

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский АЛФАВИТ № 33 / 2020



Neurology  
& Psychiatry

**MEDICAL ALPHABET**  
Russian Professional Medical Journal

## Неврология и психиатрия (4)



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

# СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ СТАБИЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА<sup>1</sup>



## Золофт® оригинальный сертралин Классика СИОЗС<sup>2</sup>

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗОЛОФТ®

**Международное (непатентованное) название (МНН):** Сертралин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант. **Код АТХ** N06AB06. **Фармакологические свойства:** Сертралин – антидепрессант, мощный селективный ингибитор обратного захвата серотонина (5-HT) (СИОЗС). Оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и дофамина. При применении в терапевтических дозах сертралин блокирует обратный захват серотонина в тромбоцитах человека. В контролируемых клинических исследованиях не было отмечено стимулирующего, седативного или антихолинергического действия, а также не было отмечено нарушения поведенческих функций у добровольцев. Сертралин не вызывает лекарственной зависимости, не вызывает увеличение массы тела при длительном приеме. **Фармакокинетика** сертралина линейна в диапазоне доз от 50 до 200 мг. Абсорбция высокая, с медленной скоростью. Во время приема пищи биодоступность изменяется незначительно (на 25%). При применении сертралина в дозе от 50 мг до 200 мг один раз в сутки в течение 14 дней концентрация сертралина в плазме крови достигала С<sub>max</sub> через 4,5–8,4 часов после приема. Средний период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) сертралина у молодых и пожилых пациентов составляет 22–36 ч. Фармакокинетический профиль у подростков и пожилых людей не отличается от такового у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. **Показания к применению:** Большой депрессивный эпизод; профилактика большого депрессивного эпизода; обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) у взрослых и детей в возрасте 6–17 лет; паническое расстройство (с агорафобией или без); посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР); социальная фобия. **Противопоказания:** известная повышенная чувствительность к сертралину и другим компонентам препарата, детский возраст до 6 лет (при обсессивно-компульсивном расстройстве); для остальных показаний препарат противопоказан у пациентов младше 18 лет; противопоказано применение сертралина с необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) в связи с риском развития серотонинового синдрома, проявляющегося агитацией, тремором и гипертермией. Не следует начинать прием сертралина в течение 14 дней после отмены необратимых ИМАО, а терапию сертралином следует прекратить за 7 дней до начала терапии необратимыми ИМАО, однократное применение с пилосидом. **С осторожностью:** следует соблюдать осторожность

при одновременном применении сертралина с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию и трициклическими антидепрессантами, с препаратами, обладающими подтвержденной способностью влиять на функцию тромбоцитов, при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на ЭКГ или развития аритмии желудочковой тахистолитической типа «пируэт», при применении сертралина у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (в т.ч. задержка умственного развития), эпилепсией, печеночной и/или почечной недостаточностью, выраженным снижением массы тела. **Способ применения и дозы:** при паническом, посттравматическом стрессорном и социальном фобическом расстройствах препарат применяется в дозах 25–200 мг/день, при депрессивном расстройстве и обсессивно-компульсивном расстройстве – в дозах 50–200 мг/день. Повышение доз при недостаточном эффекте допускается осуществлять с шагом не более, чем на 50 мг/сут не чаще, чем 1 раз в неделю. Начальный терапевтический эффект может проявиться в течение 7 дней, однако полный эффект обычно достигается через 2–4 недели (или даже в течение более длительного времени при обсессивно-компульсивном расстройстве). Поддерживающая терапия: При больших депрессивных эпизодах терапию следует продолжать не менее 6 месяцев. При ОКР и паническом расстройстве, следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии, так как при этих состояниях профилактика рецидивов не показана. У детей с ОКР (особенно в возрасте 6–12 лет) препарат рекомендуется применять в меньшей дозе, начиная с 25 мг/день. При применении сертралина у больных с нарушенной функцией печени может потребоваться снижение дозы или увеличение интервала между приемами препарата. Не следует применять сертралин у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (не имеется клинических данных). Коррекции дозы сертралина в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется. В пожилом возрасте препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипотонии. При необходимости отменить терапию, следует постепенно снижать дозу сертралина в течение как минимум 1–2 недель с целью минимизации риска развития симптомов синдрома отмены. **Побочное действие:** Очень частые (≥10%): диарея, тошнота, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, бессонница. Частые (≥1% и <10%): ощущение сердце-

биения, «приливы» крови к коже лица, звон в ушах, нарушение зрения, рвота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в груди, слабость, недомогание, лихорадка, астения, усталость, повышение массы тела, снижение или повышение аппетита, миалгия, артралгия, повышение артериального давления, парестезия, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания, сонливость, депрессивные симптомы, снижение либидо, деперсонализация, тревога, ночные кошмары, агитация, скрежет зубами во сне, повышенная возбудимость, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, нарушение менструального цикла, зевота, сыпь, повышенное потоотделение, фарингит. Нечастые (≥0,1% и <1%): тахикардия, повышение артериального давления, гиперемия, кровотечения, боль в ушах, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миодиз, периорбитальный отек, знофит, дисгевзия, геморрой, повышенное слюноотделение, поражения языка, отрыжка, желудочно-кишечное кровотечение, озноб, жажда, нарушение походки, периферические отеки, гиперчувствительность, снижение массы тела, остеоартрит, мышечная слабость, боль в спине, мышечные спазмы, непроизвольные мышечные сокращения, нарушение координации, гиперкинезия, анемия, гипестезия, нарушение речи, постуральное головокружение, мигрень, обморок, экстрапиримидные расстройства, нарушение двигательной функции (в том числе, экстрапиримидные расстройства, такие как гиперкинезия, гипертонус, скрежет зубами или нарушение походки), эйфория, галлюцинации, агрессивное поведение, апатия, нарушение мышления, спутанность сознания, ноктурия, задержка мочи, полиурия, учащенное мочеиспускание, нарушения мочеиспускания, недержание мочи, гематурия вагинальное кровотечение, нарушение половой функции у женщин, бронхоспазм, одышка, носовое кровотечение, периорбитальный отек, отек лица, пурпура, алопеция, холодный пот, сухость кожи, крапивница, кожный зуд, инфекции верхних дыхательных путей, ринит. **Класс-эффект:** согласно эпидемиологическим исследованиям, у пациентов в возрасте 50 лет и старше отмечался повышенный риск переломов костей при приеме СИОЗС и трициклических антидепрессантов. **Синдром отмены:** следует избегать резкой отмены препарата Золофт®. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Золофт® П N013622/01-190219.

#### Список литературы:

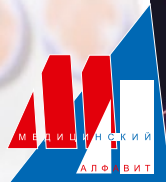
1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЗОЛОФТ® одобрена МЗ РФ П N013622/01.
2. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373: 746–58.



ООО «Пфайзер»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ





## Медицинский алфавит № 33 / 2020

Серии журналов для специалистов  
№ 33 (447) 2020

Серия «Неврология и психиатрия» (4)

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

[www.med-alphabet.com](http://www.med-alphabet.com)

**Издатель:** издательство медицинской литературы  
ООО «Альфамед»,  
тел. (495) 616-48-00, e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства  
Т. В. Синица

**Почтовый адрес редакции:** 129515, г. Москва, а/я 94,  
ООО «Альфамед»

**Адрес редакции:** 129515, г. Москва, ул. Академика  
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит»  
А. С. Ермолов

### Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.  
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.  
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН  
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.  
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.  
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.  
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.  
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.  
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.  
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.  
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.  
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.  
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.  
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.  
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.  
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.  
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.  
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Малева Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.  
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.  
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.  
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.  
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.  
Плавнов Николай Филиппович, д.м.н., проф.  
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.  
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.  
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.  
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.  
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.  
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.  
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.  
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта «Неврология и психиатрия»  
С. В. Фомина, medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения, распространения  
и выставочной деятельности  
Б. Б. Будович, medalfavit\_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.  
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.  
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «Медицинский алфавит» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 10 декабря 2020 года.

Для подписки по каталогу агентства «Роспечать» индекс  
36228. «Медицинский алфавит» (комплект)

## Содержание

- 5 **Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике**  
*М. В. Путилина, Н. В. Теплова, Г. А. Червякова, Ю. Н. Ерёмина*
- 13 **Депрессия и дофаминовый дизрегуляторный синдром как фактор риска суицида на фоне стимуляции подкорковых структур при болезни Паркинсона**  
*Е. В. Бриль, Ф. А. Аббасов, О. С. Зимнякова, М. А. Аникина, Д. Г. Кесарев*
- 18 **Метаболические факторы в патогенезе мигрени и головокружения**  
*А. С. Беденко*
- 21 **Особенности профессионального выгорания и субъективно значимых факторов стресса у врачей, оказывавших дистанционные телемедицинские услуги в период пандемии COVID-19**  
*А. А. Тяжельников, Е. В. Костенко, М. В. Гуцин, А. С. Кузнецова*
- 26 **Астенческий синдром в контексте пандемии COVID-19**  
*Ю. Д. Воробьева, Г. М. Дюкова*
- 35 **Психоэмоциональные нарушения у больных острым и хроническим лейкозом**  
*Г. В. Зырина, Т. А. Слюсарь*
- 39 **Неврологические синдромы целиакии**  
*С. В. Копишинская, С. С. Никитин*
- 49 **Особенности диагностики и лечения ранней спастичности в нижней конечности после очагового повреждения головного мозга**  
*В. П. Дягилева, Н. П. Грибова*
- 58 **Нейропсихиатрические особенности текущей пандемии COVID-19 (анализ зарубежных публикаций 2020 года)**  
*П. Г. Мадонов, Л. Д. Хидирова, Д. А. Дерисхева*
- 62 **Филаминопатия типа С**  
*С. В. Копишинская, А. А. Лесникова, Д. И. Абрамова, И. А. Величко*
- 66 **Подписка**

## Contents

- 5 **Basic paradigms of antidepressants use in real clinical practice**  
*M. V. Putilina, N. V. Teplova, G. A. Chervyakova, Yu. N. Eryomina*
- 13 **Depression and dopamine dysregulation syndrome as risk factor for suicide after deep brain stimulation in Parkinson's disease**  
*E. V. Bril, F. A. Abbasov, O. S. Zimnyakova, M. A. Anikina, D. G. Kesarev*
- 18 **Metabolic factors in pathogenesis of migraine and unsteadiness**  
*A. S. Bedenko*
- 21 **Features of professional burnout and subjectively significant stress factors in doctors who provided remote telemedicine services during COVID-19 pandemic**  
*A. A. Tyazhelnikov, E. V. Kostenko, M. V. Gushchin, A. S. Kuznetsova*
- 26 **Asthenic syndrome in context of COVID-19 pandemic**  
*Yu. D. Vorobyova, G. M. Diukova*
- 35 **Psychoemotional disorders in patients with acute and chronic leukemia**  
*G. V. Zyryina, T. A. Slyusar*
- 39 **Neurological syndromes of celiac disease**  
*S. V. Kopishinskaya, S. S. Nikitin*
- 49 **Diagnostics and treatment features of early spasticity in lower limb due to focal brain damage**  
*V. P. Dyagileva, N. P. Gribova*
- 58 **Neuropsychiatric features of current COVID-19 pandemic (analysis of foreign publications in 2020)**  
*P. G. Madonov, L. D. Khidirova, D. A. Derisheva*
- 62 **Filaminopathy type C**  
*S. V. Kopishinskaya, A. A. Lesnikova, D. I. Abramova, I. A. Velichko*
- 66 **Subscription**



С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

## Редакционная коллегия



Научный редактор  
**Голубев Валерий Леонидович** (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Барин Алексей Николаевич** (Москва), к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, с.н.с. НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), дир. Академии интервенционной медицины

**Воробьева Ольга Владимировна** (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Данилов Алексей Борисович** (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Дамулин Игорь Владимирович** (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Дюкова Галина Михайловна** (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Журавлева Марина Владимировна** (Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Захаров Владимир Владимирович** (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Иванов Михаил Владимирович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., рук. отделения биологической терапии психических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева»

**Камчатнов Павел Рудольфович** (Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Козловский Владимир Леонидович** (Санкт-Петербург), д.м.н., научный рук. отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

**Костенко Елена Владимировна** (Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г.н.с. ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы»

**Лобзин Сергей Владимирович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств, зав. кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, зам. декана терапевтического факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; член Всемирной федерации неврологов, вице-президент Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга

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

**Макаров Игорь Владимирович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., рук. отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

**Наприенко Маргарита Валентиновна** (Москва), д.м.н., проф. кафедры интегративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Путилина Марина Викторовна** (Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

**Семенова Наталья Владимировна** (г. Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с., рук. научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

**Скоромец Александр Анисимович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

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

**Филатова Елена Глебовна** (Москва), д.м.н., проф. кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Шавловская Ольга Александровна** (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

## Editorial Board

Science Editor  
**Golubev V. L.**, MD, DMSci, professor

**Barinov A. N.**, MD, PhD

**Vorobyeva O. V.**, MD, DMSci, professor

**Danilov A. B.**, MD, DMSci, professor

**Damulin I. V.**, MD, DMSci, professor

**Dyukova G. M.**, MD, DMSci, professor

**Zhuravlyova M. V.**, MD, DMSci, professor

**Zakharov V. V.**, MD, DMSci, professor

**Ivanov M. V.**, MD, DMSci, professor

**Kamchatnov P. R.**, MD, DMSci, professor

**Kozlovskiy V. I.**, MD, DMSci

**Kostenko E. V.**, MD, DMSci

**Lobzin S. V.**, MD, DMSci, professor

**Mazo G. E.**, MD, DMSci

**Makarov I. V.**, MD, DMSci, professor

**Naprienko M. V.**, MD, DMSci, professor

**Putilina M. V.**, MD, DMSci, professor

**Semyonova N. V.**, MD, DMSci

**Skoromets A. A.**, MD, DMSci, professor, RASci member

**Toroptsova N. V.**, MD, DMSci

**Filatova E. G.**, MD, DMSci, professor

**Shavlovskaya O. A.**, MD, DMSci

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

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования в точном соответствии с образцом.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Батюкина 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>.

