3 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (положительный ПЦР-тест); наличие у пациента кашля (не менее 2 баллов согласно используемой шкале оценки выраженности дневного кашля); посещение санаторно-курортной организации (ФГБУ «Объединенный санаторий "Подмосковье"», ФГБУ «Санаторий "Загорские дали"»). Критериями невключения были: беременные женщины,

ожирение III степени (ИМТ более 40), наличие в анамнезе ХНЗЛ (хронических неспецифических заболеваний легких). Критериями исключения являлись досрочный выезд из санатория, желание пациента прекратить участие в исследовании по личным мотивам.

Анализ наличия динамики данных обследования проводился путем попарного сравнения двух групп в двух точках с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимым различием считалась вероятность ошибки $p \leq 0,05$.

Пациентам предлагалось оценить степень выраженности кашля по шестибалльной шкале, где 0 – нет кашля; 1 – единичные проявления; 2 – редкий кашель на протяжении суток; 3 – частый кашель, не снижающий активность; 4 – частый кашель, снижающий активность; 5 – тяжелое состояние, делающее активность невозможной. Помимо этого анализировались предъявляемые жалобы, степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), значения показателей ИМТ, частоты дыхательных движений (ЧДД), сатурации, жизненной емкости легких (ЖЕЛ, %_{долж.}).

В дальнейшем 112 пациентов были рандомизированы слепым методом на три группы: контрольная группа (n=23), в нее вошли пациенты, которые получали стандартную программу санаторно-курортного лечения после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (ЛФК, лечебное питание, галотерапия); основную группу IA (n=41), это пациенты, которым помимо стандартной программы проводили дополнительные сеансы ингаляции оксида азота (10 процедур), и основную группу ПА (n=31), в которой помимо ингаляций пациентам проводились процедуры электростатического массажа на грудную клетку (10 процедур).

Исходная характеристика групп исследования. Средний возраст составил в группе IA – 53,29 года, в группе ПА – 57,01 года, в контрольной группе – 55,62 года. Индекс массы тела – 28,23; 27,91; 28,71 соответственно. Количество жалоб в группе IA – 6,4, в группе ПА – 6,4, в контрольной группе – 6,2. Частота дыхательных движений составила – 20,12 в группе IA; 21,13 – в группе ПА; 20,31 – в контрольной группе. Сатурация 98,2; 98,1; 98,1 соответственно. При анализе данных встречаемости степени поражения легких выявлены в остром периоде заболевания (по данным КТ, баллы) следующие результаты. В группе IA: КТ1 – 56,1%, КТ2 – 26,8%, КТ3 – 17,1%; в группе ПА: КТ1 – 52,3%, КТ2 – 24,9%, КТ3 – 22,8%; в контрольной группе: КТ1 – 50,0%, КТ2 – 27,5%, КТ3 – 22,5%.

Эффективность применения ингаляций оксида азота и их совместного применения с электростатическим массажем грудной клетки оценивалась по снижению степени выраженности кашля и нормализации ЧДД как показателя, характеризующего наличие или отсутствие одышки. Всем пациентам в начале и в конце лечения проводили нагрузочный тест шестиминутной ходьбы (6MWT) с контролем ЧСС, переносимости физической нагрузки по шкале Борга, оценивали показатели исследования крови (СОЭ).

Степень выраженности кашля, выявленная у пациентов во всех группах и на момент включения в исследование, значительно не отличалась и составляла $4,12 \pm 0,01$; $4,09 \pm 0,04$ и $4,16 \pm 0,12$ балла в контрольной, основной IA и основной ПА группах соответственно ($p=0,279$). Для оценки влияния ингаляций оксида азота и электростатического массажа грудной клетки в сочетании с ингаляциями на характер кашля был проведен поиск межгрупповых сравнений (рис. 1).

При проведении анализа межгрупповых сравнений характеристик ведущего симптома (кашля) в обеих группах выявлено, что отличия обнаруживаются уже начиная с 5-х суток применения оксида азота.

У большего процента пациентов контрольной группы к третьему дню сохранился частый и интенсивный кашель, в то время как у пациентов основной группы IA характер кашля стал преимущественно редким и менее интенсивным в течение дня. В основной группе ПА значения показателя снижались медленнее и остались на более высоком уровне к 14-му дню, что, вероятнее всего, обусловлено более интенсивным отхождением мокроты за счет электростатического воздействия на грудную клетку. Все время нахождения в условиях санаторно-курортной организации различия в характере и интенсивности кашля между группами сохранялись, несмотря на положительную динамику во всех группах.

При оценке изменений ЧДД в исследуемых группах выявлено, что в контрольной группе на протяжении 7 дней отсутствует выраженная динамика данного показателя, только после недельного курса лечения появляется умеренное снижение и к 14-му дню – нормализация ЧДД. В то же время в основной группе IA умеренное постепенное снижение ЧДД фиксируется начиная с 3-го дня применения ингаляций оксида азота. И к нормальным значениям показатель приходит начиная с 5-х суток. В основной группе ПА отмечается аналогичная динамика, однако стоит отметить снижение значений до $16,96 \pm 0,18$ (рис. 2).

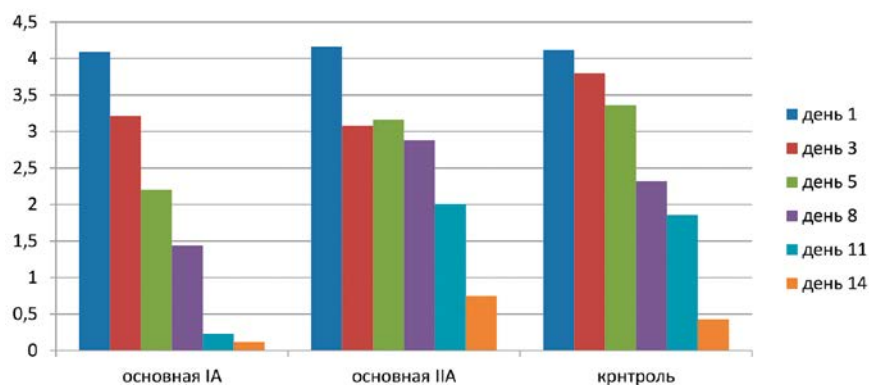


Рисунок 1. Динамика показателей интенсивности кашля

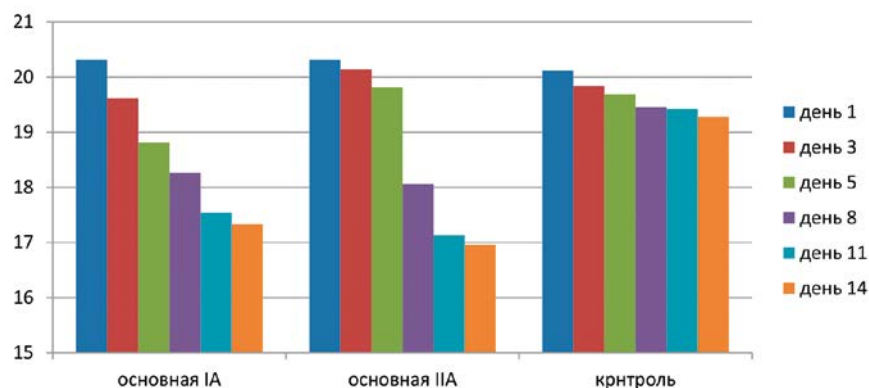


Рисунок 2. Значения показателей частоты дыхания

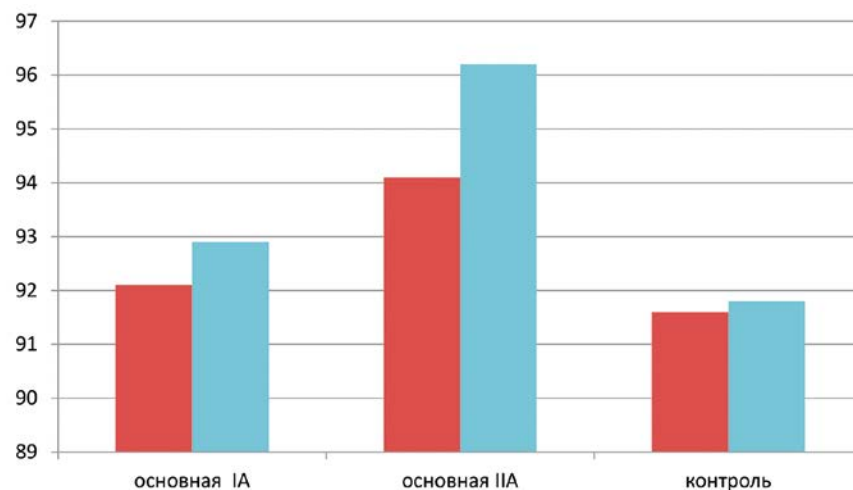


Рисунок 3. Динамика значений показателя ЖЕЛ, % до и после санаторно-курортного лечения в сравниваемых группах

Анализ значений показателя ЖЕЛ, % выявил тенденцию к положительной динамике во всех трех группах (рис. 3). При этом значения показателя в группе контроля после санаторно-курортного лечения ($91,78 \pm 3,22$) достоверно отличаются от значений этого показателя в основной группе ПА ($95,92 \pm 6,32$).

Таким образом, в результате проведения настоящего исследования выявлено, что применение ингаляций оксида азота и их совместное применение с электростатическим массажем грудной клетки в комплексном санаторно-курортном лечении позволяет изменить характер кашля у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 уже к концу первой недели пребывания в санаторно-курортной организации. Аналогичные данные получены и по по-

казателю ЧДД (в группе пациентов, которым назначали ингаляции оксида азота, к концу первой недели отмечено снижение данного показателя). Применение этих методик благоприятно сказалось и на значениях показателя ЖЕЛ.

Все вышесказанное подтверждает правомочность (эффективность и безопасность) использования ингаляций оксида азота и электростатического массажа грудной клетки в комплексном санаторно-курортном лечении пациентов с дыхательными нарушениями при постковидном синдроме.

Список литературы / References

1. Биличенко Т. Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (7): 367–75. Bilichenko T. N. Post-COVID syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (review of studies). RMJ. Medical Review. 2022; 6 (7): 367–75. (In Russ.).

2. Шевелёв А. А., Ковлен Д. В., Халимов Ю. Ш., Кучмин А. Н., Галактионов Д. А. Современные возможности коррекции и восстановления нарушений функции дыхания при постковидном синдроме. Вестник терапевта. 2021. № 3 (50). URL: <https://therapyedu.ru/statyi/sovremennye-vozmozhnosti-korrekcii-i-vosstanovleniya-narushenij-funkcii-dyhanija-pri-postkovidnom-sindrome/> Shevelev A. A., Kovlen D. V., Khalimov Yu. Sh., Kuchmin A. N., Galaktionov D. A. Modern possibilities for correcting and restoring respiratory dysfunction in post-Covid syndrome // Bulletin of Therapist. 2021. No. 3 (50). (In Russ.). URL: <https://therapyedu.ru/statyi/sovremennye-vozmozhnosti-korrekcii-i-vosstanovleniya-narushenij-funkcii-dyhanija-pri-postkovidnom-sindrome/>
3. Петров К. В., Можейко Е. Ю., Петров А. В., Демко И. В. Респираторная реабилитация пациентов с COVID-19: текущее состояние проблемы. Доктор.Ру. 2023; 22 (2): 70–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-70-75 Petrov K. V., Mozheiko E. Yu., Petrov A. V., Demko I. V. Respiratory rehabilitation of patients with COVID-19: current state of the problem. Doctor.Ru. 2023; 22 (2): 70–75. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-70-75

Статья поступила / Received 15.09.2024

Получена после рецензирования / Revised 18.09.2024

Принята к публикации / Accepted 18.09.2024

Сведения об авторах

Петрова Мария Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики¹. ORCID: 0000-0002-9702-5487

Бадтиева Виктория Асланбековна, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зав. клиникой спортивной медицины². ORCID: 0000-0003-4291-679X

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва, Россия

² ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Петрова Мария Сергеевна. E-mail: galchonok-m@yandex.ru

Для цитирования: Петрова М. С., Бадтиева В. А. Сравнительная оценка эффективности программ санаторно-курортного лечения на выраженность дыхательных нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Медицинский алфавит. 2024; (21): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-53-56>

About authors

Petrova Maria S., PhD Med, associate professor at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a Course in Clinical Psychology and Pedagogy¹. ORCID: 0000-0002-9702-5487

Badtieva Victoria A., DM Sci (habil.), professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Sports Clinic². ORCID: 0000-0003-4291-679X

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: Petrova Maria S. E-mail: galchonok-m@yandex.ru

For citation: Petrova M. S., Badtieva V. A. Comparative evaluation of the effectiveness of sanatorium treatment programs on the severity of respiratory disorders in patients with postcovid syndrome. Medical alphabet. 2024; (21): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-53-56>



Варианты стойкой обонятельной дисфункции, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и результаты лечения

А. С. Адамова, Е. Г. Ключева, В. В. Голдобин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема возникновения стойкой обонятельной дисфункции (ОД), ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в настоящее время приобрела актуальное значение, однако регламентированного стандарта терапии не разработано. По данным литературы, около 60 % пациентов отмечают наличие обонятельных нарушений, сохраняющихся от нескольких месяцев и более после выздоровления от COVID-19. Однако за медицинской помощью по поводу обонятельных нарушений обращается не более 5 %, что обозначает значимость проблемы и необходимость лечения в условиях поликлинического звена. В настоящее время используются два основных направления лечения количественных и качественных нарушений обоняния – медикаментозная и немедикаментозная терапия. В статье предложен вариант систематизации на базе существующих методов лечения с оценкой их эффективности. Описана методика выполнения обонятельной тренировки, а также представлены результаты лечения стойкой ОД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стойкая обонятельная дисфункция, COVID-19, Sniffin' Stick тест, интраназальные кортикостероиды, сульфат цинка, витамин А, цитрат натрия, интраназальный инсулин, обонятельная тренировка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Variants of persistent olfactory dysfunction associated with Novel Coronavirus infection and treatment results

A. S. Adamova, E. G. Klocheva, V. V. Goldobin

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The problem of the occurrence of persistent olfactory dysfunction (OD) associated with Novel Coronavirus infection (COVID-19) has now become relevant, however, a regulated standard of therapy has not been developed. According to the literature, about 60 % of patients report the presence of olfactory disorders that persist for several months or more after recovery from COVID-19. However, no more than 5 % seek medical help for olfactory disorders, which indicates the importance of the problem and the need for treatment in a polyclinic setting. Currently, two main areas of treatment for quantitative and qualitative disorders of the sense of smell are used – drug and non-drug therapy. The article proposes a systematization option based on existing treatment methods with an assessment of their effectiveness. The method of performing olfactory training is described, and the results of treatment of persistent OD are presented.

KEYWORDS: persistent olfactory dysfunction, COVID-19, Sniffin' Sticks Test, Intranasal Corticosteroids, Zinc Sulfate, vitamin A, Sodium citrate, Intranasal insulin, olfactory training.

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

Введение

В эпоху пандемии XXI века обонятельная дисфункция (ОД) стала одной из актуальных проблем. Исследователей во всем мире интересуют вопросы взаимосвязи и появления ОД на фоне COVID-19, механизмы ее возникновения, диагностические возможности, а также варианты лечения.

В литературных источниках немногочисленно представлены результаты исследований с использованием методов, направленных на коррекцию нарушенной обонятельной функции, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), часть предложенных методов находятся еще на этапе планирования исследования. Несмотря на то что пандемия COVID-19 началась 4 года назад (11 января 2020 года), протокол лечения ОД, ассоциированной с COVID-19, еще не утвержден.

В 2020 году профессором Killingley В. и соавт. было проведено исследование на 36 добровольцах в возрасте

от 18 до 29 лет, соматически здоровых, не являющихся реконвалесцентами COVID-19. Исследуемым интраназально был введен штамм 10 TCID₅₀ вируса дикого типа, также известный как G614. В ходе исследования выявлено, что у 83 % добровольцев, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдалась ОД. Кроме того, обнаружен ряд закономерностей: ОД начиналась внезапно, чаще всего в интервале от 5 до 12 дней, далее у всех добровольцев, участвующих в исследовании, отмечалось восстановление обонятельной функции. Восстановление происходило резко (в течение 2–3 дней) или постепенно (в течение 7–12 дней) [1, 2].

В исследовании других авторов (von Bartheld C. S. et al.) была представлена связь между распространенностью ОД и полом, тяжестью заболевания и этнической принадлежностью. В ходе метаанализа было обнаружено, что

частота встречаемости хемосенсорной дисфункции (ХД) была реже у мужчин, представителей монголоидной расы и у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19 [3].

До сих пор ведутся споры о единой классификации обонятельных нарушений. Одним из вариантов является деление anosмии/гипосмии по длительности течения на стойкую или персистирующую (ОД, сохраняющаяся более 1 месяца) и временную, или транзиторную [4, 5].

Lefebvre С. и соавт. в своей работе установили, что полное восстановление ОД, ассоциированной с COVID-19, наблюдается у 96,7% в первые 2 недели [6, 7]. Тем не менее у ряда пациентов наблюдается сохранение ОД более 4 недель, что позволяет предположить, что COVID-ассоциированная ОД может носить персистирующий характер. В других исследованиях указывается на выявление у пациентов стойкой ОД в 50,7% случаев [7, 8].

Другим вариантом классификации anosмии/гипосмии является разделение нарушений на качественные и количественные. Среди многообразия вариантов качественных нарушений в аспекте ОД, ассоциированной с COVID-19, стоит остановиться на понятии паросмии и фантосмии, поскольку именно данные варианты наиболее часто выявляются у пациентов. Паросмия – специфическая трансформация узнавания запахов, их неправильное распознавание (больной чувствует запахи, но воспринимает их неадекватно, запахи качественно меняются). Фантосмия – обонятельные галлюцинации [4, 5].

Основываясь на анализе полученных результатов проводимых исследований, в настоящее время предложены 2 основных направления лечения ОД: медикаментозное и немедикаментозное.

Наиболее часто препаратами выбора являются интраназальные кортикостероиды, интраназальный гипертонический физиологический раствор и цинк. Кроме указанных препаратов, в медицинской литературе встречаются варианты лечения с использованием интраназального теofilлина, ретинола ацетата, цитрата натрия, интраназального инсулина, альфа-липоевой кислоты и омега-3 жирных кислот.

В качестве немедикаментозной терапии используется обонятельная тренировка, ряд исследователей предлагают метод иглорефлексотерапии. В представленной статье проведен анализ вариантов лечения ОД, возникшей на фоне новой коронавирусной инфекции, включающий использование интраназальных кортикостероидов, сульфата цинка, интраназального теofilлина, витамина А, цитрата натрия, альфа-липоевой кислоты, интраназального инсулина, обонятельной тренировки, а также иглорефлексотерапию.

Одним из предполагаемых патогенозов ОД при COVID-19 является теория цитокинового шторма в носу, из-за чего у пациента может развиваться anosмия или гипосмия, что определило возможность использования глюкокортикостероидов как препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, для коррекции нарушений обонятельной функции.

В 2022 году Tragoonrungea J. и соавт. представили результаты объемного рандомизированного контролируемого исследования, в котором приняли участие более

200 пациентов с ОД, ассоциированной COVID-19. Пациенты были разделены на группы: в первой проводилось лечение с использованием раствора, содержащего глюкокортикостероид (будесонид): орошение полости носа 125 мл раствора, который содержал 1 мг будесонида в 500 мл натрия хлорида. Во второй проводилось лечение с использованием физиологического раствора: орошение полости носа раствором в объеме 125 мл. И в третьей группе пациенты не получали лечение, орошение полости носа не осуществлялось. Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на то что степень выраженности ОД на первой неделе была ниже в основной группе, по окончании лечения (через 3 недели) статистически значимой разницы результатов между тремя группами выявлено не было [9].