**For citation:** 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>.



# Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике

**М. В. Путилина**, д.м.н., проф. кафедры  
**Н. В. Теплова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой  
**Г. А. Червякова**, к.м.н., доцент кафедры  
**Ю. Н. Ерёмкина**, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## *Basic paradigms of antidepressants use in real clinical practice*

M. V. Putilina, N. V. Teplova, G. A. Chervyakova, Yu. N. Eryomina  
 Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia



М. В. Путилина



Н. В. Теплова



Г. А. Червякова



Ю. Н. Ерёмкина

### Резюме

Статья посвящена основам диагностики и терапии тревожно-депрессивных расстройств. Отдельно рассмотрены показания, особенности применения антидепрессантов на примере лекарственных препаратов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Описаны преимущества Сертралина как единственного дофаминсберегающего антидепрессанта с высокой степенью безопасности и минимальным риском нежелательных лекарственных взаимодействий.

**Ключевые слова:** антидепрессанты, тревожно-депрессивные расстройства, лекарственные взаимодействия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, сертралин.

### Summary

The article is devoted to the basic principles of diagnosis and treatment of anxiety-depressive disorders. The indications, features of the use of antidepressants are considered separately on the example of drugs of the class of selective serotonin reuptake inhibitors. The advantages of Sertraline as the only dopamine-sparing antidepressant with a high degree of safety and a minimal risk of unwanted drug interactions are described.

**Key words:** antidepressants, anxiety-depressive disorders, drug interactions, selective serotonin reuptake inhibitors, sertraline.

## Введение

В настоящее время среди населения планеты фиксируется рост тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), даже без учета пандемии COVID-19 [1]. Симптомы ТДР встречаются у 76 % населения мира [2]. Тревога и депрессия могут быть коморбидным фоном у пациентов с любым соматическим заболеванием, с поражениями головного мозга гипоксического, аутоиммунного, метаболического, интоксикационного характера, при патологическом изменении гормонального статуса, сахарном диабете [3, 4]. Риск появления ТДР увеличивается с возрастом, причем у пожилых людей они нередко протекают атипично и не распознаются вовремя [5]. В то же время депрессии или тревожно-депрессивным состояниям подвержено около 5 % детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Общая распростра-

ненность депрессии (всех разновидностей) в юношеском возрасте составляет от 15 до 40 % [5]. ТДР требуют ранней диагностики и терапии, но в реальной клинической практике возникает ряд обстоятельств, мешающих решению данной проблемы. В большинстве случаев пациенты не обращаются к профильным специалистам из-за страха психиатрического диагноза, лечатся у неврологов, терапевтов и врачей общей практики [6], что повлекло за собой рост назначения антидепрессантов непрофильными специалистами [7]. К сожалению, подход к выбору препарата часто субъективен без оценки эффективности и безопасности лекарственного средства [8]. Кроме этого, истинный диагноз практически не ставится, так как депрессия, с которой сталкиваются врачи-интернисты в повседневной практи-

ке, чаще всего протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными, алгическими, соматическими проявлениями [7]. Если есть коморбидные состояния, например неврологические заболевания, то выявить ТДР еще сложнее, так как они протекают без типичных жалоб на сниженное настроение, тоску, потерю интереса к жизни и др. Они скрыты за соматическими жалобами, которые в сознании больного не имеют ничего общего с депрессией [8, 9]. Для выявления таких расстройств у пациентов терапевтического профиля с последующим назначением антидепрессантов прежде всего необходимо поставить правильный диагноз, а потом назначить медикаментозную терапию с учетом коморбидности и индивидуальных особенностей пациента.

## Диагностика тревожно-депрессивных расстройств

Врачу амбулаторного звена очень трудно из-за ограниченного времени приема, других объективных сложностей использовать шкалы для диагностики ТДР, поэтому необходимо выявлять соматические маски, обращая внимание на дифференциальную диагностику, чтобы исключить другие заболевания. В первую очередь необходим тщательный опрос пациента с целенаправленным углублением на выявление нарушений сна, аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, постоянную слабость, утомляемость, потерю интереса к окружающему. Особый анализ жалоб должен проводиться у пациентов старших возрастных групп. Такие проявления, как нарушение концентрации внимания и памяти, апатия являются симптомами первичных депрессий в пожилом возрасте [4, 10, 12]. Они носят название псевдодементных, для них характерны снижение памяти, особенно о недавних событиях, замедленность мышления, причем эти нарушения не соответствуют критериям деменции и часто возникают в течение нескольких дней или недель после стресса или значимых для больного социально-бытовых проблем [13]. Депрессия часто сопровождает различные типы деменции, как дегенеративные, так и сосудистые. Учитывая, что с возрастом частота болезни Альцгеймера, так же, как и других типов деменции, возрастает в несколько раз, значимость выявления и дифференциальной диагностики депрессий становится очевидной.

Особенностью соматических (ларвированных) депрессий и панических атак является несоответствие жалоб пациента и данных объективного обследования, частое обращение за медицинской помощью к разным специалистам [14]. Клинически в большинстве случаев выявляются вегетативно-соматические расстройства (триада Протопопова): спастический запор, мидриаз, тахикардия [11, 12]. Снижается тургор кожи, окраска становится более бледной. Сухость кожи часто ассоциирована с повышенной

ломкостью ногтей и выпадением волос. Основными проявлениями панических атак (ПА) являются вегетативные расстройства, возникающие спонтанно и беспричинно [15]. Диагностические критерии панической атаки включают не менее четырех симптомов, появляющихся внезапно, достигающих пика в течение 10 минут на фоне выраженного страха или дискомфорта:

- усиленное сердцебиение, ощущение сердечных толчков или учащение сердечного ритма;
- обильное спонтанное потоотделение;
- дрожание или озноб;
- чувство нехватки воздуха или удушья;
- боль или неприятные ощущения в груди или животе;
- головокружение, потемнение в глазах;
- дереализация (чувство нереальности происходящего) или деперсонализация (отчуждение от самого себя);
- страх смерти; парестезии;
- приливы жара или холода.

Динамику приступов ПА можно описать следующим образом: *приступы паники* → *агорафобия* (страх открытых пространств, большого скопления людей, бессознательный страх, испытываемый при прохождении без провожатых по большой площади или безлюдной улице) → *ипохондрия* (необоснованные или преувеличенные опасения за свое здоровье; поиск или уверенность в наличии у себя какого-либо заболевания при отсутствии его объективных признаков) → *депрессия*. При длительном течении ПА превалирует клиническая картина, характерная для депрессии [16].

Наиболее распространенные клинические маски ларвированных депрессий:

- 1) сердечно-сосудистые – учащенное сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения или боль в груди, колебания артериального давления, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, холодные и влажные ладони;

- 2) дыхательные – ощущение кома в горле, чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания;
- 3) неврологические – головокружение, головные боли, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, парестезии, напряжение и боль в мышцах, нарушения сна;
- 4) желудочно-кишечные – тошнота, сухость во рту, диспепсия, понос или запоры, боли в животе, метеоризм, нарушения аппетита;
- 5) мочеполовые – учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция;
- 6) терморегуляторные – беспричинные субфебрилитеты и ознобы;
- 7) нарушения сна (диссомнические расстройства) являются облигатными для ТДР. Чаще всего они представлены инсомнией и гиперсомнией. Типичны жалобы на ранние утренние пробуждения, у пациентов с тревожно-ажитированной депрессией нарушено засыпание;
- 8) к двигательным (моторным) нарушениям относятся замедленность действий (при коморбидности с тревожной суетливостью), мышечное напряжение с болевыми ощущениями различной локализации, тремор, неспособность расслабиться [12].

Наиболее распространенными видами маскированной депрессии являются цефалгический синдром, диффузные мышечные боли (фибромиалгии) и любые хронические болевые синдромы. Они выявляются у 7 из 10 пациентов с депрессией, однако необходимо помнить, что ТДР развиваются и у пациентов с объективными изменениями суставов, межпозвоночных дисков, головной болью [17, 18]. Локализация боли может быть разной: боли в спине, грудной клетке, шее, кардиалгии, в челюстно-лицевой области. Аффективные расстройства развиваются в три раза чаще у пациентов с мигренью, чем без нее [19, 20]. Депрессия лишь способствует поддержанию и усилению боли, провоцируя ее хронизацию [18], формирует болевое поведение (ща-

дающее положение больного участка тела, ограничение физических нагрузок, соблюдение строгой диеты, постоянное растирание болевой точки и т.д.).

В связи с этим при диагностике синдрома «депрессия – боль» важно обращать внимание на несоответствие жалоб больного его состоянию, отсутствие объективных признаков патологии, нелокализованный характер боли, постоянную миграцию боли, неэффективность или плохую переносимость лечения, отсутствие четких описаний характера и локализации боли при наличии других симптомов, например демонстративных черт личности, тоски, тревоги и колебаний настроения. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психоvegetативного характера.

Нейропатическая боль (НБ) – это вид боли, который, в отличие от обычной, возникает не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе [21]. Причинами развития этого болевого синдрома могут быть различные этиологические факторы: сахарный диабет (диабетическая нейропатия); заболевания печени; терминальная хроническая болезнь почек (в том числе при проведении гемодиализа); гипотиреоз; опоясывающий герпес; вирусный гепатит В и С; ВИЧ; клещевой боррелиоз; паранеопластические синдромы; заболевания крови; алкоголизм; дефицит витаминов группы В; туннельные синдромы; поражение черепных нервов; последствия лучевой терапии. Этот неполный список причин появления НБ дает представление об актуальности знания диагностических критериев и методов терапии для врача-интерниста. Установление нозологической принадлежности полинейропатий вызывает объективные трудности. Даже в специализированных клиниках причина остается неизвестной в 25 % случаев, не говоря уже о неспециализированных, где этиологический фактор поражения нервной системы устанавливается всего в 50 % случаев. Врачу амбулаторного приема необходимо понимать, что нейропа-

тия – заболевание всего организма, ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией [22]. Клинические проявления НБ характеризуются высокой интенсивностью болевого синдрома. Боль без четкой ограниченной локализации, жгучая, стреляющая, покалывающая, мучительная для пациента. Однако возможно развитие и безболевого форм в виде онемения, парестезий, зябкости, зуда кожи, ощущения «стягивания» последней. Одним из типичных проявлений НБ являются аллодинии – болевые ощущения в ответ на неболевое раздражение различного типа (механическое, температурное и т.д.). Другим характерным феноменом является гипералгезия – интенсивная боль, возникающая при легком болевом раздражении, не соответствующая силе болевого стимула. Возможно появление гиперпатии – разлитой, жгучей боли при нанесении повторных ноцицептивных стимулов. Важно помнить, что назначение НПВС дает краткосрочный эффект или регистрируется полное его отсутствие. Две трети пациентов с НБ страдают от депрессии с симптомами умеренной или тяжелой степени выраженности или тревожного расстройства [23]. Любые полинейропатии сами по себе являются предикторами депрессии [24].

Таким образом, для постановки диагноза ТДР необходимо наличие минимум двух симптомов депрессивной триады и минимум трех дополнительных симптомов, в число которых входят чувство вины, пессимизм, трудности при попытке концентрации внимания и принятии решений, снижение самооценки, нарушения сна, нарушения аппетита, суицидальные мысли и намерения. При подозрении на наличие соматических заболеваний пациента, страдающего депрессией, направляют на консультацию к терапевту, неврологу, кардиологу, гастроэнтерологу, ревматологу, эндокринологу и другим специалистам (в зависимости от имеющейся симптоматики). Перечень дополнительных исследований определяется врачами общего профиля.

Ларвированные депрессии могут не выявляться даже при помощи тестов, поэтому при первом обращении

пациента необходимо исключить соматическую или неврологическую органическую патологию. Патогенетическая общность формирования депрессии и целого ряда клинических феноменов, нередко доминирующих в структуре соматических расстройств, делает оправданным широкое применение антидепрессантов в медицинской практике.

### Алгоритм выбора антидепрессанта в реальной клинической практике

Антидепрессанты (АД) (тимоаналептики, тимолептики) – психотропные лекарственные средства, применяемые в основном для лечения депрессии, оказывают терапевтическое влияние путем потенцирования синаптической передачи в серотонинергических и адренергических синапсах за счет увеличения концентрации и продолжительности жизни нейротрансмиттера в синаптической щели [25]. При этом одни препараты ингибируют моноаминоксидазу (МАО) – фермент, обеспечивающий метаболизм моноаминов в синаптической щели, а другие подавляют их обратный захват пресинаптическими структурами. Некоторые антидепрессанты наряду с ингибированием нейронального захвата моноаминов в различной степени блокируют М-холинорецепторы, рецепторы гистамина  $H_1$ ,  $\alpha$ -адренорецепторы. Это, с одной стороны, обеспечивает дополнительный противотревожный и седативный эффекты, а с другой – реализацию побочного действия препаратов. Главным психотропным эффектом любого антидепрессанта является определенное соотношение адреносенсибилизирующего и адренолитического эффектов, первый из которых определяет тимоаналептическое, а второй – транквилизирующее влияние.

Антидепрессанты оказывают комплексное воздействие на организм [17, 23, 25]:

- нормализуют уровень моноаминов;
- нормализуют состояние рецепторов постсинаптической мембраны;



- снижают гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- нормализуют факторы выживания и роста клеток (цАМФ и цАМФ реактивный элемент-связывающий протеин);
- увеличивают мозговой нейротрофический фактор BDNF;
- нормализуют активность NMDA-рецепторов в гиппокампальных нейронах и восстанавливают взаимодействие глутаматэргических и моноаминэргических систем;
- улучшают нейропластичность.

При рассмотрении клинических показаний к приему антидепрессантов первостепенное значение имеет выделение двух групп препаратов этого класса психотропных средств: первая включает антидепрессанты первого поколения, вторая – тимолептики второго и последующих поколений [26].

Первую группу образуют антидепрессанты первого поколения: трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) и ингибиторы МАО.

В настоящее время в клинической практике *ингибиторы МАО (моноаминоксидазы)* применяются крайне редко, что связано с рядом соматических противопоказаний, большим числом осложнений, несовместимостью с другими антидепрессантами, ограничением в рационе питания. Антидепрессанты этой группы обладают неизбирательным, но выраженным тимолептическим эффектом; их применение сопровождается явлениями поведенческой токсичности и значительными числом побочных эффектов. Терапевтическая активность обусловлена совокупностью эффектов, присущих разным классам лекарственных веществ: адренопозитивного, холинонегативного, противорезерпинового и транквилизирующего. Причем ни один из указанных эффектов не определяет полностью антидепрессивное влияние.

Во вторую группу входят антидепрессанты второго поколения – селективные ингибиторы обратного захвата

серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, обратимые ингибиторы МАО-А. Препараты этой группы отличаются избирательностью действия, по силе сопоставимого с антидепрессантами первого поколения.

Для правильного выбора алгоритма терапии с использованием АД препаратов необходимо остановиться на актуальных вопросах: 1) может ли АД назначить не психиатр, или когда пациента необходимо отправить к нему на консультацию? 2) особенности использования АД в амбулаторной практике; 3) выбор конкретного препарата.

Ответы на эти вопросы значительно облегчают работу медицинского персонала и позволяют рационально индивидуально подобрать лекарственный препарат.

При назначении АД часто в рутинной медицинской практике встает вопрос: *может ли их назначить не психиатр, или когда пациента необходимо отправить к нему на консультацию?* Согласно имеющимся на сегодняшний день рекомендациям Минздрава РФ, лечение легкой и умеренно тяжелой депрессии проводит врач общей практики (семейный врач), тяжелой депрессии (особенно при наличии суицидальных мыслей) – психиатр [27, 28]. Наличие суицидальных мыслей, идей виновности, выраженной заторможенности либо ажитации, резкого похудения, бессонницы сигнализирует о тяжести депрессивного состояния. Тяжелые (психотические) депрессии должны лечиться психиатрами. В каком случае невролог или терапевт обязан вызвать психиатра:

- Любой депрессивный эпизод с суицидальными мыслями.
- Любой депрессивный эпизод с психотическими расстройствами.
- Тяжелая депрессия.
- Резистентность к адекватному лечению СИОЗС или СИОЗСН.
- Биполярное депрессивное расстройство.

Терапия хронической и нейропатической боли проводится врачами терапевтических специальностей (терапевт, эндокринолог, невролог, врач общей практики).

*Особенности использования АД в амбулаторной практике.* У большинства врачей нет должного опыта работы с лекарственными веществами этого класса, они используют неадекватные схемы терапии (слишком долгое или необоснованно короткое время приема). Следует учитывать, что использование антидепрессантов у пациентов в амбулаторной практике имеет ряд особенностей. Во-первых, это наличие большого количества побочных эффектов, во-вторых – отсутствие положительного, а иногда и наличие негативного взаимодействия с лекарственными препаратами, используемыми для лечения основного заболевания (антиагреганты, гипотензивные средства и т.д.) [29, 30]. Препараты, действующие на ЦНС, могут давать неожиданно более сильные эффекты при обычных концентрациях в крови, а седативные и снотворные лекарственные средства действуют более длительно, чаще угнетают функцию дыхания [30]. Одним из главных недостатков антидепрессантов всех групп является длительное время развития эффекта – около 3–4 недель, при этом в начале лечения может возникать усиление тревоги, возможно появление акатизии, характеризующейся развитием субъективно неприятного или угнетающего беспокойства и потребности в постоянном движении, часто в сочетании с неспособностью спокойно сидеть или стоять. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает в течение первых 2 недель лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного эффекта, рекомендуется использовать низкие начальные дозы. В общей клинической практике чаще всего депрессивные расстройства встречаются у коморбидных пациентов (сочетание двух и более заболеваний) в виде стертых атипичных форм с выраженной соматической окраской, поэтому на начальных этапах терапии рекомендуется использовать малые дозы, постепенно наращивая их до среднетерапевтических. Однако важно помнить, что одной из причин неэффективности терапии являются низкие дозы используемых



антидепрессантов и преждевременная отмена препарата, которая может привести к резкому обострению симптоматики. Отмену препарата производят лишь при достижения стойкого эффекта и постепенно [31]. Назначать терапию антидепрессантами необходимо не на 1 или 3, а на 6–12 месяцев. В этом смысле определенными преимуществами обладают серотонинергические антидепрессанты, которые, как правило, сразу назначаются в стандартной фиксированной на весь курс дозе.

Антидепрессанты избирательно назначают детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за повышенного риска возникновения суицидального поведения (попыток суицида и суицидальных мыслей), враждебности с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и раздражению. Рекомендуется избегать назначения АД (особенно из группы СИОЗС) в случае первичного развития судорожных припадков или усиления их частоты (у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией).

Пациенты (и лица, ухаживающие за ними) должны быть предупреждены о необходимости при приеме АД контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении и немедленно обращаться за медицинской консультацией при появлении этих симптомов.

*Выбор конкретного препарата* основывается на простых правилах: безопасность (минимальное количество побочных эффектов), отсутствие выраженного негативного эффекта на системную гемодинамику (артериальное давление) и когнитивную функцию. Исходя из этого целесообразна монотерапия АД с использованием удобных в употреблении лекарственных форм с простотой схемой лечения и титрования.

Среди современных классов антидепрессантов одними из наиболее используемых являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). СИОЗС – препараты первой линии в лечении депрессии и тревожных расстройств. СИОЗС переносятся значительно

лучше, чем ТЦА и другие антидепрессанты первых поколений. Они обладают широким спектром фармакологических эффектов с выраженным анальгетическим, анксиолитическим, антипаническим действием. Круг клинических синдромов, при которых доказана их клиническая эффективность, широк: хронический болевой синдром, булимия, ожирение, алкоголизм, обсессивно-компульсивные расстройства, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, панические расстройства и др. Препараты используются длительно – не менее полугода. Часто причиной преждевременного прекращения приема СИОЗС служат сексуальная дисфункция (снижение либидо и ухудшение эрекции) и индивидуальная непереносимость.

Выбор препарата определяется характером депрессивного синдрома. При тревожной депрессии показаны АД с седативным действием – амитриптилин, миансерин, тразодон, флувоксамин, а при преобладании заторможенности и апатии со стимулирующим – имипрамин, моклобемид, ребоксетин, флуоксетин. АД сбалансированного действия – сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам могут назначаться в обоих случаях [29]. Показатели частоты отдельных неблагоприятных явлений на фоне терапии антидепрессантами могут значительно отличаться среди препаратов одного класса [32]. Риск их развития тем выше, чем больше выражены антихолинергические свойства препарата, выше используемая доза, длительный прием. Среди АД симптомы отмены наиболее характерны для венлафаксина и СИОЗС с коротким периодом полувыведения (например, пароксетина) [32].

#### **Влияние на вес пациента**

При длительном приеме антидепрессантов важно учитывать изменение массы тела пациента (повышенный риск набора лишнего веса) [33]. Сертралин (Золофт), Эсциталопрам, Флувоксамин практически не вызывают прибавки веса. Минимальное влияние на вес даже

при длительном приеме этих АД повышает комплаенс, сокращает число обращений по поводу рецидивов из-за самостоятельной отмены пациентом АД.

#### **Риск лекарственных взаимодействий**

У коморбидных пациентов применение антидепрессантов требует особой осторожности из-за высокого риска развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий, что объясняется различным влиянием АД на систему цитохрома P450 [32].

*Флувоксамин* значительно ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, поэтому необходимо проявлять осторожность при назначении этих ЛС у пожилых пациентов и пациентов, одновременно получающих препараты, действующие на тромбоцитарную функцию (атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, многие трициклические антидепрессанты, аспирин, НПВС), или препараты, увеличивающие риск развития кровотечений, а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе и склонных к кровотечениям (например, у пациентов с тромбоцитопенией).

При комбинированной терапии с флувоксамином концентрация терфенадина, астемизола или цизаприда в плазме крови может нарастать, увеличивая риск удлинения интервала QT. Флувоксамин может приводить к незначительному снижению ЧСС (на 2–6 ударов в минуту). Возможно повышение концентраций пропранолола. Рекомендовано снижение дозы пропранолола.

*Эсциталопрам* может значительно ингибировать изоферменты CYP2C19, CYP3A4. У пациентов с сахарным диабетом лечение эсциталопрамом может изменить концентрацию глюкозы в крови, поэтому может потребоваться коррекция доз инсулина и (или) пероральных гипогликемических препаратов. Нарушение свертываемости крови может возникнуть при одновременном применении этого АД с пероральными

ми антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на свертываемость крови (например, атипичными нейролептиками и производными фенотиазина, большинством ТЦА, ацетилсалициловой кислотой и НПВП, тиклопидином и дипиридамолом). В подобных случаях при начале или окончании терапии эсциталопрамом необходим тщательный мониторинг свертываемости крови. Одновременный прием с нестероидными противовоспалительными препаратами может привести к увеличению числа кровотечений.

*Пароксетин* значительно ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP2C19. При одновременном применении с варфарином, пероральными антикоагулянтами возможно увеличение времени кровотечения при неизменном протромбиновом времени. При одновременном применении с декстрометорфаном, дигидроэрготамином описаны случаи серотонинового синдрома. При применении с интерфероном возможно изменение антидепрессивного действия пароксетина. Одновременное применение триптофана может спровоцировать серотониновый синдром, проявляющийся ажитацией, беспокойством, расстройствами со стороны ЖКТ, включая диарею.

*Сертралин (Золофт)* имеет преимущество над некоторыми другими СИОЗС (особенно флуоксетином, пароксетином и флувоксамином), которое заключается в том, что он не является сильным ингибитором какого-либо конкретного фермента CYP, поэтому у него будет меньше нежелательных лекарственных взаимодействий, что позволяет широко использовать его в общетерапевтической практике. Сертралин не имеет активных метаболитов, что значительно увеличивает безопасность применения и снижает риск межлекарственных взаимодействий с препаратами базовой терапии соматических заболеваний (антигипертензивными, антиагрегантами и т. д.) [34]. При одновременном

применении антикоагулянтов непрямого действия с сертралином (в дозе 200 мг в сутки) отмечается незначительное, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени.

#### **Оценка индивидуальных фармакологических свойств АД**

АД из группы СИОЗС обладают еще и собственными индивидуальными фармакологическими свойствами.

*Пароксетин* является единственным СИОЗС с потенциально значимыми свойствами умеренно ингибировать обратный захват норадреналина и блокировать холинергические рецепторы, что приводит к росту концентрации норадреналина. Холинолитические свойства препарата способствуют усилению норадренергических эффектов в центральной нервной системе [35]. В комбинации с препаратами холинэргического действия на фоне увеличения пула ацетилхолина возможно развитие патологической ситуации. Надо отметить, что при изолированном использовании пароксетина эта реакция не проявляется [36]. Исследование, проведенное экспертами из Ноттингемского университета, показало, что риск деменции среди пациентов от 55 лет и старше, принимавших пароксетин в течение 3 лет и более, увеличивается почти на 50 % [36]. Интересен тот факт, что обнаружены ассоциации не только с развитием болезни Альцгеймера (БА), но и с сосудистой деменцией. Объяснить это можно вероятным запуском механизмов хронического холинергического истощения. В то же самое время для окончательного вывода необходимы дальнейшие исследования. Однако врачу необходимо учитывать это свойство пароксетина при назначении пожилым пациентам, получающих противодементную терапию.

*Флувоксамин* влияет на обмен серотонина, мелатонина, воздействует на  $\sigma_1$ -рецепторы. В последние годы у флувоксамина выявлена способность стимулирования NGF (фактора роста нервов) – индуцированного

роста аксонов, за счет чего возможно повышение адаптивной нейропластичности. Однако выделяющийся под действием препарата серотонин и сам антидепрессант вступают в конкуренцию за одни и те же рецепторы, что нивелирует то возможное преимущество, которое приобретает антидепрессант в связи с рассматриваемыми свойствами [37].

*Сертралин (Золофт)* ингибирует обратный захват серотонина (5-HT) в нейронах центральной нервной системы, превосходя амитриптилин в 100–200, флувоксамин – в девять, флуоксетин в пять раз [39–44]. Сертралин может купировать симптомы, связанные как с дефицитом серотонина, так и дофамина. Золофт – единственный антидепрессант СИОЗС, обладающий дофаминсберегающим механизмом [44]. Рост концентрации дофамина может способствовать редукции клинических симптомов. Дофамин обеспечивает чувство удовольствия вследствие активации системы вознаграждения, способствует формированию нового паттерна поведения, влияя на мотивацию, что крайне важно для устранения ТДР [44]. Селективность сертралина в отношении серотонина и низкая аффинность к адренергическим, холинергическим, ГАМК, дофаминовым, гистаминовым, серотониновым и бензодиазепиновым рецепторам обуславливает меньшую частоту сердечно-сосудистых, антихолинергических и других побочных явлений, таких как сухость во рту, туман перед глазами, увеличение массы тела, запор, ортостатическую гипотонию и седацию, часто возникающих при лечении трициклическими антидепрессантами.

#### **Применение у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями**

Учитывая, что в реальной клинической практике доля пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями значительно высока [38], при выборе АД необходимо учесть кардиобезопасность препарата. Для лечения депрессивных эпизодов



у пациентов с сердечной недостаточностью не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) и нейролептиков (галоперидол и др.) [39]. Для лечения депрессивных эпизодов пациентам с ХСН (хронической сердечной недостаточностью) можно рекомендовать назначение сертралина.

Сертралин (Золофт) – единственный препарат первого выбора у кардиологических пациентов (уровень доказательности А(1), рекомендован для лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [39–41]. Он удобен для пациента, так как принимается раз в день независимо от приема пищи. Особенностью терапевтического действия является быстрое наступление эффекта (значительный эффект – третья неделя применения). Обладает тимоаналептическим и антитревожным эффектом, оказывает активирующее действие без гиперстимуляции. Сертралин используется на всех этапах терапии ТДР: купирования симптомов, для поддерживающей терапии, в профилактике обострений и рецидивов. Начальный эффект может наблюдаться через 7 дней после начала лечения, однако полный эффект обычно достигается через 2–4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР). При проведении длительной поддерживающей терапии препарат назначают в минимальной эффективной дозе, которую в последующем изменяют в зависимости от клинического эффекта. Менять дозу следует с интервалом не менее недели. Не требуется корректировка дозы у пациентов пожилого возраста – препарат применяют в тех же дозах, что и у более молодых пациентов. Терапевтический эффект достигается при приеме одной таблетки (50–100 мг) раз в сутки утром или вечером. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. При депрессии и ОКР лечение начинают с дозы 50 мг/сут. При лечении ОКР для достижения хорошего результата может потребоваться 8–12 недель. Минимальная доза, обеспечивающая терапевтическое

действие, сохраняется в дальнейшем как поддерживающая. При больших депрессивных эпизодах терапию следует продолжать не менее 6 месяцев.