Одной из причин возникновения ХД, возникающей на фоне инфицирования вирусом SARS-COV, считается дефицит цинка. При возникновении острого дефицита цинка во время острой фазы инфекции обнаруживалось снижение активности щелочной фосфатазы клеток вкусовых рецепторов, изменение белков слюны, содержащих цинк [10, 11], что и определило еще один из вариантов лечения – использование сульфата цинка. В 2021 году Abdelmaksoud и соавт. предоставили результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором приняло участие 134 пациента, 105 из которых имели ОД, ассоциированную с COVID-19. Пациенты с нарушением обонятельной функции были стохастически разделены на группы: в основной группе пациенты получали терапию в виде 220 мг сульфата цинка 2 раза в сутки, группа сравнения терапию не получала. До начала терапии пациентам производили контроль уровня цинка, но статистически значимой разницы между пациентами с ОД и без нее получено не было, однако в группе пациентов с anosмией/гипосмией отмечено некоторое снижение уровня цинка в плазме крови. В результате исследования было выявлено, что у пациентов, которые получали цинк в сроки разрешения ОД, были короче, чем у пациентов, которые лечения не получали [11]. Однако ранее, в 2006 году, в работе Alexander Т. Н. было доказано, что использование цинка может привести к синдрому цинк-индуцированной anosмии, что, безусловно, осложняет использование цинка в качестве стандарта лечения ОД [12].

В литературных источниках было высказано предложение, что метаболит витамина А – ретиноевая кислота, которая способствует регенерации нейросенсорных клеток обонятельного рецептора за счет влияния на экспрессию генов при развитии эпителиальной ткани, участвует в синтезе гликопротеинов, усиливает рост и дифференцировку тканей [13–15].

В октябре 2023 года профессором Kumaresan K. и соавт. начато двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с изучением эффекта интраназального введения витамина А на исход поствирусной ОД [16]. Однако необходимо отметить, что исследование, проведенное еще в 2012 году Reden J. и соавт., включающее оценку результатов влияния перорального приема витамина А на исход посттравматической и поствирусной

ОД, доказало неэффективность системного использования ретинола ацетата в дозировке 10000 МЕ по сравнению с контрольной группой, которая получала арахисовое масло в таблетированной форме [17].

В 2020 году Ueha R. и соавт. была предложена теория патогенеза ОД, ассоциированной с COVID-19, предполагающая поражение обонятельного нейрона [18]. Известно, что производные ксантина (теофиллин, пентоксифиллин) играют важную роль в стимуляции активности обонятельных нейронов и влияют на аксональную регенерацию за счет повышения внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [19, 20].

Основываясь на гипотезе положительного влияния теофиллина при нарушении обонятельной функции, Lee J. J. и соавт. в 2022 году провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 22 пациента. Пациенты основной группы получали раствор, содержащий 400 мг теофиллина в 240 мл NaCl с готовой концентрацией 20 мкг/0,4 мл для промывания носовых пазух в течение 6 недель, пациенты группы контроля промывали носовые пазухи солевым раствором. Результаты исследования не выявили клинически значимых различий в улучшении обонятельной функции в обеих группах, несмотря на безопасность использования теофиллина на фоне проводимой терапии [21].

В работах Philpott C. 2017 года было изучено влияние цитрата натрия на концентрацию уровня кальция в слизистом секрете. Данные исследования показали, что снижение концентрации кальция под влиянием цитрата натрия приводит к повышению возбудимости обонятельных нейронов. Полученные результаты позволили авторам предположить, что использование цитрата натрия, возможно, улучшит обонятельную функцию. Philpott C. и соавт. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 55 добровольцев. Пациенты в основной группе однократно орошали полость носа 0,5 мл 9 % раствора цитрата натрия в каждую ноздрю, в группе контроля производили орошение стерильной водой. В ходе исследования у части пациентов основной группы были отмечены следующие побочные эффекты: боль в горле, парестезия в области носовых ходов, легкая ринорея и зуд. Авторами отмечено, что цитрат натрия временно в течение 2 часов снижает порог обоняния и улучшает способность к ассоциации. Таким образом, использование цитрата натрия способствовало улучшению не только количественных нарушений обоняния у пациентов, но и качественных. Однако анализ полученных результатов в динамике свидетельствовал, что эффект был временным и отмечались указанные побочные эффекты [22].

Использование альфа-липоевой кислоты для лечения стойкой поствирусной ОД, представленное в 2002 году в работах Hummel T., было проведено на 23 добровольцах в возрасте от 22–79 лет. Пациенты принимали альфа-липоевую кислоту в дозировке 600 мг в течение 4,5 мес. Представленные результаты исследования свидетельствовали, что в 61 % случаев пациенты отметили улучшение в виде

уменьшения выраженности количественных нарушений обоняния. По окончании лечения частота встречаемости паросмии снизилась с 48 до 22 % [23].

В условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 2020 году, Lerner D. K. и соавт. изучали влияние высоких доз омега-3 на скорость восстановления персистирующей ОД, ассоциированной с COVID-19. Данное исследование включало 77 пациентов. Пациенты основной группы получали добавку, содержащую 2 г омега-3, – 42 пациента, в контрольной группе испытуемые получали плацебо – 35 пациентов. Добровольцы ежедневно принимали выданные препараты на протяжении 6 недель. В результате исследования у пациентов, которые принимали высокие дозы омега-3, не было выявлено улучшения обонятельной функции по сравнению с группой контроля [24].

Неоднозначный метод лечения не только количественных, но и качественных нарушений обоняния предложил Cherobin G. B. и соавт. Авторы исследовали влияние нейтрального протаминавого инсулина Хагедорна (НПИХ) на ОД и его безопасность. В исследовании приняли участие 16 добровольцев, имеющих персистирующую ОД. Пациентам помещали в каждую обонятельную расщелину по 2 кусочка желатиновой губки, пропитанной НПИХ, по 40 МЕ с каждой стороны. Процедуру повторяли два раза в неделю в течение месяца. Уровень гликемии в крови измеряли до и после каждого сеанса. Результаты наблюдения свидетельствовали, что у пациентов отмечалось уменьшение выраженности не только количественных, но и качественных нарушений обоняния, при этом не регистрировалось критического снижения уровня глюкозы в крови [25].

Особый метод лечения в 2010 году был предложен для лечения стойкой ОД Vent J. и соавт. с проведением сеансов иглорефлексотерапии. После 10 еженедельных 30-минутных сеансов иглорефлексотерапии 53 % пациентов отметили улучшение в виде уменьшения выраженности аносмии/гипосмии [26]. Подобные результаты были получены в 2016 году Dai Q. и соавт. в лечении стойкой ОД [27]. В обоих авторских исследованиях данный метод не использовался применительно к лечению ассоциированной COVID-19 ОД.

Представленный анализ литературных источников свидетельствует, что на данный момент убедительных результатов лечения стойкой ОД, ассоциированной с COVID-19, недостаточно, что требует дальнейшего углубленного изучения проблемы.

Общепризнанным методом лечения ХД является обонятельная тренировка. Данный метод эффективен, прост в реализации, а самое главное – безопасен. Обонятельная тренировка стимулирует регенерацию нейронов обонятельных рецепторов в области обонятельной слизистой оболочки за счет раздражения молекулами одоранта [28]. Классический набор ароматов, который используется для обонятельной тренировки, представлен ароматами розы, лимона, эвкалипта и гвоздики, при этом каждый из 4 ароматов следует нюхать в течение 30 секунд утром и вечером [29].

Материалы и методы

Данное исследование включало ретро- и проспективную анализ 2 клинических случаев персистирующей ОД, ассоциированной с COVID-19, пациентов, проходивших лечение на базе неврологического отделения в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» (СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»). Пациентам проводилась оценка неврологического статуса, обонятельной функции (с помощью Sniffin' Stick теста), результатов лабораторных и нейровизуализационных методов исследования. Пациентам проводился курс обонятельной тренировки в течение месяца с использованием ароматов розы, лимона, эвкалипта и гвоздики. После окончания курса обонятельной тренировки пациентам в динамике проведено исследование обонятельной функции.

Клинический пример № 1

Пациент Ш., 24 года, обратился в неврологическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Из анамнеза известно, что в феврале 2022 года пациент отметил появление давящей диффузной головной боли, повышение температуры тела до 37,9 °С в течение 2 дней, снижение восприятия запаха, заложенности и зуда в области носа, появление неприятного запаха, независимо от наличия его источника, а также извращенное восприятие многих привычных ароматов: прелая листва – ощущение ацетона с фекалиями, кофе – ощущение касторового масла, кожа – запах пороха. Пациенту был выставлен диагноз «коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, легкая форма, острая респираторная вирусная инфекция». Диагноз подтвержден результатами положительного мазка из верхних дыхательных путей для исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

В неврологическом статусе при поступлении 19.01.2023 обращает внимание: двусторонний мелкокорзинчатый установочный нистагм в крайних отведениях. Глубокая чувствительность: снижение вибрационной чувствительности до уровня голеностопного сустава. Болезненность при пальпации паравerteбральных точек на уровне С3–С6, болезненность при перкуссии остистых отростков на уровне С3–С7. Легкий дефанс мышц шейно-воротниковой зоны. На момент осмотра данных за наличия очагового неврологического дефицита не получено.

Клинический анализ крови от 25.01.2023 – без особенностей. *Биохимический анализ крови* от 25.01.2023 – без особенностей. *Коагулограмма* от 25.01.2023 – обращает на себя внимание повышение АЧТВ 41,5 сек. (24,0–36,5) и снижение фибриногена 2,31 г/л (2,74–5,62).