Лечение панических расстройств, посттравматического расстройства и социальной фобии начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через неделю до 50 мг/сут. Применение препарата по такой схеме позволяет снизить частоту ранних нежелательных эффектов лечения, характерных для панического расстройства. При недостаточном эффекте применения сертралина у пациентов в дозе 50 мг/сут суточную дозу можно увеличить. Дозу следует повышать с интервалом не чаще раза в неделю до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут.

Преимущества сертралина (Золофт) среди других СИОЗС:

1. высокая и доказанная эффективность при широком спектре депрессивных и тревожных нарушений (патогенетически обоснованная);
2. высокая безопасность при длительном приеме (особенно важно! – у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями);
3. не влияет на скорость реакции, низкая частота побочных эффектов;
4. узкий спектр межлекарственного взаимодействия (низкий процент нежелательных реакций);
5. хорошая переносимость, можно применять у пожилых, а также у детей с ОКР (с 6 лет);
6. увеличение уровня дофамина / уменьшение его обратного захвата – единственное средство из группы СИОЗС.

Благоприятный профиль безопасности сертралина делает его привлекательным для применения пациентами разных возрастных групп. Сравнительные исследования сертралина с амитриптилином, нортриптилином и флуоксетином продемонстрировали его лучшую переносимость по сравнению с другими АД [42]. Высокая эффективность и безопасность препарата у пациентов с сосудистыми когни-

тивными нарушениями, болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера позволяют говорить о сертралине (Золофте) как о препарате выбора у пациентов с цереброваскулярной болезнью и нейродегенеративными заболеваниями [43, 44]. Влияние на систему дофамина вносит дополнительный позитивный вклад в стратегию ведения этих заболеваний, улучшая когнитивный статус. Сертралин может эффективно предотвращать гипотензию во время гемодиализа [45]. Также было показано, что сертралин играет жизненно важную роль в снижении уремического зуда и улучшении синдрома постуральной тахикардии (POTS). С иной стороны, другое исследование показало, что добавление сертралина к другим препаратам не имело дополнительного влияния на повышение артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе.

## Заключение

Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике, с одной стороны, «не навреди»: следует помнить, что без учета фармакодинамики и лекарственных взаимодействий назначение любых лекарственных средств сопряжено с серьезными, подчас непоправимыми рисками, а с другой стороны, назначение АД должно осуществляться только при установленном диагнозе и по конкретным показаниям согласно инструкции ЛС, при этом необходимы строгое соблюдение курсового и суточного дозовых режимов, тщательный анализ возможного неблагоприятного сочетания различных препаратов при одновременном приеме, учет фактора возраста больного и наличия сопутствующей патологии [46]. Выбор конкретного препарата всегда зависит от индивидуальной чувствительности пациента и конечно же от эффективности лекарственного средства при том или ином виде аффективных расстройств.

## Список литературы

1. Lunghi C, Antonazzo IC, Burato S, Raschi E, Zoffoli V, Forcesi E, Sangiorgi E, Menchetti M, Roberge P, Poluzzi E. Prevalence and Determinants of Long-Term

- Utilization of Antidepressant Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 1157–1170. <https://doi.org/10.2147/NDT.S241780>
2. Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord*. 2014 Jan; 152–154: 65–75. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.017. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24210624.
  3. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
  4. Путилина М. В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011; 111 (5): 90–95. [Putilina M. V. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2011; 111 (5): 90–95]
  5. Kanner AM. Depression in Neurologic Disorders. Diagnosis and Management, Wiley-Black Well, 2012.
  6. Путилина М. В. Астенические расстройства в общемединской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013; 4: 26–33.
  7. Конюшок М. Почему неврологам следует помнить об антидепрессантах. *Европейский журнал медицины и здравоохранения* 2020, 2 (4). <https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.4.448>
  8. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a Qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract*. 2011 Sep 24; 12: 99. DOI: 10.1186/1471-2296-12-99. PMID: 21943348; PMCID: PMC3188468.
  9. Путилина М. В. Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике. 2018; *Consilium Medicum*; Т. 20; № 9: 101–107
  10. Караваяева Т. А., Васильева А. А., Полтораков С. В., Мизина Е. Б., Бехан Р. М. Критерии и алгоритм диагностики тревожно-фобических расстройств. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2015. 4. С. 117–123.
  11. Смулевич А. Б., Колющая Е. В. Невротические и личностные расстройства. Психиатрия. Т. 2. Руководство для врачей. Под ред. А. С. Тиганова. М., 2012. 653 с. [Smulevich A. B., Koljuckaja E. V. Nevroticheskie i lichnostnye rasstrojstva. *Psichiatrija*. Т. 2. *Rukovodstvo dlja vrachej*. Pod red. j A. S. Tiganova. M., 2012. 653 s. (in Russian)]
  12. NICE. NifHaCE. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]; 2009 <https://www.nice.org.uk/guidance/CG90>. Accessed April 15, 2020.
  13. Путилина М. В., Солодатов М. Ю. Церебральные инсульты в старческом возрасте, особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*, 2006. 5: 29–34.
  14. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 221: 36–46. DOI: 10.1016/j.jad.2017.06.009.
  15. Панические расстройства. Клинические рекомендации. Проект (версия 14.02.2018). Российское общество психиатров; [psychiatr.ru](http://psychiatr.ru).
  16. Filippo Corponi, Gerard Anmella, Isabella Paschiarotti, Ludovic Samalin, Norma Verdolini, Dina Popovic, Jean-Michel Azorin, Jules Angst, Charles L. Bowden, Sergey Mosolov, Allan H. Young, Giulio Perugi, Eduard Vieta, Andrea Murru. Deconstructing major depressive episodes across unipolar and bipolar depression by severity and duration: a cross-diagnostic cluster analysis on a large, international, observational study. *Translational Psychiatry*. 10.1038/s41398-020-00922-2, 10, 1 (2020).
  17. M. Batail, J. Coloiner, M. Soulas, G. Robert, C. Barillot, D. Drapier Structural abnormalities associated with poor outcome of a major depressive episode: the role of thalamus. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 10.1016/j.pscychres.2020. 111158, (111158), (2020).
  18. Khouzam, H. R. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgrad. Med*. (2016). 128, 323–330. DOI: 10.1080/00325481.2016.1147925.
  19. Pisanu C., Lundin E., Preisig M., Gholam-Rezaee M., Castella E., Pistis G., Merikangas K. R., Glauss J., Squassina A., Del Zompo M., Schiöth H. B., Mwinyi J. Major depression subtypes are differentially associated with migraine subtype, prevalence and severity. *Cephalalgia*. 2019 Oct 24; 33(1024)19884935. [PMID: 31645113]
  20. Hung C. I., Liu C. Y., Yang C. H., Wang S. J. Migraine with active headache was associated with other painful physical symptoms at two-year follow-up among patients with major depressive disorder. *PLoS One*. 2019 Apr 30; 14 (4): e0216108. [PMID: 31039196]
  21. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline [CG173] Published date: November 2013. Last updated: April 2018.
  22. Федин А. И., Старых Е. П., Путилина М. В., Старых Е. В. Митохондриальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач*. 2015; 5: 15–18. [Fedin AI, Old EP, Putilina MV, Old EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and possibilities of its pharmacological correction of the. *Attending physician*. 2015; 5: 15–18. (In Russ.)]
  23. Lunghi C, Antonazzo IC, Burato S, Raschi E, Zoffoli V, Forcesi E, Sangiorgi E, Menchetti M, Roberge P, Poluzzi E. Prevalence and Determinants of Long-Term Utilization of Antidepressant Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 1157–1170. <https://doi.org/10.2147/NDT.S241780>
  24. Быков ЮН, Калыгин АН. Дифференциальная диагностика невротической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; (1): 4–10. [Bykov YuN, Kalyagin AN. Differential diagnosis of neuropathic pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015 (1): 4–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-4-10>
  25. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19 (10): 1057–1070. DOI: 10.1080/14656566.2018.1491966.
  26. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017; 19 (2): 93–107.
  27. Акарачкова Е. С., Котова О. В. Применение психотропных препаратов врачом общей практики: за и против. 2016; *Неврология, спецвыпуск № 1*.
  28. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1219н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройствах в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера» <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8517-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossyskoy-federatsii...v-ambulatornyh-usloviyah-psihonevrologicheskogo-dispansera-dispansernogo-otdeleniya-kabineta>.
  29. Путилина М. В., Теплова Н. В. Алгоритмы рациональной фармакотерапии хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019; 1: 11–16. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12074.
  30. Путилина М. В., Теплова Н. В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2020; 4: 7–14 DOI: 10.24411/20715315-2019-12152.
  31. American Psychiatric Association. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Second Edition. American Psychiatric Association Practice Guidelines.
  32. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. 2019. Разработчик клинической рекомендации: Российское общество психиатров. <https://psychiatr.ru/download/4235?view=1&name>
  33. Gafoor Rafael, Booth Helen P, Gulliford Martin C. Antidepressant utilization and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study *BMJ* 2018; 361 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1951> [Published 23 May 2018] Cite this as: *BMJ* 2018; 361: k1951.
  34. Davies S. J. C., Mulsant B. H., Flint A. J., Meyers B. S., Rothschild A. J., Whyte E. M. (2016). SSRI-antipsychotic combination in psychotic depression: sertraline pharmacokinetics in the presence of olanzapine, a brief report from the STOP-PD study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31 (3), 252–255. DOI: 10.1002/hup.2532.
  35. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev*. 2001 Spring; 7 (1): 25–47. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00189.x. PMID: 11420571; PMCID: PMC6741642.
  36. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morris R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019; 179 (8): 1084–1093. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0677.
  37. Bykov Yuri, Bekker Roman (2019). Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы). *Fluvoxamine: a broad-spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (a literature review)*. 21. 11–26.
  38. Путилина М. В. Комбинированное применение нейротропиков в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016; 116 (11): 58–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63>. [Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neurotrophs. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova. 2016; 116 (11): 58–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63>]
  39. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure Results of the S4-HART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010; 56 (9): ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2012; Национальные клинические рекомендации, 201. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1347>
  40. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 14, July 2012, Pages 1787–1847; AAFP Guideline for the Detection and Management of Post-Myocardial Infarction Depression. *Ann. Fam. Med.*, 2009.
  41. Российские клинические рекомендации при хронической сердечной недостаточности, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>
  42. Thompson C. Bridging the gap between psychiatric practice and primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7 (Suppl. 2): 31–36.
  43. Weissberger GH, Yarns BC, Chen ST, Narvaez T, Bussel N, Sultzer DL. Sertraline for the Treatment of Depression in Vascular Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Aug.
  44. Davies S. J. C., Mulsant B. H., Flint A. J., Meyers B. S., Rothschild A. J., Whyte E. M. (2016). SSRI-antipsychotic combination in psychotic depression: sertraline pharmacokinetics in the presence of olanzapine, a brief report from the STOP-PD study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31 (3), 252–255. DOI: 10.1002/hup.253226(8):908–909. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.04.006. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29779907.
  45. Noshad H, Ghorbani R, Herizchi S, Karkon Shayan S, Ghamari B, et al. Sertraline Prevents Hypotension During Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *Nephro-Urol Mon*. 2018; 10 (3): e66060. DOI: 10.5812/numonthly.66060.
  46. Путилина М. В., Федин А. И. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 1: 6–9.

**Для цитирования:** Путилина М. В., Теплова Н. В., Червякова А. Г., Ерёмина Ю. Н. Базисные парадигмы использования антидепрессантов в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2020; (33): 5–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-5-12>.

**For citation:** Putilina M. V., Teplava N. V., Chervyakova G. A., Eryomina Yu. N. Basic paradigms of antidepressants use in real clinical practice. *Medical alphabet*. 2020; (33): 5–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-5-12>.





# Депрессия и дофаминовый дисрегуляционный синдром как фактор риска суицида на фоне стимуляции подкорковых структур при болезни Паркинсона



Е. В. Бриль

**Е. В. Бриль**, к.м.н., гл. внештатный невролог ФМБА России, зав. кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО<sup>1</sup>, доцент кафедры неврологии РМАНПО, рук. Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья<sup>2</sup>

**Ф. А. Аббасов**, врач-невролог Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья<sup>2</sup>

**О. С. Зимнякова**, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО<sup>1</sup>

**М. А. Аникина**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО<sup>1</sup>

**Д. Г. Кесарев**, аспирант кафедры неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

## Depression and dopamine dysregulation syndrome as risk factor for suicide after deep brain stimulation in Parkinson's disease

E. V. Bril, F. A. Abbasov, O. S. Zimnyakova, M. A. Anikina, D. G. Kesarev

State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan; Russian Medical Academy for Continuing Professional Education; Moscow, Russia

### Резюме

Современные подходы к лечению развернутых стадий болезни Паркинсона включают в себя глубокую стимуляцию головного мозга (deep brain stimulation, DBS). Ключевым фактором, обеспечивающим эффективность и безопасность данного метода, является адекватный отбор кандидатов на DBS. Критерии отбора пациентов в основном базируются на данных крупных многоцентровых исследований. Известно, что применение DBS может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, наиболее распространенными из которых являются нейропсихиатрические нарушения. Самоубийство является крайним проявлением нейропсихиатрических нарушений и потенциально обратимой причиной смерти пациентов с болезнью Паркинсона. У пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе неврологическими, имеется повышенный риск самоубийств или их попыток. Депрессия и нарушение импульсного контроля после DBS STN, вероятно, являются ключевыми факторами, влияющими на суицидальное поведение у пациентов. Авторы представляют литературный обзор, посвященный суициду при болезни Паркинсона, а также на фоне DBS с описанием собственного клинического случая – попытки совершения самоубийства после проведения DBS с разбором факторов, повлиявших на развитие суицидального поведения, а также с разбором тактики коррекции нейропсихиатрических нарушений.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, суицид, нейромодуляция, DBS, депрессия, дофаминовая дисрегуляция.

### Summary

Modern approaches to the management of advanced stages of Parkinson's disease include deep brain stimulation (DBS). Adequate selection of candidates for DBS is a key factor for the effectiveness and safety of this method. Selection criteria are mainly based on data from large multicenter studies. It is known that the use of DBS can be accompanied by the development of side effects, the most common of which is neuropsychiatric disorders. Suicide is an extreme manifestation of neuropsychiatric disorders and a potentially reversible cause of death in patients with Parkinson's disease. Patients with chronic diseases, including neurological diseases, have an increased risk of suicide or suicide attempts. Depression and impulse control disorders following DBS are likely key contributors to suicidal behavior in patients. The authors present a clinical case – an attempt to commit suicide after DBS with the use of levodopa with an analysis of the factors contributing to the development of suicidal behavior and an analysis of the management of neuropsychiatric disorders.

**Key words:** Parkinson's disease, suicide, neuromodulation, DBS, depression, dopamine dysregulation.

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с дегенерацией nigrostriарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев, которое проявляется двигательными, когнитивными, поведенческими, автономными и другими немоторными нарушениями. Лечение при болезни Паркинсона назначается пожизненно и включает в себя медикаментозную терапию,

направленную на восполнение дофаминергического дефицита и коррекцию немоторных нарушений, а также нейрохирургические вмешательства, такие как деструктивные операции и глубокая стимуляция мозга [1]. В настоящее время глубокая стимуляция мозга применяется значительно чаще по сравнению с деструктивными операциями [2, 3].

Глубокая стимуляция головного мозга (deep brain stimulation, DBS) – это

доказанный эффективный метод коррекции двигательных нарушений, развивающихся на фоне длительного применения препаратов леводопы при болезни Паркинсона. Основными кандидатами к проведению глубокой стимуляции головного мозга являются пациенты с БП, имеющие высокую чувствительность к леводопе и двигательные осложнения терапии (моторные флуктуации и лекарственные дискинезии), а также

пациенты с инвалидизирующим фармакорезистентным тремором. В качестве мишенной стимуляции чаще всего используются субталамическое ядро (STN) и внутренний сегмент бледного шара (GPI), у пациентов с дрожательной БП, как правило, мишенью может быть вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM) [1, 2, 3, 4].

В 2008 году V. Voon [2] с коллегами опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования «случай – контроль», посвященного оценке суицида на фоне стимуляции субталамического ядра, которое взорвало международное сообщество и вызвало активные дискуссии на международных конгрессах и в печати. Авторы проанализировали 5311 пациентов на фоне DBS STN из 55 центров. Процент совершенных самоубийств составил 0,45% (24/5311), а процент попыток самоубийства – 0,90% (48/5311), при этом самый высокий показатель отмечался в первый послеоперационный год. Результаты сравнивались с населением в целом, при этом не было сравнения с группой пациентов БП, которые не подвергались нейрохирургическому лечению. Послеоперационная депрессия оставалась значимым фактором, связанным с попытками и завершёнными суицидами.

В дальнейшем группой D. Weintraub с соавт. (2013) [6] были учтены недостатки предыдущего исследования. В новом РКИ проводилась оценка влияния DBS двух мишеней (STN и GPI) на суицидальное поведение в сравнении с группой пациентов БП, получающих только медикаментозную терапию. В первой фазе исследования 255 больных были рандомизированы на две группы: DBS ( $n = 121$ ) и группа, получающая медикаментозную терапию (best medical therapy, BMT) ( $n = 134$ ). Не было обнаружено суицидального поведения ни в одной из групп. Суицидальные попытки были редкими и достоверно не различались между группами. Во второй фазе 299 пациентов были рандомизированы для проведения операции DBS STN ( $n = 147$ ) или GPI ( $n = 152$ ). Суицидальные идеи были одинаковыми в двух группах, однако в группе STN пациенты чаще сообщали о снижении уровня счастья, росте чувства горечи и повышенной утом-

ляемости. Практически в настоящее время – это первое рандомизированное контролируемое исследование, изучающее влияние DBS на суицидальность.

Вторым, и пока последним рандомизированным исследованием, является анализ поведенческих расстройств по результатам EARLYSTIM Study Group (2018) [4]. В исследовании EARLYSTIM, включившем 251 пациента, умерли в результате самоубийства два человека из группы DBS STN и один из группы, получающей только медикаментозную терапию.

Самоубийство является крайним проявлением нейropsychиатрических нарушений. Оно определяется как смерть в результате действий, направленных на самого себя, при условии, что человек изначально имел намерение умереть в результате этих действий. По данным исследований, у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе неврологическими, имеется повышенный риск самоубийств или их попыток [7].

Впервые о самоубийстве как одной из причин смерти пациентов с БП упоминается в фундаментальной публикации Хен и Яра в 1967 году [8]. Среди 340 пациентов с паркинсонизмом, умерших в течение периода исследования, трое покончили жизнь самоубийством. Последующие публикации значительно различаются по полученным результатам, при этом большинство статей предполагают повышенный риск суицида при БП [9, 10, 11]. Исследования сербского и британского населения показали, что риск суицида у пациентов с БП в пять раз выше, чем у населения в целом [12, 13]. Только одно исследование в США показало снижение уровня самоубийств у пациентов с БП (совокупная частота самоубийств была в 10 раз меньше) [14].

В целом, по данным последнего метаанализа 2020 года [15], пациенты с БП имеют более высокий риск суицида и (или) суицидальных мыслей по сравнению с контрольной группой, а пациенты после операции имеют повышенный риск суицида или суицидальных мыслей по сравнению с пациентами с БП, получающими только медикаментозную терапию.

Распространенность суицидальных идей, по данным литературы, при БП

может достигать до 14,4–22,7% [13, 16], однако в исследовании Kostić *et al.* [13] отмечается ряд ограничений, что не позволяет достоверно судить о том, что суицидальные мысли у пациентов с БП встречаются чаще, чем в общей популяции (1–17%). Распространенность суицида колеблется от 0,5–2,0% в течение 5 лет после DBS STN [17, 18].

Существуют известные и достаточно изученные факторы риска самоубийств в общей популяции. К ним относят пожилую возраст, мужской пол, множественную коморбидность, депрессию, когнитивные нарушения и предшествующие попытки самоубийства [19]. У пациентов с БП к факторам риска суицидального поведения относят [19, 20] более молодой возраст начала заболевания, более высокий балл по шкале MMSE, более низкий балл по моторной части шкалы UPDRS, более низкую стадию (I, II, III) по шкале Хен-Яр и более частое использование энтакапона. Интересно, что депрессия, моторные флуктуации и более высокие дозы леводопы, как факторы риска, встречались в исследованиях часто, однако не достигали статистически значимых отличий. Данные этих исследований показывают, что при БП предикторы суицидального поведения отличаются от предикторов суицидального поведения у пожилых и у людей с другими неврологическими заболеваниями, где степень инвалидизации является значимым фактором риска [7, 21].

В исследовании Voon *et al.* 2008 года были проанализированы факторы, ассоциированные с попытками суицида после DBS STN (см. табл.). К наиболее значимым факторам были отнесены самоубийства, ассоциированные с послеоперационной депрессией и нарушениями регуляции импульсного контроля [5, 22].

Более четверти пациентов в послеоперационном периоде вербализуют суицидальные намерения перед попыткой самоубийства или его совершением, более половины пациентов на этот момент имеют диагноз депрессии и большинство из них получают антидепрессанты [7, 21]. Это согласуется с данными о том, что суицидальное поведение ассоциировано с послеоперационной депрессией, а также с тем, что депрессия, развивающаяся



после проведения нейростимуляции, имеет большее влияние на качество жизни, чем положительные изменения в двигательном статусе [23].

Генез послеоперационной депрессии является многофакторным и связан с наличием психических заболеваний в анамнезе, психологическими факторами, изменениями в социальной жизни, плохой или недостаточной поддержкой близких людей, недостаточной удовлетворенностью результатами DBS, нежелательными эффектами DBS и снижением или отменой дофаминергической терапии. Эти факторы наиболее выражены в течение первых месяцев и лет после операции и обуславливают более высокий риск суицидального поведения [24].

Второй значимый фактор суицидального поведения после проведения DBS – нарушение импульсного контроля, синдром дофаминовой дизрегуляции. Этот синдром является осложнением дофаминергической терапии при болезни Паркинсона, проявлением гипердофаминергического состояния. Пациенты с синдромом дофаминовой дизрегуляции бесконтрольно принимают лекарственные препараты ввиду развивающегося привыкания к дофамин-заместительной терапии, самостоятельно повышают дозы препаратов до значений, значительно превышающих те, которые необходимы для контроля двигательных симптомов. Попытки врачей снизить дозы препаратов встречают активное сопротивление со стороны пациентов и обычно безуспешны [25].

Синдром дофаминовой дизрегуляции может включать и другие проявления расстройства контроля над импульсами, такие как пандинг (бессмысленные сортировка или раскладывание тех или иных предметов в течение длительного времени), гемблинг (патологическое влечение к азартным играм), гиперсексуальность, булимию, компульсивные покупки и т.п. [4, 7, 26, 27].

К факторам риска развития синдрома дофаминовой дизрегуляции относят мужской пол, злоупотребление алкоголем, наркотиками, психоактивными веществами, дофаминергическими препаратами в анамнезе, а также депрессивные симптомы [4, 7, 26, 27].

Таблица  
Факторы, ассоциированные с попытками суицида после проведения DBS при БП

Дооперационные	Импульсивно-компульсивные нарушения
	Предыдущие суицидальные попытки или идеи
Послеоперационные	Молодой возраст (болезнь Паркинсона с ранним началом)
	Депрессия
	Апатия
	Резкое уменьшение дозы дофаминергических препаратов
Психосоциальные	Неправильные ожидания от операции
	Одиночество и др.

Связь между DBS и синдромом дофаминовой дизрегуляции остается неясной. По имеющимся данным, DBS может улучшить, ухудшить или не повлиять на уже имеющийся в предоперационном периоде синдром дофаминовой дизрегуляции. Более того, этот синдром может впервые возникнуть после проведения DBS STN. Предоперационное распознавание синдрома дофаминовой дизрегуляции и других расстройств импульсного контроля коррелирует с лучшим прогнозом в послеоперационном периоде [28].

При развитии синдрома дофаминовой дизрегуляции после проведения DBS тактикой ведения являются изменение параметров стимуляции, уменьшение дозы дофаминергических препаратов и добавление нейролептиков и (или) антидепрессантов. Прогноз при возникновении синдрома дофаминовой дизрегуляции после DBS остается сложным, о спонтанном регрессе симптомов дофаминовой дизрегуляции сообщается крайне редко [3, 25].

Проведение DBS может сопровождаться и нежелательными эффектами, например, связанными со стимуляцией соседних с мишенью структур [5], что требует их тщательного мониторинга. Большинство нежелательных эффектов, возникающих в течение первых 4 недель после имплантации стимулятора, являются обратимыми. По данным Buhmann *et al.* 2017 года, риск необратимой депрессии, связанной с DBS STN, составлял 6,4% [26].

Около 20% пациентов после проведения глубокой стимуляции головного мозга имеют нейропсихиатрические симптомы, такие как депрессия, апатия и тревога. Предполагается, что эти симптомы могут быть связаны со снижением дозировок или в ряде случаев с полной отменой дофаминергической терапии, непосредственно с самой стимуляцией глубинных структур мозга, с изменениями в социальной жизни после нейрохирургического вмешательства, а также индивидуальными предоперационными факторами [5, 24, 29].

Одно из крупных многоцентровых исследований группы EARLYSTIM, о котором упоминалось ранее, впервые оценило весь спектр как гипо- (апатию и депрессию), так и гипердофаминергических симптомов (нарушения импульсного контроля), нейропсихиатрические немоторные колебания (например, эйфория в периоде включения и дисфория в состоянии выключения) у пациентов в течение 2 лет на фоне нейростимуляции STN. Авторы использовали шкалу Ardouin, которая представляет собой полуструктурированное интервью. В этом исследовании было показано, что субталамическая стимуляция облегчила нейропсихиатрические немоторные колебания и позволила лучше контролировать гипердофаминергическое поведение без существенных неблагоприятных проявлений апатии, депрессии или тревоги по сравнению с пациентами, получающими только фармакотерапию. Авторы говорят о том, что это исследование должно изменить парадигму, при которой все типы поведенческих расстройств раньше считались противопоказанием для хирургического вмешательства, а инвалидизирующее гипердофаминергическое поведение и нейропсихиатрические немоторные колебания у пациентов с болезнью Паркинсона, которые являются кандидатами на операцию, следует рассматривать скорее как аргументы в пользу стимуляции субталамического ядра [4].

### Клинический случай

Больная Н., 63 лет, страдает болезнью Паркинсона с 1996 года. В неврологическом статусе отмечались олигобрадикинезия, тремор покоя, умеренно выраженные вегетативные на-

рушения. Получала комбинированную противопаркинсоническую терапию: препараты леводопы, амантадины. При добавлении в схему терапии агониста дофаминовых рецепторов (пирибедил) развились выраженные зрительные галлюцинации, регрессировавшие после его отмены. По мере нарастания выраженности двигательных расстройств в течение нескольких лет проводилось наращивание суточной дозы леводопы. Через 8 лет приема леводопы развились моторные флуктуации: феномен «истощения разовой дозы леводопы», феномен «включения – выключения», лекарственные дискинезии пика дозы. В связи с выраженностью моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, невозможностью их медикаментозной коррекции было принято решение о проведении нейрохирургического лечения, а именно – нейростимуляции STN с двух сторон (13 лет после дебюта БП). В предоперационном периоде получала следующую терапию: леводопа/карбидопа (Наком) 250/25 мг, 3/4 таб. шесть раз в день (1 125 мг), амантадин (Мидантан) 100 мг, 1 таб. три раза в день (300 мг/сут). Данные нейропсихологического тестирования, проведенного в предоперационном периоде, свидетельствовали о наличии у больной умеренного когнитивного расстройства (27 баллов по MMSE) и депрессии средней степени тяжести (28 баллов по шкале Бека), суицидальных мыслей не высказывала.

Через 3 недели после операции был подобран режим нейростимуляции, суточная доза леводопы была снижена на 30%, со 1 125 до 750 мг/сут (1/2 таб. шесть раз в день), сохранена доза амантадина 300 мг/сут.