Пациенту была выполнена оценка характера нарушений ОД с помощью батареи Sniffin' Stick (Burghart). Данный тест состоит из определения порога обоняния (t), дискриминации запаха (d) и идентификации запаха (i). TDI – это суммарный показатель, представляющий сумму 3 показателей. При нормосмии TDI варьируется от 48 до 30,5, при гипоосмии – от 30,4 до 16,5, при функциональной аносмии – менее 16,4.

Порог обоняния (t) у пациента Ш. от 19.01.2023 составил 4,25 (отмечается снижение порога обоняния, референсные значения более 7), дискриминации запаха (d) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16), идентификации запаха (i) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16), но при выполнении данной пробы многие запахи пациент идентифицировал отлично от предложенных вариантов: Соса Cola – этилбромизовалеринат (корвалол), сирень – запах рвоты, персик – кинза, трава – ацетон с фекалиями, имбирь – запах костра, копченое мясо – укроп, лук – запах сырости. Суммарный показатель TDI составил 26,25, что соответствует гипосмии (норма выше 30,5).

Результаты проведенной оценки обоняния позволили выявить у пациента признаки количественных нарушений (гипосмия) и качественных нарушений (паросмия и фантосмия [по результатам анамнеза]), что позволило рекомендовать пациенту выполнение обонятельной тренировки.

Повторное обследование с оценкой обонятельной функции в динамике 01.03.2023. Порог обоняния (t) у пациента Ш. от 01.03.2023 составил 9,5, дискриминации запаха (d) – 11, идентификации запаха (i) – 14, при этом пациент отмечает, что запах персика воспринимается им как запах клопов, а имбирь – как лаванда, это можно интерпретировать как остаточные проявления качественных нарушений обоняния – паросмии. Суммарный показатель TDI составил 34,5, что соответствует нормосмии.

Таким образом, проведенный курс терапии у данного пациента способствовал нормализации показателей количественных нарушений обоняния: увеличение показателя порога обоняния с 4,25 до 9,5, что соответствует нормосмии. Также отмечалось уменьшение выраженности качественных нарушений – паросмии и фантосмии, увеличение количества баллов при оценке показателя идентификации с 11 до 14 и уменьшение числа ароматов, которые пациент воспринимает извращенно, что указывает на уменьшение выраженности паросмии, урежение обонятельных галлюцинаций, беспокоивших пациента до начала курса обонятельной тренировки.

Клинический пример № 2

Пациентка З., 37 лет, обратилась в неврологическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» 01.04.2023 с жалобами на снижение восприятия запаха, извращение восприятия запаха человеческого пота и духов.

Из анамнеза известно, что в апреле 2020 года пациентка отметила острое снижение восприятия запаха, извращение вкуса, заложенность и зуд в области носа, одышку, повышение температуры тела до 38,2 °С, которая продолжалось до 3 недель, также пациентка отмечала периодическое появление неприятного запаха независимо от наличия его источника, а также изменение многих привычных ароматов: человеческого пота и духов. Пациентке был выставлен диагноз «коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма; дыхательная недостаточность 0–1; острая респираторная вирусная инфекция», подтвержден результатами положительного мазка из верхних дыхательных путей для исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

В неврологическом статусе при поступлении 01.04.2023 обращает внимание: двусторонний мелкокорзинчатый установочный нистагм в крайних отведениях; легкий дефанс мышц шейно-воротниковой зоны. На момент осмотра данных за наличие очагового неврологического дефицита не получено.

Клинический анализ крови от 05.04.2023 – без особенностей. *Биохимический анализ крови* от 05.04.2023 – без особенностей. *Коагулограмма* от 05.04.2023 – обращает на себя внимание повышение D-димера 598 нг/мл (реф. зн. 400–500).

Повышение уровня D-димера может быть обусловлено постоянным приемом пациенткой комбинированного орального контрацептива Диециклен.

Пациентке проведена оценка ОД с помощью батареи Sniffin' Stick (Burghart). Порог обоняния (t) у пациентки 3. от 01.04.2023 составил 2,5 (отмечается снижение порога обоняния, реф. зн. более 7), дискриминации запаха (d) – 7 (снижена, реф. зн. 11–16), идентификации запаха (i) – 10 (снижена, реф. зн. 11–16). Суммарный показатель TDI составил 19,5, что соответствует гипосмии (норма более 30,5).

Результаты проведенной оценки обоняния позволили выявить признаки количественных нарушений (гипосмия) и качественных нарушений (паросмия и фантосмия [по результатам анамнеза]), что позволило рекомендовать пациентке выполнение обонятельной тренировки на протяжении не менее месяца. Однако пациентка тренировку выполняла нерегулярно.

Повторное обследование в динамике пациентке проведено через 1 месяц, 06.05.2023. Порог обоняния (t) у пациентки 3. от 06.05.2023 составил 3,5 (снижение порога обоняния, норма более 7), дискриминации запаха (d) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16), идентификации запаха (i) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16). Суммарный показатель TDI составил 25,5, что соответствует гипосмии.

Таким образом, проведенный курс терапии у данной пациентки способствовал уменьшению выраженности количественных нарушений обоняния: увеличение показателя порога обоняния с 2,5 до 3,5, гипосмия, с уменьшением выраженности признаков качественных нарушений – паросмии и фантосмии, увеличение количества баллов при оценке показателя идентификации с 10 до 11, урежение обонятельных галлюцинаций, беспокоивших пациентку до начала курса обонятельной тренировки.

Обсуждение

В работах von Bartheld C. S. и соавт. была выявлена закономерность между встречаемостью ОД и тяжестью течения COVID-19. Было доказано, что частота встречаемости ОД ниже у пациентов, имеющих в анамнезе тяжелое течение COVID-19 [3]. В представленных клинических случаях пациенты перенесли инфекцию в легкой и средне-тяжелой форме, что косвенно согласуется с результатами зарубежных коллег.

При оценке лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови не было выявлено значимых отклонений.

В двух представленных клинических случаях у пациентов была персистирующая ОД, ассоциированная с COVID-19. В обоих случаях пациенты отмечали наличие у них нарушений обоняния, которые были подтверждены результатами объективного исследования с помощью Sniffin' Stick. В обоих случаях у пациентов были выявлены признаки и количественного, и качественного нарушения обонятельной функции. Проведенный курс с использованием обонятельной тренировки способствовал достоверному восстановлению обонятельной функции. На протяжении выполнения обонятельной тренировки пациенты не отмечали побочных эффектов, что доказывает безопасность использования данного метода лечения. Несмотря на простоту и доступность используемого метода, не все пациенты соблюдали четкую приверженность к рекомендованной терапии: нарушали последовательность рекомендаций, пропускали выполнение тренировки или выполняли ее с нарушениями, используя только 2 аромата. Важно отметить, что большинство пациентов проявили желание провести указанный курс лечения повторно из-за простоты и эффективности метода лечения, что способствовало значительному увеличению качества жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Killingley B., Mann A. J., Kalinova M. et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med.* 2022 May; 28 (5): 1031–1041. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9>
2. Butowt R., Bilinska K., von Bartheld C. S. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends Neurosci.* 2023 Jan; 46 (1): 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>. Epub 2022 Nov 16.
3. von Bartheld C. S., Hagen M. M., Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Oct 7; 11 (19): 2944–2961. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00460>
4. Радциг Е. Ю. О классификации обонятельных расстройств [по материалам отечественных и зарубежных документов] / Радциг Е. Ю., Осипова Е. П. Российская оториноларингология. 2019; 100 (3): 87–92.
5. Radtsig E. Yu., Osipova E. P. About the classification of olfactory disorders (based on domestic and foreign documents). 2019; 100 (3): 87–92.
6. Адамова А. С., Ключева Е. Г., Голдобин В. В. Качественные нарушения обоняния у пациентов со стойкой обонятельной дисфункцией, ассоциированной с COVID-19 / Адамова А. С., Ключева Е. Г., В. В. Голдобин. 2023.
7. Adamova A. S., Klocheva E. G., Goldobin V. V. Qualitative olfactory disorders in patients with persistent olfactory dysfunction associated with COVID-19. 2023.
8. Lefebvre C., Glanville J., Briscoe S. et al. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from training.cochrane.org/handbook.
9. Webster K. E., O'Byrne L., MacKeith S. et al. Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 5; 9 (9): CD013877. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013877.pub3>
10. Gerkin R. C., Ohla K., Veldhuizen M. G., et al. Recent Smell Loss Is the Best Predictor of COVID-19 Among Individuals With Recent Respiratory Symptoms. *Chem Senses.* 2021 Jan 1; 46–81. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa081>
11. Tragoonrungrat J., Tangbunrungrat N., Nitivanichsakul T. et al. Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19: A prospective randomised controlled trial. *Clin Otolaryngol.* 2023 Mar; 48 (2): 182–190. <https://doi.org/10.1111/coa.14004>
12. Pisano M., Hilaris O. Zinc and Taste Disturbances in Older Adults: A Review of the Literature. *Consult Pharm.* 2016 May; 31 (5): 267–70. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2016.267>
13. Abdelmaksoud A. A., Ghweil A. A., Hassan M. H. et al. Olfactory Disturbances as Presenting Manifestation Among Egyptian Patients with COVID-19: Possible Role of Zinc. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Nov; 199 (11): 4101–4108. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02546-5>
14. Alexander T. H., Davidson T. M. Intranasal zinc and anosmia: the zinc-induced anosmia syndrome. *Laryngoscope.* 2006 Feb; 116 (2): 217–20. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000191549.17796.13>
15. Balmer J. E., Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *J. Lipid Res.* 2002 Nov; 43 (11): 1773–808. <https://doi.org/10.1194/jlr.R100015Jr200>
16. Brann J. H., Firestein S. J. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci.* 2014 Jun 26; 8: 182. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
17. Paschaki M., Cammas L., Muta Y. et al. Retinoic acid regulates olfactory progenitor cell fate and differentiation. *Neural Dev.* 2013 Jul 5; 8: 13. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-13>

16. Kumaresan K., Bengtsson S., Sami S. et al. A double-blinded randomised controlled trial of vitamin A drops to treat post-viral olfactory loss: study protocol for a proof-of-concept study for vitamin A nasal drops in post-viral olfactory loss (APOLLO). *Pilot Feasibility Stud.* 2023 Oct 12; 9 (1): 174. <https://doi.org/10.1186/s40814-023-01402-2>
17. Reden J., Lill K., Zahner T. et al. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope.* 2012 Sep; 122 (9): 1906–9. <https://doi.org/10.1002/lary.23405>
18. Ueha R., Kondo K., Kagoya R., et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin expression in the nose and olfactory bulb in mice and humans. *Rhinology.* 2021 Feb 1; 59 (1): 105–109. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.324>
19. Barnes P. J. Theophylline. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Mar 18; 3 (3): 725–747. <https://doi.org/10.3390/ph3030725>
20. Neumann S., Bradke F., Tessier-Lavigne M. et al. Regeneration of sensory axons within the injured spinal cord induced by intraganglionic cAMP elevation. *Neuron.* 2002 Jun 13; 34 (6): 885–93. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00702-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00702-x). PMID: 12086637
21. Lee J. J., Peterson A. M., Kallogjeri D. et al. Smell Changes and Efficacy of Nasal Theophylline (SCENT) irrigation: A randomized controlled trial for treatment of post-viral olfactory dysfunction. *Am. J. Otolaryngol.* 2022 Mar-Apr; 43 (2): 103299. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103299>
22. Philpott C. M., Erskine S. E., Clark A. et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol.* 2017 Dec; 42 (6): 1295–1302. <https://doi.org/10.1111/coa.12878>
23. Hummel T., Heilmann S., Hüttenbrink K. B. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope.* 2002 Nov; 112 (11): 2076–80. <https://doi.org/10.1097/00005537-200211000-00031>
24. Lerner D. K., Garvey K. L., Arighi-Allison A. et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Persistent COVID-Related Olfactory Dysfunction. *Am J Rhinol Allergy.* 2023 Sep; 37 (5): 531–540. <https://doi.org/10.1177/19458924231174799>
25. Cherobin G. B., Guimarães R. E. S., de Paula Gomes M. C. et al. Intranasal Insulin for the Treatment of Persistent Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Sep; 169 (3): 719–724. <https://doi.org/10.1002/ohn.352>
26. Vent J., Wang D. W., Damm M. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Apr; 142 (4): 505–9. <https://doi.org/10.1016/j.ototns.2010.01.012>
27. Dai Q., Pang Z., Yu H. Recovery of Olfactory Function in Postviral Olfactory Dysfunction Patients after Acupuncture Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 4986034.1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/4986034>
28. Damm M., Schmitt L., Müller C. A. et al. Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO.* 2019 Apr; 67 (4): 274–281. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>
29. Whitcroft K. L., Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Sept; 145 (9): 846–853. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1728>

Статья поступила / Received 12.05.2024

Получена после рецензирования / Revised 03.09.2024

Принята к публикации / Accepted 18.09.2024

Сведения об авторах

Адамова Анастасия Сергеевна, аспирант III года обучения на кафедре неврологии имени академика С. Н. Давиденкова.
E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru

Клочева Елена Георгиевна, д.м.н., проф. E-mail: klocheva@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-6814-0454

Голдобин Виталий Витальевич, д.м.н., зав. кафедрой неврологии имени академика С. Н. Давиденкова. E-mail: vitalii.goldobin@szgmu.ru.
ORCID: 0000-0001-9245-8067. SPIN: 4344–5782

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Адамова Анастасия Сергеевна.
E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru

Для цитирования: Адамова А. С., Клочева Е. Г., Голдобин В. В. Варианты стойкой обонятельной дисфункции, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и результаты лечения. *Медицинский алфавит.* 2024; (21): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-57-62>

About authors

Adamova Anastasia S., 3rd year postgraduate student at Dept of Neurology n.a. academician S. N. Davidenkov. E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru

Klocheva Elena G., DM Sci (habil.), professor. E-mail: klocheva@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-6814-0454

Goldobin Vitaly V., DM Sci (habil.), head of Dept of Neurology n.a. academician S. N. Davidenkov. E-mail: vitalii.goldobin@szgmu.ru.
ORCID: 0000-0001-9245-8067. SPIN: 4344–5782

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Adamova Anastasia S. E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru

For citation: Adamova A. S., Klocheva E. G., Goldobin V. V. Variants of persistent olfactory dysfunction associated with Novel Coronavirus infection and treatment results. *Medical alphabet.* 2024; (21): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-57-62>



Эффективность антидепрессивной терапии в отношении ангедонии у пациентов с алкогольной зависимостью

Д. Г. Хижняк¹, Ю. Б. Барыльник², Е. С. Макарян^{1,2}, А. В. Гильдебрант², К. Г. Аредаков¹

¹ ГУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница Святой Софии», г. Саратов, Россия

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты научного исследования, нацеленного на определение эффективности препарата Вортиоксетин (Бринтелликс) при лечении расстройств аффективного спектра у пациентов с алкогольной зависимостью в условиях наркологического стационара, поскольку препарат является перспективным для широкого применения при медикаментозной терапии ряда психических расстройств и в будущем мог бы быть включен в стандарт оказания медицинской помощи по профилю психиатрии-наркологии. На сегодняшний день известно, что ангедония является одним из психических нарушений при абстинентном синдроме, которое провоцирует рецидивы аддиктивного расстройства и негативно воздействует на длительность и качество ремиссий пациентов наркологического профиля. Вместе с тем остается актуальным изучение антидепрессивной терапии при лечении алкогольной зависимости, так как плохая переносимость, побочные эффекты, ухудшение общего состояния больного могут влиять на приверженность к медикаментозной терапии. В настоящем исследовании была проведена оценка ангедонии по шкале SHAPS Снайта-Гамильтона, тревожно-депрессивных проявлений с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS и качества жизни по опроснику SF-36 в течение 24 недель наблюдения.

Результатом медикаментозной терапии препаратом Вортиоксетин стало купирование аффективных нарушений при алкогольной зависимости, что способствовало улучшению общего субъективного благополучия, степени удовлетворенностью качеством жизни и снижению тревожно-депрессивных тенденций и ангедонии. Помимо этого, минимальные и незначительные побочные реакции при приеме Вортиоксетина повлияли на повышение приверженности обследуемых пациентов ко врачебным назначениям и рекомендациям.

Выводы. Применение препарата Вортиоксетин при лечении аффективных нарушений среди пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, предоставляет новые возможности оказания помощи лицам, страдающим алкогольной аддикцией. Вортиоксетин можно рекомендовать как на этапе стационарной помощи, так и при амбулаторном лечении, поскольку при его приеме была зафиксирована стойкая положительная динамика антидепрессивного, противотревожного и антиангедонического эффекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная зависимость, ангедония, эффективность, Вортиоксетин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (только собственные ресурсы).

The effectiveness of antidepressant therapy against anhedonia in patients with alcohol dependence

D. G. Khizhnyak¹, Yu. B. Barylnik², E. S. Makaryan^{1,2}, A. V. Gildebrant², K. G. Aredakov¹

¹ St. Sophia Regional Clinical Psychiatric Hospital, Saratov, Russia

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

SUMMARY

The article presents the results of a scientific study aimed at determining the effectiveness of the drug Vortioxetine (Brintellix) in the treatment of affective spectrum disorders in patients with alcohol dependence in a drug treatment hospital, since the drug is promising for widespread use in the drug therapy of a number of mental disorders and in the future could be included in the standard of medical care in the field of psychiatry-addictology. It is known that anhedonia is one of the mental disorders in withdrawal syndrome, which provokes relapses of an addictive disorder and negatively affects the duration and quality of remissions of patients with an addiction profile. At the same time, the study of antidepressant therapy in the treatment of alcohol dependence remains relevant, since poor tolerance, side effects, and deterioration of the patient's general condition may affect adherence to drug therapy. In the present study, anhedonia was assessed on the Snaith-Hamilton SHAPS scale, anxiety-depressive manifestations using the HADS hospital anxiety and depression scale and quality of life according to the SF-36 questionnaire during 24 weeks of follow-up.

The result of drug therapy with Vortioxetine was the relief of affective disorders in alcohol dependence, which contributed to the improvement of overall subjective well-being, the degree of satisfaction with the quality of life and a decrease in anxiety-depressive tendencies and anhedonia. In addition, minimal and minor adverse reactions when taking Vortioxetine affected the increased adherence of the examined patients to medical prescriptions and recommendations.

Conclusions. The use of Vortioxetine in the treatment of affective disorders among patients suffering from alcohol dependence provides new opportunities to help people suffering from alcohol addiction. Vortioxetine can be recommended both at the stage of inpatient care and outpatient treatment, since when it was taken, stable positive dynamics of antidepressant, anti-anxiety and anti-anhedonic effects were recorded.

KEYWORDS: alcohol dependence, anhedonia, efficacy, Vortioxetine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship (only own resources).

Алкогольная зависимость является самой распространенной формой аддикций, оказывающей крайне негативное влияние на социальную адаптацию, качество жизни и личность больного. Для определения данной патологии ряд авторов рассматривают следующие призна-

ки алкогольной зависимости: 1) патологическое влечение к алкоголю; 2) повышение толерантности; 3) абстинентный синдром; 4) невозможность контролировать употребление алкоголя [4]. Вместе с тем имеются научные работы, доказывающие влияние расстройств аффективного спектра

на формирование аддикции [11]. По данным отечественных эпидемиологических исследований, до 35 % мужчин, которые наблюдались у врача-психиатра с депрессивными расстройствами, имеют явления алкоголизации, которые соответствуют признакам алкогольной зависимости [12].