По прошествии полутора лет в один из дней пациентка была обнаружена сыном в своей комнате со спутанным сознанием, рядом на столике – множество пустых блистеров от Накома, полупустой флакон Мидантана и прощальная записка. Была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии в состоянии спутанности сознания, где находилась в течение суток. Выяснилось, что до госпитализации, несмотря на рекомендации, пациентка принимала Наком 250 мг до шести раз в сутки в различных разовых дозировках, от 1/2 до 1 таб., ориентируясь

на свои ощущения, а также Мидантан 100 мг три таб. в сутки. В отделении была произведена коррекция схемы противопаркинсонической терапии: Наком 250 мг, 3/4 таб. четыре раз в день (750 мг/сут), Мидантан 100 мг, одна таб. три раза в день (300 мг/сут).

При осмотре в отделении: пациентка в сознании, ориентирована во времени, пространстве и собственной личности, контактна, на вопросы отвечает верно, но односложно. Ажитирована, импульсивна. Спрашивает, в каком состоянии она была доставлена в больницу. Факт попытки суицида скрывает. Суицидальных идей не высказывает. В неврологическом статусе: умеренная олигобрадикинезия, изменение речи по типу гипокинетической дизартрии, дисфония. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Тремора конечностей нет. Сухожильные рефлексы D = S, живые. Патологических стопных знаков нет. Координаторных и чувствительных нарушений нет. Походка танцующая; приближаясь к кровати, ускоряется, с размаху падает на нее.

В динамике отмечено возникновение острой аффективной реакции в период «выключения»: больная подавлена, плачет, высказывает идеи суицидального характера, бесценности жизни. Немоторные флуктуации в виде вегетативных явлений – ощущения жара, потливости. При осмотре – умеренная олигобрадикинезия, дистонический гиперкинез. Данное состояние было обусловлено феноменом истощения разовой дозы леводопы.

В периоде «включения» через 30 минут после приема очередной дозы Накома больная успокоилась, суицидальных мыслей не высказывала, отмечался регресс двигательных нарушений.

В беседе с родственниками удалось выяснить, что у пациентки за 3–4 года до проведенного оперативного вмешательства отмечались эпизоды выраженного депрессивного состояния длительностью до 2–3 недель, которые она тщательно скрывала от родственников, категорически отказывалась от обращения за медицинской помощью и приема дополнительных лекарственных препаратов.

*Нейропсихологическое обследование.* Поведение адекватно ситуации. На поставленные вопросы отвечает, задания

выполняет. Мотивация снижена. Проявления импульсивности, расторможенности. В ходе предварительной беседы в течение последнего года отмечает наличие навязчивого счета, например, на улице и в транспорте – произвольный навязчивый счет количества окон в домах, автомобилей на дороге и т.п. Речь ускоренная, структурная. Ускоренный темп речи усугубляет имеющуюся дизартрию. Понимание речи минимально нарушено. Ориентирована во времени и местоположении верно. Внимание значительно нарушено. Конфабуляции при выполнении тестов на немедленное воспроизведение слухоречевой и зрительной информации. Снижение речевой активности. Зрительно-пространственная ориентация сохранена во всех тестах. Ошибки выполнения связаны с импульсивностью. Тест чтения часов: 10 (из 12) – импульсивные ошибки. Узнавание наложенных изображений: количественно 100% (назвала верно 9 из 10). MMSE – 25 баллов. Адденбрукская когнитивная шкала – 75 баллов.

*Заключение.* Выраженные когнитивные нарушения с грубой лобной дисфункцией, умеренными височными нарушениями. Возбудимый вариант акцентуации, характеризующийся повышенной импульсивностью. Снижение самоконтроля.

Учитывая особенности двигательного и аффективного статусов на фоне приема Накома 750 мг/сут, сделано заключение об избыточности дозы леводопы на фоне хронической глубокой стимуляции головного мозга. Проводилось титрование дозы и кратности приема препарата леводопы с учетом тяжести периода выключения: Наком 250 мг, 1/4 таб. пять раз в день с промежутком между приемами 4 часа. Продолжен прием Мидантана 100 мг, 1 таб. три раза в день с первыми тремя приемами Накома. В дальнейшем с целью предупреждения развития суицидальных эксцессов в периоде «выключения» была увеличена кратность приема Накома до шести раз в день по 1/4 таб. с промежутками между приемами 3,5 часа (суточная доза леводопы 375 мг). В динамике, несмотря на снижение разовой дозы Накома до 1/4 таб., сохранялось ее избыточное действие в виде расторможенности и тахилалии. С целью еще большего снижения разовой дозы пациентка была переведена



на леводопу / бенсеразид (Мадопар) 250 мг, 1/4 таб. шесть раз в день, но по-прежнему сохранялись признаки дофаминовой гиперстимуляции. На амбулаторный прием были рекомендованы Мадопар 250 мг, 1/8 таб. шесть раз в день, Мидантан 100 мг, 1 таб. три раза в день. Пациентка была выписана с диагнозом «болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, III стадия. Состояние после стереотаксической операции субталамического ядра с двух сторон (2009). Синдром выраженных когнитивных нарушений по смешанному типу с преобладанием лобных нарушений. Синдром дофаминовой дисрегуляции. Тяжелые немоторные флуктуации».

## Обсуждение

В литературе практически отсутствуют описания отравления препаратом леводопы как метода самоубийства, кроме того, как было сказано выше, в настоящий момент данные о связи самоубийств и стимуляции субталамического ядра являются противоречивыми. Это может объясняться особенностями дизайна существующих исследований, а также различиями по географическим, социокультурным и экономическим факторам. Однако самоубийство является потенциально обратимой причиной смерти пациентов с болезнью Паркинсона. Представленный клинический случай демонстрирует недостаточно тщательную оценку аффективного статуса пациентки в предоперационном периоде. При обследовании пациентки в предоперационном периоде по данным шкалы депрессии Бека было набрано 28 баллов, что свидетельствовало о наличии у пациентки выраженной депрессии (депрессии средней степени тяжести), что должно было явиться ограничением к проведению DBS STN ввиду высокого риска усиления депрессивного состояния в послеоперационном периоде, либо учитывая тяжелые флуктуации, которые значительно инвалидизировали больную, решение об операции следовало бы принять после медикаментозной коррекции депрессии. Тем не менее оперативное вмешательство было проведено, и в течение полутора

лет у пациентки развились выраженные колебания аффективного статуса на фоне терапии препаратом леводопы, в частности тяжелая депрессивная симптоматика, суицидальные намерения, тяжелые немоторные флуктуации с импульсивно-компульсивными расстройствами в периодах «выключения», тяжело переносимые пациенткой и подтолкнувшие ее к попытке суицида. Кроме того, данная симптоматика не была купирована полностью, а лишь незначительно уменьшилась на фоне снижения разовой дозы препарата леводопы.

Тактикой ведения пациентов с развившимся после DBS STN-синдромом дофаминовой дисрегуляции является изменение параметров стимуляции, постепенное и медленное уменьшение дозы дофаминергических препаратов и добавление нейролептиков и (или) антидепрессантов [3, 25]. В представленном клиническом случае было произведено медленное и постепенное снижение разовой дозы препарата леводопы до 1/8 таб. с увеличением кратности до шести раз в день с интервалом 3,5 часа. Однако данная тактика не позволила купировать синдром дофаминовой дисрегуляции, а лишь в некоторой степени уменьшила выраженность его проявлений.

Таким образом, учитывая особенности суицидального поведения больных с болезнью Паркинсона, которое существенно отличается от других хронических инвалидизирующих неврологических заболеваний, следует рекомендовать проведение тщательного скрининга аффективного статуса пациентов при отборе их на нейрохирургическое лечение. Выявление депрессии тяжелой степени у пациента с болезнью Паркинсона должно являться противопоказанием для проведения нейрохирургического вмешательства, так как сочетание депрессии и нарушений импульсного контроля после DBS STN, вероятно, являются ключевым фактором, влияющим на суицидальное поведение у подобных пациентов.

## Список литературы

1. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. CMAJ. 2019; 191 (36): E989–E1004.
2. Иллариошкин С. Н., Федотова Е. Ю., Селиверстов Ю. А. Возможности инвазивных методов лечения развернутых стадий Болезни Паркинсона.

на. Методические рекомендации. Москва, 2016. <http://parkinsonizm.ru/files/InvasiveTreatmentPD.pdf>

3. [Illiarioshkin S., Fedotova E., Seliverstov Y. Possibilities of invasive methods of treatment of advanced stages of Parkinson's disease. Guidelines. Moscow, 2016]
4. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2018 Aug; 33 (8): 1248–1266.
5. Lhommée E, Wojtecki L, Czebecki V, et al. EARLYSTIM study group. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. Lancet Neurol. 2018 Mar; 17 (3): 223–231.
6. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Brain. 2008 Oct; 131 (Pt 10): 2720–8.
7. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Oct; 84 (10): 1113–8.
8. Arciniegas DB, Anderson CA. Suicide in Neurologic Illness. Curr Treat Options Neurol. 2002 Nov; 4 (6): 457–468.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967 May; 17 (5): 427–42.
10. Stensman R, Sundqvist-Stensman UB. Physical disease and disability among 416 suicide cases in Sweden. Scand J Soc Med. 1988; 16 (3): 149–153.
11. Lee H, Myung W, Lee C, et al. Clinical epidemiology of long-term suicide risk in a nationwide population-based cohort study in South Korea. J Psychiatr Res. 2018; 100: 47–55.
12. Lee T, Lee HB, Ahn MH, et al. Increased suicide risk and clinical correlates of suicide among patients with Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2016; 32: 102–107.
13. Roberts S, John A, Kandalama U, et al. Suicide following acute admissions for physical illnesses across England and Wales. Psychol Med. 2018; 48: 578–591.
14. Kostić VS, Pekmezović T, Tomić A, et al. Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2010; 289 (1): 40–43.
15. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? J Geriatr Psychiatry Neurol. 2001 Fall; 14 (3): 120–4.
16. Du J, Liu X, Zhou X, et al. Parkinson's Disease-Related Risk of Suicide and Effect of Deep Brain Stimulation: Meta-Analysis. Parkinsons Dis. 2020; 2020: 8091963.
17. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Suicidal ideation in Parkinson's disease. CNS Spectr. 2009 Aug; 14 (8): 431–6.
18. Schüpbach MW, Welter ML, Bonnet AM, et al. Mortality in patients with Parkinson's disease treated by stimulation of the subthalamic nucleus. Mov Disord. 2007 Jan 15; 22 (2): 257–61.
19. Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J, et al. Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation. Mov Disord. 2011 Aug 15; 26 (10): 1931–4.
20. Li W, Abbas MM, Acharyya S, et al. Suicide in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2018; 5 (2): 177–182.
21. Mainio A, Karvonen K, Hakko H, et al. Parkinson's disease and suicide: a profile of suicide victims with Parkinson's disease in a population-based study during the years 1988–2002 in Northern Finland. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 Sep; 24 (9): 916–20.
22. Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, et al. Medical illness and the Risk of Suicide in the Elderly. Arch Intern Med. 2004; 164 (11): 1179–1184.
23. Soulas T, Guruchaga JM, Pail S, et al. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Aug; 79 (8): 932–4.
24. Tröster AI, Fields JA, Wilkinson S, et al. Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. Stereotact Funct Neurosurg. 2003; 80 (1–4): 43–7.
25. Giannini G, Francois M, Lhommée E, et al. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. Neurology. 2019 Jul 2; 93 (1): e97–e105.
26. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009 Aug 15; 24 (11): 1561–70.
27. Buhmann C, Huchagel T, Engel K, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric, and other occurrences. PLoS One. 2017 Jul 5; 12 (7): e0178984.
28. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013 Feb 14; 368 (7): 610–22.
29. Омарова С. М., Федорова Н. В., Томский А. А. и соавт. Синдром дофаминовой дисрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 117 (12): 27–32. [Omarova S. M., N. V. Fedorova N. V., Tomskiy A. A., et al. Syndrome dopamine dysregulation and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117 (12): 27–32]
30. Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, et al. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78 (5): 517–519.

**Для цитирования:** Бриль Е. В., Аббасов Ф. А., Зимнякова О. С., Аникина М. А., Кесарев Д. Г. Депрессия и дофаминовый дисрегуляторный синдром как фактор риска суицида на фоне стимуляции подкорковых при болезни Паркинсона. Медицинский алфавит. 2020; (33): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-13-17>.

**For citation:** Bril E. V., Abbasov F. A., Zimnyakova O. S., Anikina M. A., Kesarev D. G. Depression and dopamine dysregulation syndrome as a risk factor for suicide after deep brain stimulation in Parkinson's disease. Medical alphabet. 2020; (33): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-13-17>.

# Метаболические факторы в патогенезе мигрени и головокружения



А. С. Беденко

А. С. Беденко, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии

Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

## *Metabolic factors in pathogenesis of migraine and unsteadiness*

A. S. Bedenko

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

### Резюме

Головная боль и головокружение являются частыми причинами обращения к неврологу. Мигрень, являясь одной из ведущих причин первичной головной боли, также может привести к формированию как преходящих, так и стойких вестибулярных нарушений. Патогенез вестибулярной мигрени изучен недостаточно. Также обращает на себя внимание высокая коморбидность между мигренью и периферическими поражениями вестибулярного анализатора, такими как болезнь Меньера и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Такими связующими патогенетическими элементами могут оказаться метаболические факторы. В статье рассматриваются ключевые работы последних лет, посвященные данной тематике.

Ключевые слова: мигрень, метаболические факторы, вестибулярная мигрень, неустойчивость, головокружение, гипергомоцистеинемия, дефицит витамина D.

### Summary

Headache and dizziness are common causes of application for neurological care. Migraine, being one of the most common causes of primary headaches, may lead to development of vestibular disorders both transient and persistent. Pathogenesis of vestibular migraine is poorly investigated. It is remarkable, that the high comorbidity between migraine and peripheral vestibular disorders, such as Meniere disease and benign paroxysmal positional vertigo is observed. Metabolic factors may be such an integrative common element of pathogenesis for these conditions. The crucial research works of recent years, devoted to this problem, are considered in this manuscript.

Key words: migraine, metabolic factors, vestibular migraine, unsteadiness, vertigo, dizziness, hyperhomocysteinemia, vitamin D deficiency.