Одновременно с этим было доказано, что при синдроме отмены алкоголя депрессивные расстройства являются облигатными, а частота их появления превышает 90 % [9]. При этом коморбидность депрессивных и аддитивных расстройств ухудшает течение и прогноз каждого из этих заболеваний, негативно воздействуя на длительность ремиссий и качество медикаментозной терапии [8]. Также Н. А. Бохан и соавт. отдельно указывают на то, что значительное влияние на продолжительность ремиссии данных заболеваний оказывает ангедония [6]. Различные исследования показали, что проявления ангедонии являются частью абстинентного синдрома и провоцируют рецидивы алкогольной зависимости [13].

С современных позиций ангедония считается одним из ведущих нарушений ряда психических заболеваний, в частности при аффективных и аддитивных расстройствах, и рассматривается как снижение или полная утрата способности испытывать удовольствие и радость [1]. Патология сопровождается нарушениями в эмоционально-волевой сфере и проявляется в виде апатичности, снижения мотивации, сужения круга интересов, уклонения от повседневных дел, что приводит к резкому снижению качества жизни и социальной изоляции пациентов [8]. В связи с этим преодоление ангедонии среди лиц, страдающих аддитивными расстройствами, является одной из главных целей в лечении алкогольной зависимости.

На сегодняшний день известно, что имеется взаимосвязь нейрхимических механизмов между депрессивными расстройствами и алкогольной зависимостью, так как этанол нарушает обмен нейромедиатора дофамина, который участвует в регуляции аффективной сферы [11]. Дофаминергическая дисфункция оказывает влияние на патогенез многих эмоциональных нарушений, в том числе ангедонии, которая является важным трансдиагностическим симптомом между расстройствами аффективного спектра и алкогольной зависимостью [6]. Дополнительными нейромедиаторными системами для развития и поддержания ангедонии считают ГАМКергическую и серотонинергическую системы [8]. Также установлена взаимосвязь нейромедиаторных механизмов между усилением или ослаблением депрессии и актуализацией или регрессом крейвинга [11]. Выявление роли нейромедиаторных систем в появлении аффективных нарушений при алкогольной зависимости позволяет определить дальнейшее обоснованное медикаментозное лечение симптомов коморбидных заболеваний.

Изучение антидепрессивной терапии при коррекции расстройств аффективного спектра среди лиц, страдающих алкогольной зависимостью, является значимым, поскольку сниженный фон настроения у пациентов оказывается незамеченным специалистами при лечении аддитивных расстройств [9]. Помимо этого, при подборе лекарственных препаратов особое значение имеют побочные явления, которые могут не только ухудшать общее состояние боль-

ного, но и пагубно влиять на приверженность к лечению, снижать качество жизни, что может повлиять на отказ пациента от дальнейшей антидепрессивной терапии после выписки из наркологического стационара [5, 15].

В связи с вышеизложенным наиболее предпочтительным решением при лечении коморбидных алкогольной зависимости аффективных нарушений выступает применение антидепрессантов, которые обладают возможностью оказывать воздействие на несколько нейромедиаторных систем и имеют малое количество побочных явлений [15]. Среди представителей нового фармакологического класса антидепрессантов, отвечающих всем требованиям, является препарат Вортиоксетин (Бринтелликс) [17]. Данный препарат обладает мультимодальным действием и воздействует на ГАМКергическую, серотонинергическую, дофаминергическую, холинергическую, глутаматергическую, гистаминергическую системы, тем самым влияя на антидепрессивное, противотревожное, прокогнитивное терапевтические действия [16]. Немаловажное значение имеет воздействие этой мультимодальности на хорошую переносимость, ускорение наступления терапевтического эффекта и высокую безопасность при приеме препарата [3, 10].

Таким образом, препарат Вортиоксетин обладает слабо выраженными побочными эффектами, простотой использования при приеме (однократный прием в сутки, независимо от времени употребления пищи), а также является перспективным для широкого применения при медикаментозной терапии психических расстройств, что позволяет предположить об успешном влиянии Вортиоксетина на ряд психических нарушений при лечении аффективных расстройств среди пациентов, страдающих алкогольной зависимостью.

Целью данного исследования является оценка эффективности препарата Вортиоксетин (Бринтелликс) при лечении расстройств аффективного спектра у пациентов с алкогольной зависимостью (F10.2 по МКБ-10) в условиях наркологического стационара.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 40 пациентов (31 мужчина – 77,5 %; 9 женщин – 22,5 %) в возрасте от 26 до 65 лет (средний возраст $42,1 \pm 9,8$ года), проходивших двухнедельное стационарное лечение в наркологических отделениях в государственном учреждении здравоохранения «Областная клиническая психиатрическая больница Святой Софии», а затем – амбулаторное лечение в течение 22 недель на базе Университетской клинической больницы № 2, г. Саратов. На этапе амбулаторного лечения также была проведена медико-социальная реабилитация.

Пациенты включались в обследование в соответствии со следующими критериями включения: наличие диагноза «синдром зависимости от алкоголя», установленного в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 (F10.2), и имевшие сопутствующее депрессивное расстройство; наличие не менее 7 дней воздержания от химического вещества.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; пациенты, имеющие сопутствующие зависимости (кроме никотиновой); эндогенные заболева-

Таблица 1

Динамика оценки клинически выраженных проявлений тревоги и депрессии на фоне приема препарата Вортиоксетин (баллы, $M \pm \sigma$, $p \leq 0,05$)

	До лечения	Через 2 недели терапии	Через 8 недель терапии	Через 16 недель терапии	Через 24 недели терапии
HADS-A	12,88 $\pm$ 1,88	9,95 $\pm$ 1,43	5,07 $\pm$ 1,97	4,96 $\pm$ 2,03	4,63 $\pm$ 1,64
HADS-D	14,68 $\pm$ 2,81	10,05 $\pm$ 1,33	5,55 $\pm$ 1,23	5,4 $\pm$ 1,41	5,13 $\pm$ 1,47

ния, органические заболевания ЦНС в анамнезе; хронические заболевания в стадии обострения.

В начале исследования приняли участие 54 человека, однако итоговая выборка составила 40 человек (74,07%). Из 14 пациентов: 6 человек (42,86%) завершили участие в исследовании по причине алкогольного рецидива, 4 человека (28,57%) – в связи с обострением хронических соматических заболеваний, оставшиеся 4 человека (28,57%) отказались от участия в исследовании по личным мотивам. Важно уточнить, что не было ни одного зафиксированного случая отказа от участия вследствие непереносимости препарата Вортиоксетин.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, была проведена антидепрессивная терапия препаратом Вортиоксетин (Бринтелликс). Вортиоксетин назначался в дозе от 10 до 20 мг/сут на протяжении всего периода исследования в течение 24 недель (2 недели на стационарном этапе лечения и 22 недели после выписки из наркологического стационара соответственно). В первые 2 недели Вортиоксетин назначался в дозе 10 мг/сут, затем доза была увеличена у всех обследуемых больных до 20 мг/сут в утренние часы, независимо от приема пищи.

Для оценки терапевтической эффективности препарата Вортиоксетин (Бринтелликс) использовались психометрические методы исследования: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (разработана A. S. Zigmond, R.P. Snaithe, адаптирована A.B. Андрющенко (2003)) [7] с целью выявления степени тяжести депрессии и тревоги; шкала оценки ангедонии SHAPS Снайта-Гамильтона (разработана R. Snaithe, M. Hamilton (1995)) [2] для диагностики степени тяжести ангедонии; опросник качества жизни SF-36 (разработан J. Ware, C. Sherbourne (1992), адаптирован ИКФИ (2000)) [14] для оценки общего субъективного благополучия и степени удовлетворенностью качеством жизни. С целью выявления динамики эффективности Вортиоксетина тестирование проводилось до лечения и после начала лечения (через 2 недели в период стационарного лечения и через 8 недель, 16 недель, 24 недели амбулаторного наблюдения).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов программы для математической статистики «Microsoft Excel 2010». Для оценки достоверности различий значений был использован метод t-критерий Стьюдента, статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. Полученные данные представлены в виде среднего значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

При анализе распространенности депрессии среди обследуемых пациентов в начале лечения по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) среднее значение составило 14,68 $\pm$ 2,81, в то время как среднее значение распространенности тревоги – 12,88 $\pm$ 1,88. Затем, после 2 недель от начала приема препарата Вортиоксетин, наблюдалось улучшение у 17 обследуемых (42,5%) по шкале «Депрессия» и у 27 пациентов (67,5%) по шкале «Тревога» (среднее значение по шкале «Депрессия» – 10,05 $\pm$ 1,33; по шкале «Тревога» – 9,95 $\pm$ 1,43). Была отмечена значительная положительная динамика на фоне приема препарата по истечении 8 недель лечения, у большинства пациентов отмечалось отсутствие клинически выраженных симптомов депрессии (5,55 $\pm$ 1,23) и тревоги (5,07 $\pm$ 1,97). Положительная динамика сохранялась на протяжении 16 недель (по шкале «Депрессия» – 5,4 $\pm$ 1,41; по шкале «Тревога» – 4,96 $\pm$ 2,03) и 24 недель (по шкале «Депрессия» – 5,13 $\pm$ 1,47; по шкале «Тревога» – 4,63 $\pm$ 1,64), что может свидетельствовать о сохранении противотревожного и антидепрессивного эффекта вследствие приема препарата спустя длительное время (табл. 1).

Динамика показателей депрессивных и тревожных тенденций на основании госпитальной шкалы тревоги и депрессии графически представлена на диаграмме 1.