Мигрень – одна из наиболее распространенных причин головной боли. Патогенез этого патологического состояния до сих пор остается предметом дискуссий. Одной из первых теорий развития мигрени стала сосудистая теория, впервые оформленная Н. G. Wolff и описывающая приступ мигрени как чередование вазоконстрикции и вазодилатации [1]. С последующим открытием иннервации мозговых сосудов тригеминальной системой стало очевидно, что патогенез мигрени связан с тригеминоvascularной системой. На сегодняшний день теорией, наиболее доказательно и комплексно описывающей патогенез мигрени, является концепция нейроваскулярного воспаления. Доказано влияние серотонинэргической системы, подтверждающееся повышением уровня метаболитов серотонина перед приступом [1, 2], также последние годы растет количество данных о ключевом патофизиологическом значении кальцитонин-связующего пептида (CGRP) – пептида, обладающего вазодилатирующими свойствами и спо-

собностью к активации высвобождения провоспалительных медиаторов из тучных клеток [2, 3].

Необходимо подчеркнуть, что мигрень может быть причиной системного головокружения и нарушений устойчивости, причем как острого рецидивирующего системного головокружения, так и хронического нарушения устойчивости. Более того, результаты некоторых исследований позволяют говорить о формировании двусторонней вестибулопатии как исходе длительно протекающей вестибулярной мигрени [4].

### Критерии вестибулярной мигрени согласно Международному обществу головной боли и Обществу Барани [5]

#### Достоверная вестибулярная мигрень

- Наличие в анамнезе пяти приступов головокружения по меньшей мере умеренной выраженности и длительностью от 5 минут до 72 часов, соответствующих критериям С и D.
- Наличие в анамнезе мигрени в соответствии с критериями Междуна-

родного общества головной боли.

- По крайней мере в 50 % случаев приступы головокружения сопровождаются как минимум одним из следующих симптомов:
  - мигренозной головной болью;
  - фото- или фонофобией;
  - зрительной аурой.
- Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение.

#### Вероятная вестибулярная мигрень

- Наличие в анамнезе приступов головокружения по меньшей мере умеренной выраженности.
- Наличие как минимум одного из следующих признаков:
  - наличие мигрени, удовлетворяющей критериям МКГБ-3 бета-версии, в том числе и в анамнезе;
  - симптомы мигрени отмечались более чем в двух приступах головокружения;
  - приступы головокружения провоцируются мигренозными триггерами (пищевые триггеры, нарушения режима сна, гормональные изменения) более чем в половине случаев;

- приступы головокружения купируются противомигренозными средствами более чем в половине случаев.

С. Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение.

Механизмы развития нарушений устойчивости при вестибулярной мигрени до сих пор досконально не изучены. Обсуждаются несколько концепций [6, 7, 8]:

- 1) теория молекулярной каналопатии;
- 2) распространение корковой депрессии во время приступа мигрени на корковые представительства вестибулярного анализатора;
- 3) выделение нейромедиаторов и нейропептидов (субстанции Р, нейрокининов, кальцитонинподобного пептида и других активных веществ).

Мигрень обладает высокой коморбидностью с другими вестибулярными расстройствами, такими как болезнь Меньера и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) [4, 9, 10]. Взаимосвязь может быть обусловлена общими патофизиологическими механизмами, до сих пор остающимися неизученными. Связующим звеном могут оказаться метаболические факторы. Ниже проведены данные ключевых исследований последних лет, посвященных изучению влияния метаболических факторов на мигрень; следует отметить, что отдельных исследований по метаболизму вестибулярной мигрени не проводилось.

Примечательными оказались исследования, направленные на выявление воспалительных маркеров при мигрени. Получены результаты, свидетельствующие о повышении С-реактивного белка (СРБ) среди пациентов с мигренью [11, 12]. Весьма интересным также является исследование Turan и соавт., анализировавшего уровни прокальцитонина во время приступов мигрени и в межприступный период. Уровень прокальцитонина был статистически значимо выше в период приступа мигрени [13].

В последние активно изучается влияние витамина D на различные неврологические состояния, в том числе болевые синдромы различного генеза. Tae-Jin Song, Min-Kyung Chu, Jong-Hee Sohn и соавт. провели исследование,

в котором продемонстрировали, что 77% пациентов с мигренью имели дефицит витамина D [14]. Положительная взаимосвязь между распространенностью мигрени и дефицита витамина D была отмечена и в других исследованиях. В 2019 году было проведено широкое ретроспективное исследование, показавшее корреляцию между частотой госпитализаций по поводу мигрени и наличием гипокальциемии и дефицита витамина D [15]. Однако результаты остаются несколько противоречивыми. В 2014 году был опубликован метаанализ с описанием отдельных случаев положительного эффекта в виде уменьшения числа приступов мигрени после проведенного курса заместительной терапии витамином D, но описанные в этом систематическом обзоре кросс-секционные исследования не выявили взаимосвязи между мигренью и дефицитом витамина D [16]. Проводились исследования, в которых сравнивались уровни витамина D у пациентов с хронической и эпизодической мигренью. Статистически значимых различий выявлено не было [17]. Однако в 2018 году L. Rapisarda и соавт. в исследовании продемонстрировали, что средний уровень витамина D у пациента с хронической мигренью был ниже чем с эпизодической [18]. В некоторых исследованиях были проведены попытки уточнить влияние уровня витамина D на тяжесть приступа и наличие ауры, но статистически значимые корреляции не проявились [19, 20]. Весьма примечательным для понимания патогенеза является работа Celikbilek и соавт., в которой сопоставлялись не только уровни витамина D, но и концентрация рецептора к витамину D (VDR) и витамин D – связующего пептида [20]. В результате было продемонстрировано, что уровень VDR был ниже в группе пациентов с мигренью, по сравнению с группой контроля уровни витамин D-связующего пептида существенно не различались. Проводились исследования по эффективности терапии витамином D пациентов с мигренью. Результаты также оказались неоднозначными. Так, Knutsen и соавт. в 2014 провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по эффективности витамина D у пациентов с мигренью, но статистически значимых результатов по сравнению с группой плацебо

получено не было [21]. Однако многие исследования продемонстрировали положительный эффект. Mottaghi и соавт. получили положительный эффект при применении 50000 МЕ в неделю в течение 10 недель [22], а Gazerani и соавт. использовали схему 4000 МЕ в день в течение 3 месяцев [23].

Следует отметить, что накоплен большой экспериментальный материал, свидетельствующий о корреляции недостаточности и дефицита витамина D с ДППГ, и это сочетание связывают с негативным влиянием недостатка витамина D на кальциево-фосфорный обмен и соответственно структуру отокониев. Но появляются данные об ассоциации дефицита витамина D с другими поражениями вестибулярного анализатора, например вестибулярным нейронитом. Между тем Bucker и соавт. сформулировали гипотезу, которая учитывает как иммуномодуляторное влияние витамина D, так и недавно опубликованные исследования, позволяющие предположить, что дефицит витамина D влияет на другие поражения вестибулярного анализатора, несвязанные с кальциево-фосфорным обменом, например болезнь Меньера и вестибулярный нейронит, именно за счет своей способности подавлять аутоиммунный ответ [24]. Возможно, именно это иммуномодуляторное влияние могло бы объяснить накапливающиеся данные о влиянии дефицита витамина D на те поражения вестибулярного анализатора, которые никак не связаны с кальциево-фосфорным обменом.

Так как в последнее время мигрень воспринимается как нейроваскулярное воспаление, особую значимость приобретает выявление сосудистых факторов. В последнее время стали проводиться исследования, посвященные взаимосвязи мигрени и эндотелиальной дисфункции. Одним из таких интегративных и широко применяемых в клинической практике биомаркеров эндотелиальной дисфункции является гомоцистеин. Проведенные исследования, посвященные взаимосвязи гипергомоцистеинемии и мигрени, носят противоречивый характер [25]: значительная часть перекрестных исследований не выявила различий в уровне гомоцистеина между пациентами с мигренью и группой контроля. Однако ряд исследований подтверждают



такую взаимосвязь [26, 27], причем в одном из них оценивался уровень гомоцистеина в ликворе, который оказался достоверно выше по сравнению с группой контроля [28]. Кроме того, были проведены исследования, показавшие положительный эффект при применении терапии (витамин B<sub>12</sub>, фолиевая кислота и пиридоксин), нормализующей уровень гомоцистеина [29]. Следует отметить, что в последние годы появились работы, демонстрирующие вклад факторов эндотелиальной дисфункции в развитие и персистенцию периферических вестибулярных нарушений. Так, например, пациенты с гипергомоцистеинемией продемонстрировали худшие результаты вестибулярной компенсации после вестибулярного нейронита по сравнению с пациентами, перенесшими вестибулярный нейронит с нормальными показателями гомоцистеина [30]. В одном из недавних исследований было показано, что пациенты с ДППГ имели повышение VCAM-1 по сравнению со здоровой группой контроля [31].

Также исследуются и другие маркеры эндотелиальной дисфункции. Было проведено несколько независимых исследований уровня эндотелина среди пациентов с мигренью и группой контроля. Большинство из них продемонстрировало повышение эндотелина-1 у пациентов с мигренью [32–35], в двух исследованиях продемонстрировано повышение эндотелина-1 именно в период приступа [32, 35]. Есть данные о повышении в период мигренозного приступа фактора фон Виллебранда [36, 37]. Данные по асимметричному диметиларгину противоречивы.

## Заключение

На сегодняшний день известно, что мигрень сама по себе может являться причиной вестибулярных нарушений (вестибулярная мигрень), а также частую коморбидна с вестибулярными нарушениями периферического генеза. Патогенез мигрени, как и нейровестибулярных нарушений, нуждается в дальнейшем изучении. Связующим патогенетическим звеном могут оказаться метаболические факторы. Одним из таких исследуемых факторов

является витамин D. Его дефицит ассоциирован с остеопорозом и, вероятно, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, но также накоплен значительный материал, свидетельствующий о влиянии дефицита витамина D на мигрень. Не исключено, что это связано с иммуномодулирующей активностью. Другой перспективной областью является изучение факторов эндотелиальной дисфункции. Есть данные о повышении факторов эндотелиальной дисфункции не только при мигрени, но и при периферических вестибулярных расстройствах. Необходимо подчеркнуть, что исследования метаболизма вестибулярной мигрени, как отдельной нозологической единицы, практически не проводились, между тем рассмотрение этой нозологии необходимо в связи с высокой встречаемостью среди всех пациентов с мигренью и выраженным влиянием вестибулярных симптомов на качество жизни.

## Список литературы

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение мигрени. Российский медицинский журнал (РМЖ), 2002; 6 (28): 1228.
2. Табеева Г.Р. Головная боль: руководство для врачей – 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 296 с.
3. Осипова В.В. Мигрень: клиника, диагностика и подходы к лечению. ФАРМАТЕКА. 2008; 20: 43–47.
4. Гасиева Д. М., Замерград М. В., Табеева Г. Р. Взаимосвязь мигрени и вестибулярных расстройств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 88–96. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.88-96.
5. Lempert T. et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. Journal of Vestibular Research 2012; 22: 167–172. DOI: 0.3233/VES-2012-0453.
6. Gozquez I., Lopez-Escamez J. A. Genetics of recurrent vertigo and vestibular disorders. Curr Genomics. 2011; 12: 443–450. DOI: 10.2174/138920211797248600.
7. Neuhauser H.K., Radtke A. von Brevern M. et al. Migrainous vertigo: Prevalence and impact on quality of life. Neurology. 2006; 67: 1028–1033. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237539.09942.06.
8. Weiller C., May A., Limmoth V. et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995; 1: 658–660. DOI: 10.1038/nm0795-658.
9. Chu C. H., Liu C. J., Lin L. Y., Chen T. J., Wang S. J. Migraine is associated with a increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study. J Headache Pain. 2015; 16: 62. DOI: 10.1186/s10194-015-0547-z.
10. Gopen Q., Virre E., Anderson J. Epidemiologic study to explore links between Meniere syndrome and migraine headache. Ear, Nose and Throat Journal. 2009; 88 (11): 1200–1204. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01557.x.
11. Vanmolkot F.H., de Hoon J.N. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. Cephalalgia. 2007; 27 (7): 843–846.
12. Welch K.M., Brandes A.W., Salerno L., Brandes J.L.C. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. Headache 2006; 46 (2): 197–199.
13. Turan H., Horasanli B., Ugur M., Arslan H. (2011) Procalcitonin levels in migraine patients. Can J Neurol Sci. 2011; 38 (1): 124–128.
14. Tae-Jin Song, Min-Kyung Chu, Jong-Hee Sohn, Hong-Yup Ahn, Sun Hwa Lee, Soo-Jin Cho. Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. J Clin Neurol. 2018; 14 (3): 366–373. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.3.366.
15. Urush Patel, Nishanth Kodumuri, Preeti Malik, Amita Kapoor, Princy Malhi, Kulin Patel, Saleha Saiyed, Liseth

Lavado and Vinod Kapoor. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study. Medicina. 2019; 55: 407. DOI: 10.3390/medicina55080407.