С помощью опросника SF-36 было отмечено снижение показателей как психологического компонента здоровья, так и физического по всем шкалам до назначения препарата Вортиоксетин (табл. 2). В психологический компонент включались следующие показатели: психическое здоровье, ролевое (эмоциональное) функционирование, социальное функционирование, жизненная активность. Физический компонент оценивался по таким показателям, как физическое

Динамика показателей по шкале HADS

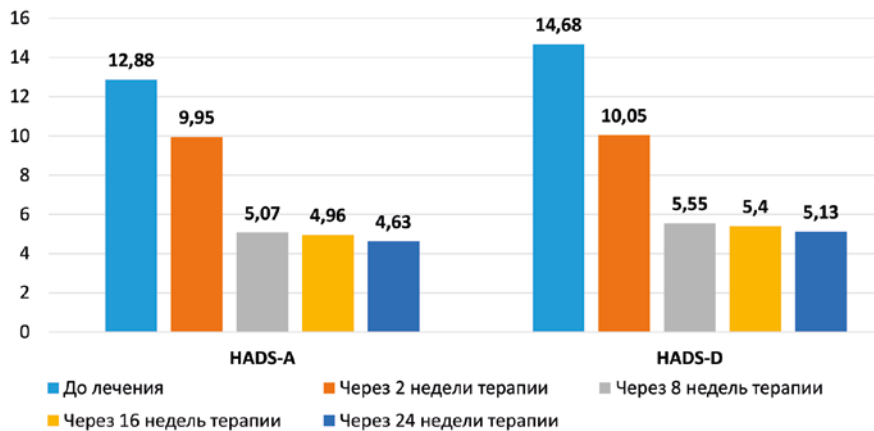


Диаграмма 1. Динамика показателей депрессивных и тревожных тенденций на основании госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) на фоне приема препарата Вортиоксетин ($p \leq 0,05$)

Таблица 2
Показатели качества жизни на основании опросника SF-36 на фоне приема
препарата Вортиоксетин (баллы, $M \pm \sigma$, $p \leq 0,05$)

	До лечения	Через 2 недели терапии	Через 8 недель терапии	Через 16 недель терапии	Через 24 недели терапии
Физическое функционирование	68,67 $\pm$ 5,7	73,07 $\pm$ 4,03	80,07 $\pm$ 3,44	80,12 $\pm$ 3,3	80,87 $\pm$ 3,81
Роловое (физическое) функционирование	67,42 $\pm$ 5,8	73,6 $\pm$ 4,9	80,35 $\pm$ 5,35	82,15 $\pm$ 3,81	82,25 $\pm$ 3,68
Интенсивность боли	68,92 $\pm$ 6,38	75,28 $\pm$ 4,68	80,35 $\pm$ 5,35	80,8 $\pm$ 5,44	81,27 $\pm$ 4,94
Общее состояние здоровья	52,2 $\pm$ 6,35	58,3 $\pm$ 6,01	67,02 $\pm$ 4,29	68,47 $\pm$ 4,08	68,82 $\pm$ 4,44
Психическое здоровье	48,33 $\pm$ 4,26	59,5 $\pm$ 6,02	77,7 $\pm$ 6,42	78,3 $\pm$ 5,55	78,35 $\pm$ 5,6
Роловое (эмоциональное) функционирование	46,9 $\pm$ 4,02	54,6 $\pm$ 3,39	69,42 $\pm$ 3,27	70,35 $\pm$ 3,57	70,57 $\pm$ 3,74
Социальное функционирование	45,63 $\pm$ 2,83	47,85 $\pm$ 3,98	50,05 $\pm$ 4,15	50,47 $\pm$ 4,41	50,67 $\pm$ 4,32
Жизненная активность	36,15 $\pm$ 3,89	44,5 $\pm$ 4,64	50,22 $\pm$ 5,72	50,52 $\pm$ 5,75	50,8 $\pm$ 5,91

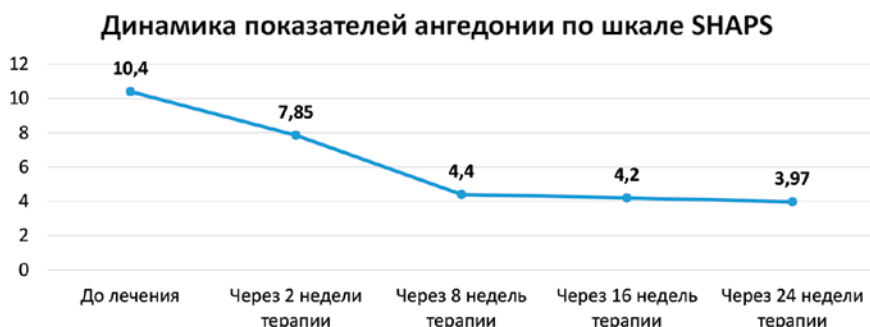


Диаграмма 2. Динамика показателей ангедонии на основании шкалы оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS) на фоне приема препарата Вортиоксетин ($p \leq 0,05$)

функционирование, роловое (физическое) функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья. Стоит отметить, что ухудшение благополучия и степени удовлетворенности качеством жизни из-за физического самочувствия и тревожно-депрессивных тенденций приводит к социально-трудовой дезадаптации, оказывая влияние на всю повседневную жизнь пациентов.

При оценке динамики показателей общего субъективного благополучия и степени удовлетворенностью качеством жизни с помощью опросника SF-36 было зафиксировано достоверное улучшение после 8 недель от начала приема препарата показателей по шкалам «Физическое функционирование» (до начала лечения – 68,67 $\pm$ 5,7; после 8 недель – 80,07 $\pm$ 3,44), «Роловое (физическое) функционирование» (до начала лечения – 67,42 $\pm$ 5,8; после 8 недель – 81,73 $\pm$ 4,2), «Интенсивность боли» (до начала лечения – 68,92 $\pm$ 6,38; после 8 недель – 80,35 $\pm$ 5,35), «Психическое здоровье» (до начала лечения – 48,33 $\pm$ 4,26; после 8 недель – 77,7 $\pm$ 6,42). Показатели некоторых шкал (шкала «Жизненная активность»: до начала лечения – 36,15 $\pm$ 3,89; после 8 недель – 50,22 $\pm$ 5,72; шкала «Социальное функционирование»: до начала лечения – 45,63 $\pm$ 2,83; после 8 недель – 50,05 $\pm$ 4,15; шкала «Общее состояние здоровья»: до начала лечения – 52,2 $\pm$ 6,35; после 8 недель – 67,02 $\pm$ 4,29) не достигают рамок высокого уровня качества жизни, предположительно, по причине того, что обследуемые пациенты страдают хроническим наркологическим заболеванием и имеют длительный стаж злоупотребления алкоголем, что препятствует достижению высоких показателей всех компонентов качества жизни в короткие сроки.

При определении показателей аффективных нарушений у опрошенных пациентов на фоне приема Вортиоксетина по опроснику SHAPS, который позволяет выявить степень ангедонии с помощью оценки четырех основных частей – интерес, чувственная сфера, аппетит и социальная активность – были получены следующие результаты. До начала приема препарата среднее значение в обследуемой группе составило 10,4 $\pm$ 2,26 балла, после 2 недель стационарного лечения – 7,85 $\pm$ 1,83 балла, по истечении 8 недель терапии – 4,4 $\pm$ 2,37 балла, затем наблюдалось сохранение антидепрессивного эффекта, влияющего на показатели ангедонии, на 16-й неделе (4,2 $\pm$ 2,12 балла) и 24-й неделе (3,97 $\pm$ 1,59 балла) амбулаторного приема соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне медикаментозной терапии Вортиоксетином показатели, оказывающие влияние на ангедонию, улучшились среди пациентов, вошедших в данное исследование.

Распределение пациентов по показателям ангедонии по шкале SHAPS представлено в диаграмме 2.

Помимо этого, в процессе терапии Вортиоксетином были отмечены побочные явления, которые, предположительно, могли быть связаны с лечением препаратом, но не требовали отмены приема Вортиоксетина, поскольку были незначительными, не влияли на психическое функционирование обследуемых и самостоятельно купировались спустя несколько дней. Так, среди 6 пациентов (15%), которые высказали жалобы на побочные реакции при приеме препарата, 2 пациента отмечали головокружение, 3 пациента высказывали жалобы на тошноту, 1 пациент отметил сонливость в дневное время.

В связи с вышеизложенным результатом медикаментозной терапии препаратом Вортиоксетин стало купирование аффективных нарушений среди пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, что способствовало улучшению общего субъективного благополучия, степени удовлетворенностью качеством жизни, снижению тревожно-депрессивных тенденций и, как следствие, увеличению длительности ремиссии. Помимо этого, минимальные и незначительные побочные реакции при приеме Вортиоксетина повлияли на повышение приверженности обследуемых пациентов ко врачебным назначениям и рекомендациям.

Заключение

Таким образом, применение препарата Вортиоксетин при лечении аффективных нарушений среди пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, предоставляет новые возможности оказания помощи в условиях наркологического стационара и амбулаторного лечения. В результате проведенного

исследования были доказаны переносимость, терапевтическая эффективность в отношении тревожно-депрессивных нарушений и ангедонии у пациентов с аддиктивными расстройствами.

Вортиоксетин можно рекомендовать как на этапе стационарной помощи, так и при амбулаторном лечении, поскольку при его приеме были зафиксированы стойкая положительная динамика антидепрессивного и противотревожного эффекта, обеспечивающая приверженность пациентов к терапии и длительность ремиссии, а также улучшение общего субъективного благополучия и степени удовлетворенности качеством жизни, что позитивно воздействует на социально-трудовую адаптацию больных с алкогольной зависимостью.

Список литературы / References

- Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014; 10: 393–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
- Snaith R.P., Hamilton M., Morley S. et al. A Scale for the Assessment of Hedonic Tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br. J. Psychiatry*. 1995; 1(167): 99–103.
- Азимова Ю.Э. Депрессия и когнитивные нарушения: опыт использования вортиоксетина в неврологической практике. *МС*. 2017; 11: 36–39.
- Azimova Yu. E. Depressiya i kognitivnye narusheniya: opyt ispol'zovaniya vortioxetina v neurologicheskoy praktike (Depression and cognitive impairment: the experience of using vortioxetine in neurological practice). *MS (MS)*. 2017; 11: 36–39. (In Russ.).
- Андрющенко А.В., Шуляк Ю.А. Алкогольная зависимость и депрессия: подходы к диагностике и лечению. *МС*. 2016; 19: 28–36.
- Andryushchenko A. V., Shulyak YU. A. Alkogol'naya zavisimost' i depressiya: podhody k diagnostike i lecheniyu. *MS (MS)*. 2016; 19: 28–36. (In Russ.).
- Барыльник Ю.Б., Парашченко А.Ф., Филиппова Н.В., Абросимова Ю.С., Бачило Е.В., Деева М.А., Воронцов О.В., Шебадзова Н.С. Опыт применения препарата Вортиоксетин (Бринтелликс) в амбулаторной психиатрической практике. *Психическое здоровье*. 2018; 7(16): 40–47.
- Baryl'nik YU.B., Parashchenko A.F., Filippova N.V., Abrosimova YU.S., Bachilo E.V., Deeva M.A., Voronov O.V., Shebalzova N.S. Opyt primeneniya preparata Vortioxetina (Brintellix) v ambulatornoy psixiatricheskoy praktike (Experience of using Vortioxetine (Brintellix) in outpatient psychiatric practice). *Psichicheskoe zdorov'e (Mental health)*. 2018; 7(16): 40–47. (In Russ.).
- Бохан Н.А., Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Левчук Л.А., Иванова С.А. Ангедония как целевой симптом персонализированной антидепрессивной психофармакотерапии у пациентов с коморбидными аффективными расстройствами и алкогольной зависимостью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (3): 92–97.
- Bohan N.A., Roshchina O.V., Simutkin G.G., Levchuk L.A., Ivanova S.A. Angedoniya kak celevoy simptom personalizirovannoy antidepressivnoy psixofarmakoterapii u pacientov s komorbidnymi affektivnymi rasstroystvami i alkogol'noy zavisimost'yu (Anhedonia as target symptom in personalized therapy of patients with mood disorders and alcohol use disorder comorbidity.). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2022; 122 (3): 92–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203192> (In Russ.).
- Зигмонд А.С., Снайт Р.П. Госпитальная шкала тревоги и депрессии. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983; 6 (67).
- Zigmond A.S., Snaith R.P. Hospitalnaya shkala trevogi i depressii (Hospital scale of anxiety and depression). *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983; 6 (67). (In Russ.).
- Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Ангедония при депрессии: нейробиологические и генетические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (3): 146–154.
- Kibitov A.O., Mazo G.E. Angedoniya pri depressii: neurobiologicheskie i geneticheskie aspekty (Anhedonia in depression: neurobiological and genetic aspects). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2021; 121 (3): 146–154. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103146> (In Russ.).

Сведения об авторах

Хижняк Дмитрий Григорьевич, к.м.н., главный врач¹.
Барыльник Юлия Борисовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии². ORCID: 0000-0001-6837-5894
Макарян Елена Самвеловна, зав. наркологическим кабинетом, врач психиатр-нарколог^{1,2}. E-mail: makarian.elena@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-6436-5503
Гильдебрант Анастасия Валерьевна, клинический психолог, преподаватель кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии². ORCID: 0009-0004-5094-7144
Аредаков Кирилл Григорьевич, зам. главного врача по лечебной работе¹.

¹ ГУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница Святой Софии», г. Саратов, Россия

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия

Автор для переписки: Макарян Елена Самвеловна. E-mail: makarian.elena@yandex.ru.

Для цитирования: Хижняк Д.Г., Барыльник Ю.Б., Макарян Е.С., Гильдебрант А.В., Аредаков К.Г. Эффективность антидепрессивной терапии в отношении ангедонии у пациентов с алкогольной зависимостью. *Медицинский алфавит*. 2024; (21): 63–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-63-67>

- Меликсетян А.С. Терапия депрессивных расстройств больных алкогольной зависимостью. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021; 2: 58–64.
- Meiksetyan A.S. Terapiya depressivnykh rasstroystv bol'nykh alkogol'noy zavisimost'yu (Therapy of depressive disorders in patients with alcohol dependence). *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya (Social and clinical psychiatry)*. 2021; 2: 58–64. (In Russ.).
- Милохина И.В. Применение вортиоксетина при депрессии у пациентов с болезнью паркинсона на ранних и развернутых стадиях заболевания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 5: 40–45.
- Milyuhina I.V. Primeneniye vortioxetina pri depressii u pacientov s boleznyu parkinsona na rannih i razvernutykh stadiyakh zabolevaniya (The use of vortioxetine in depression in patients with Parkinson's disease in the early and advanced stages of the disease). *Nevrologiya, neiropsixiatriya, psichosomatika (Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics)*. 2020; 5: 40–45. (In Russ.).
- Розин А.И., Рощина О.В., Пешковская А.Г., Белокрылов И.И. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 4 (101): 40–45.
- Rozin A.I., Roshchina O.V., Peshkovskaya A.G., Belokrylov I.I. Komorbidnye sochetaniya alkogol'noy zavisimosti i depressivnykh rasstroystv (Comorbid combinations of alcohol dependence and depressive disorders). *Sibirskiy vestnik psixiatrii i narologii (Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology)*. 2018; 4 (101): 40–45. (In Russ.).
- Рощина О.В., Розин А.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 4: 110–118.
- Roshchina O.V., Rozin A.I., Schastnyy E.D., Bohan N.A. Klinicheskoe znachenie komorbidnosti affektivnykh rasstroystv i alkogol'noy zavisimosti (The clinical significance of comorbidity of affective disorders and alcohol dependence). *Byulleten' sibirskoy meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine)*. 2019; 4: 110–118. (In Russ.).
- Рычкова О.В., Холмогорова А.Б. Адаптация методики диагностики социальной ангедонии (RSAS) на российской выборке. *Консультативная психология и психотерапия*. 2016; 4 (93): 62–96.
- Rychkova O.V., Holmogorova A.B. Adaptatsiya metodiki diagnostiki social'noy angedonii (RSAS) na rossijskoy vyborke (Adaptation of the methodology for diagnosing social anhedonia (RSAS) in a Russian sample). *Konsultativnaya psixologiya i psixoterapiya (Consulting psychology and psychotherapy)*. 2016; 4 (93): 62–96. (In Russ.).
- Уэр Дж.Э., Сноу К.К., Косински М. и др. Руководство по медицинскому обследованию и интерпретации результатов SF-36. Бостон, Массачусетс: Медицинский центр Новой Англии, Институт здоровья. 1993.
- Uer Dzh.E., Snou K.K., Kosinski M. i dr. Rukovodstvo po medicinskomu obsledovaniyu i interpretatsii rezul'tatov SF-36 (Guidelines for Medical Examination and Interpretation of SF-36 Results). Boston, Massachusetts: Medicinskiy centr Novoy Anglii, Institut zdorov'ya (Boston, Massachusetts: New England Medical Center, Institute of Health). 1993.
- Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Богданова Т.М., Блинова В.В., Щелчкова А.А., Мозгачева Е.С. Эффективность и безопасность Вортиоксетина в терапии депрессивных расстройств у пациентов кардиологического профиля. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57 (2): 105–115.
- Filippova N.V., Baryl'nik YU.B., Bogdanova T.M., Blinova V.V., Shchelchkova A.A., Mozgacheva E.S. Effektivnost' i bezopasnost' Vortioxetina v terapii depressivnykh rasstroystv u pacientov kardiologicheskogo profilya (The efficacy and safety of Vortioxetine in the treatment of depressive disorders in cardiological patient). *Obzornye psixiatrii i medicinskoj psixologii im. V.M. Bekhtereva (V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology)*. 2023; 57 (2): 105–115. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-817> (In Russ.).
- Четвериков Д.В. Вортиоксетин: новые перспективы в лечении непсихотических депрессий. *Клиническое наблюдение. Омский психиатрический журнал*. 2017; 2 (12).
- Chetverikov D.V. Vortioxetina: novye perspektivy v lechenii nepsichoticheskikh depressii. *Klinicheskoe nablyudenie (Vortioxetine: new perspectives in the treatment of non-psychotic depression). Omiskiy psixiatricheskij zhurnal (Omsk Psychiatric Journal)*. 2017; 2 (12). (In Russ.).
- Шагяхметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 4: 84–96.
- Shagiahmetov F.SH., Anohin P.K., Shamakina I.Yu. Vortioxetina: mekhanizmy mul'timodal'nosti i klinicheskaya effektivnost' (Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy). *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya (Social and clinical psychiatry)*. 2016; 4: 84–96. (In Russ.).

Статья поступила / Received 16.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 17.10.2024

Принята к публикации / Accepted 17.10.2024

About authors

Khizhnyak Dmitry G., PhD Med, chief physician¹.
Baryl'nik Yulia B., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy². ORCID: 0000-0001-6837-5894
Makarian Elena S., head of the narcological office, psychiatrist-narcologist^{1,2}. E-mail: makarian.elena@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-6436-5503
Gildebrant Anastasia V., medical psychologist². ORCID: 0009-0004-5094-7144
Aredakov Kirill G., deputy chief physician for medical work¹.

¹ State Healthcare Institution «St. Sophia Regional Clinical Psychiatric Hospital», Saratov, Russia

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Corresponding author: Makarian Elena S. E-mail: makarian.elena@yandex.ru

For citation: Khizhnyak D.G., Baryl'nik Yu. B., Makaryan E.S., Gildebrant A.V., Aredakov K.G. The effectiveness of antidepressant therapy against anhedonia in patients with alcohol dependence. *Medical alphabet*. 2024; (21): 63–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-63-67>