16. Lippi G., Cervellini G., Mattiuzzi C. No Evidence for an Association of Vitamin D Deficiency and Migraine: A Systematic Review of the Literature. BioMed research international. 2014. DOI: 10.1155/2014/827635.
17. Togha M., Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Martami F., Seifshahpar M. Serum Vitamin D Status in a Group of Migraine Patients Compared With Healthy Controls: A Case-Control Study. Headache. 2018; 58 (10): 1530–40.
18. Rapisarda L., Mazza M.R., Tosto F., Gambardella A., Bono F., Sarica A. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study. Neurol Sci. 2018; 39 (1): 167–168.
19. Zandifar A., Masjedi S.S., Banihashemi M., Asgari F., Manouchehri N., EbrahimiHef al Vitamin D status in migraine patients: a case-control study. Biomed Res Int. 2014; 514782.
20. Celikbilek A., Gocmen A.Y., Zararsiz G., Tanik N., Ak H., Borekci E., Delibas N. Serum levels of vitamin D, vitamin D-binding protein and vitamin D receptor in migraine patients from central Anatolia region. Int J Clin Pract. 2014; 68 (10): 1272–1277.
21. Knutsen K.V., Madar A.A., Brekke M., Meyer H.E., Natvig B., Mdala I., Lagerlv P. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. Pain. 2014; 155 (12): 2591–2598.
22. Mottaghi T., Askari G., Khorvash F., Maracy M.R. Effect of vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. J Res Med Sci. 2015; 20 (5): 477–482.
23. Gazerani P., Fuglsang R., Pedersen J.G., Sorensen J., Kjeldsen J.L., Yassin H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. Curr Med Res Opin. 2019; 35 (4): 715–723.
24. Büki B., Jünger H., Zhang Y., Lundberg Y.W. The Price of Immune Responses and the Role of Vitamin D in the Inner Ear. Otol Neurotol. 2019; 40 (6): 701–709. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002258.
25. Lippi G., Mattiuzzi C., Meschi T. et al. Homocysteine and migraine. A narrative review. Clinica chimica acta: international journal of clinical chemistry. 2014; 433. DOI: 10.1016/j.ccca.2014.02.028.
26. Gavvani S.C., Hoseinian M.M. Comparative study on homocysteine levels in migraine patients and normal peoples. Ann Biol Res 2012; 3: 1804–1807.
27. Cacciapuoti F. Migraine homocysteine-related: old and new mechanisms. Neurology and Clinical Neuroscience. 2017. DOI: 10.1111/ncn3.12128.
28. Isobe C., Terayama Y. A Remarkable Increase in Total Homocysteine Concentrations in the CSF of Migraine Patients With Aura. Headache. 2010; 50: 1561–1569. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x.
29. Liampas, Sioakas I., Aloizou V., Tsouris A., Metaxia Z., Aslanidou D., Brofis P., Dardiotis A., Efthimios. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: A Systematic Review. Acta Neurologica Scandinavica. 2020; 142. DOI: 10.1111/ane.13251.
30. R Gatti O. et al. Postural Control in Patients After a Recent Vestibular Neuritis with Hyperhomocysteinemia. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2013; 65: 146–150.
31. Goto F., Hayashi K., Kunihiro T., Ogawa K. The possible contribution of angitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). Int Tinnitus J. 2010; 16 (1): 25–28.
32. Galai V., Sarchielli P., Frenze C., et al. Endothelin-1 in migraine and tension-type headache. Acta Neurol Scand 1994; 89: 47–55.
33. Hamed S.A., Hamed E.A., Ezz Eldin A.M., et al. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: Relationship to atherosclerosis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 19: 92–103.
34. Kallela M., Föhrkälä E., Soijonmaa O., et al. Endothelin in migraine patients. Cephalalgia 1998; 18: 329–332.
35. Nattero G., Mengozzi G., Inconis T., et al. Nitric oxide, endothelin-1, and transcranial Doppler in migraine. Findings in interictal conditions and during migraine attack. Headache 1996; 36: 307–311.
36. Cesar J.M., Garcia-Avello A., Vecino A.M., et al. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis. Acta Neurol Scand 1995; 91: 412–413.
37. Tietjen G.E., Al Qasbi M.M., Athanas K., et al. Increased von Willebrand factor in migraine. Neurology 2001; 57: 334–336.
38. Guldiken B., Demir M., Guldiken S., et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in migraine during the interictal period. J Clin Neurosci 2009; 16: 672–674.
39. Uzar E., Evliyaglu O., Toprak G., et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. J Headache Pain 2011; 12: 239–243.

# Особенности профессионального выгорания и субъективно значимых факторов стресса у врачей, оказывавших дистанционные телемедицинские услуги в период пандемии COVID-19



А. А. Тяжельников



Е. В. Костенко



М. В. Гушин



А. С. Кузнецова

**А. А. Тяжельников**, к.м.н., гл. врач<sup>1</sup>, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета<sup>2</sup>  
**Е. В. Костенко**, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения<sup>2</sup>, г.н.с.<sup>3</sup>  
**М. В. Гушин**, специалист регионального центра организации первичной медико-санитарной помощи<sup>4</sup>  
**А. С. Кузнецова**, к.псих.н., доцент, доцент кафедры психологии труда и инженерной психологии факультета психологии<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 Департамента здравоохранения города Москвы»

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

<sup>3</sup>ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы»

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 3 Департамента здравоохранения Москвы»

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

## Features of professional burnout and subjectively significant stress factors in doctors who provided remote telemedicine services during COVID-19 pandemic

A. A. Tyazhelnikov, E. V. Kostenko, M. V. Gushchin, A. S. Kuznetsova

Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 121, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Municipal Polyclinic No. 3, Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

### Резюме

Оказание дистанционной медицинской помощи в условиях телемедицинского центра (ТМЦ) – принципиально новый подход организации взаимодействия пациентов и врачей в России. Субъективно значимые факторы стресса у медицинских работников классических типов организаций (поликлиника, стационар) хорошо изучены. В ТМЦ возможно смещение значимости этих факторов, изучение которых позволит выработать рекомендации по снижению риска развития профессионального выгорания. Цель: изучить взаимосвязь профессионального выгорания и субъективно значимых факторов стресса у врачей телемедицинского центра. Материал и методы. Оценку наличия профессионального выгорания проводили методом анкетирования: опросник трудового стресса (Ch. Spielberger, 1994; А. Б. Леонова, С. Б. Величкова, 2002); опросник «Профессиональное выгорание для медицинских работников» (Н. Е. Водопьянова, 2009). В опросе приняли участие 137 врачей, оказывавших дистанционные консультации пациентам с диагнозом SARS-CoV-2. С целью выявления факторов стресса и их взаимосвязи с профессиональным выгоранием был проведен статистический анализ. Результаты. Установлено, что работа с использованием телемедицинских технологий является одним из предикторов развития синдрома выгорания. Отмечена статистически значимая положительная корреляционная связь между стажем работы, возрастом и степенью выраженности выгорания. Были выявлены основные факторы развития стресса, являющиеся предикторами выгорания. Анализ результатов исследования продемонстрировал, что среди врачей, оказывающих дистанционные медицинские консультации, основным симптомом выгорания являлась деперсонализация.

**Ключевые слова:** телемедицинский центр, дистанционная консультация, первичная медицинская помощь, пандемия, COVID-19, SARS-CoV-2, синдром выгорания.

### Summary

Providing remote medical care in a telemedicine center (TMC) is a fundamentally new approach to organizing interaction between patients and doctors in Russia. Subjectively significant stress factors in medical workers of classical types of organizations (polyclinic, hospital) well studied. The importance of these factors may shift in the shopping center, and the study of these factors will help to develop recommendations for reducing the risk of professional burnout. Purpose of research. To research the relationship between professional burnout and subjectively significant stress factors among physicians of a telemedicine center. Material and methods. Assessment of the presence of professional burnout was carried out using a questionnaire: questionnaire of labour stress (Ch. Spielberger, 1994; A. B. Leonova, S. B. Velichkovskaya, 2002); questionnaire Professional burnout for medical workers (N. E. Vodopyanova, 2009). The survey involved 137 doctors who provided remote consultations to patients diagnosed with SARS-CoV-2. Results. It was found that working with the use of telemedicine technologies is one of the predictors of the development of burnout syndrome. There was a statistically significant positive correlation between work experience, age, and the degree of burnout. The main factors of stress development that are predictors of burnout were identified. Analysis of the results of the study showed that among doctors who provide remote medical consultations, the main symptom of burnout was depersonalization.

**Key words:** telemedicine centre, remote consultation, primary care, pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2, burnout.

## Введение

Стремительное распространение коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) выявило потребность безотлагательного решения сложных организационно-процессных и стратегических проблем, направленных на снижение эпидемиологических рисков как для медицинского персонала, так и для населения. Согласно опубликованным данным, более половины пациентов с диагнозом SARS-CoV-2 могут получать медицинскую помощь в домашних условиях [1, 2].

Система здравоохранения Москвы, используя lean-технологии, создала новую структуру, исключая необходимость посещения пациентом медицинской организации. С целью рационального использования медицинских ресурсов и обеспечения населения медицинской помощью в условиях пандемии COVID-19 был организован телемедицинский центр (ТМЦ) Департамента здравоохранения Москвы для предоставления дистанционной медицинской помощи гражданам города с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, состояние которых не требует стационарного лечения [3]. Дистанционное предоставление медицинских услуг с применением телемедицинских технологий [4] позволяет не только снизить риск распространения инфекции, но и оказывать своевременную, качественную медицинскую помощь пациентам.

Подобные организационные мероприятия следует оценивать не только с позиции удовлетворенности пациента качеством оказываемых медицинских услуг, но и позиции врачей. За последние десятилетия было проведено большое количество научных исследований, посвященных синдрому выгорания среди медицинских работников, оказывающих помощь в амбулаторных условиях [5]. Было доказано, что профессиональное выгорание влияет не только на эффективность работы [6], но и на степень доверия пациента к врачу, а также может менять восприятие врача, искажая оценку ситуации, что приводит к ухудшению качества медицинской помощи [7]. Опубликованный S. Fuchs с соавт. опрос медицинских работников показал, что более тре-

ти (35,8 %) опрошенных сообщили о высоком риске выгорания, связанного с работой; 27,2 % имели высокую степень эмоционального истощения; 10,0 % – определенную степень равнодушия, 3,2 % отметили снижение профессиональной эффективности [8]. M. Margues и коллеги сообщили, что 59 % врачей и 41 % медсестер имели высокий уровень эмоционального истощения и снижение личных достижений [9].

Профессиональное выгорание врача может ухудшить его терапевтические отношения с пациентом, влияя на сочувствие, общение, терапевтический альянс и вовлеченность как врачей, так и пациентов [10]. Это может привести к низкому уровню удовлетворенности пациентов качеством оказанной ему медицинской помощи и ухудшению результатов лечения.

**Целью исследования** явилось изучение взаимосвязи профессионального выгорания и субъективно значимых факторов стресса у врачей телемедицинского центра.

## Материал и методы

Базой исследования явился ТМЦ Департамента здравоохранения Москвы, организация и функционирование которого осуществлялась в соответствии с положением о телемедицинском центре, утвержденном приказом ДЗМ № 356 от 06 апреля 2020 года и временным регламентом организации оказания медицинской консультативной помощи гражданам Москвы с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, состояние которых позволяет оставаться на дому [3]. В рамках исследования был проведен анонимный опрос врачей, которые предоставляли дистанционную консультативную медицинскую помощь пациентам с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 в ТМЦ. Врачи осуществляли медицинскую деятельность с 01.04 по 30.06.20 г. Анкетирование проводили с 30.06 по 30.07.20 г.

К участию в анкетировании было приглашено 200 врачей ТМЦ, из которых 137 дали согласие на опрос (доля ответивших составила 68,5 %). Средний возраст опрошенных специалистов составил  $40,6 \pm 4,3$  года,

медицинский стаж –  $16,2 \pm 2,7$  года. Среди врачей, принявших участие в опросе, преобладали мужчины (70 %), женщин было 30 %.

Для всесторонней оценки факторов стресса у врачей ТМЦ и определения взаимосвязи их с профессиональным выгоранием использовались опросник трудового стресса [11] и опросник «Профессиональное выгорание для медицинских работников» Н. Е. Водопьяновой [12].

Методика «Опросник трудового стресса» разработана в качестве инструмента для диагностики причин развития стресса в трудовой деятельности, в том числе в деятельности медицинских работников. Данные причины представляют собой субъективно-значимые и постоянно действующие организационные и профессиональные факторы, вызывающие, с точки зрения опрашиваемого, развитие стрессовых состояний в труде.

Опросник «Профессиональное выгорание для медицинских работников» создан на основе трехфакторной модели синдрома выгорания К. Маслаха, где данный синдром включает три основных симптома: эмоциональное истощение как результат накопленного стрессового напряжения и утомления; деперсонализацию как симптом восприятия пациента не в качестве уникальной индивидуальности, а только как носителя типовой функции «тот, кто обращается к специалисту за медицинской услугой»; редукцию профессиональных достижений – симптом, связанный с возникновением субъективного чувства отсутствия позитивных профессиональных результатов [13, 14]. Опросник содержит утверждения о чувствах и переживаниях, связанных с выполнением профессиональных обязанностей медицинских специалистов, и позволяет оценить степень выраженности каждого симптома. О наличии развитого синдрома выгорания свидетельствуют высокие оценки по всем показателям эмоционального истощения и деперсонализации, и низкие – по показателю редукции персональных достижений: чем ниже человек оценивает свои возможности и достижения, чем меньше он удовлетворен самореализацией в профессиональной сфере, тем больше выражен синдром выгорания. При анализе индивидуальных показателей



по методике диагностики синдрома выгорания следует учитывать этап становления человека в профессии. Накопленные эмпирические данные показывают, что синдром выгорания нехарактерен для молодых и зрелых специалистов – в группе риска развития выгорания преобладают специалисты, стаж работы которых не менее 5–7 и не более 15 лет в профессии [15, 16].

Статистический анализ выполнялся с использованием IBM SPSS Statistics 20.0 для Windows (IBM, США). Дескриптивная статистика по диагностическим показателям представлена в виде средних значений и стандартных отклонений от среднего (SD). Для анализа различий между разными группами врачей был выбран U-критерий Манна-Уитни для двух несвязанных выборок. Категориальные переменные были представлены в виде чисел и процентов и сравнивались с использованием точных критериев Хи-квадрат или Фишера. Оценка корреляционной связи была проведена по критерию Спирмена. Значимые межгрупповые различия и корреляционные связи рассматривались на уровне значимости ( $p$ ) не более 0,05.

## Результаты и обсуждение

Как известно, синдром выгорания относится к числу феноменов профессиональной деформации личности, развивающихся у тех специалистов, которые большую часть времени находятся во взаимодействии с другими людьми как с объектом своего труда – в профессиях социомической сферы, к которой относятся и медицинские специалисты [13, 17]. Таким образом, к группе риска развития синдрома выгорания могут быть отнесены и врачи ТМЦ, у которых в дополнение к типовым для медицинских профессий причинам развития синдрома выгорания относятся и факторы дистанционного взаимодействия с больными людьми, требующими особого отношения и внимания.

Важно отметить, что анализ результатов проводился с учетом специфики проявления признаков возможного развития синдрома выгорания у врачей ТМЦ в период массовых обращений по поводу симптоматики COVID-19: эмоциональное истощение – это переживание опустошен-

Таблица 1  
Выраженность симптомов профессионального выгорания у врачей Телемедицинского центра

Показатели симптомов выгорания	Выраженность симптомов выгорания (баллы)
Эмоциональное истощение	13,36 (7,72)
Деперсонализация	11,46 (3,62)
Редукция профессиональных достижений	35,69 (6,76)

Примечание: представлены средние значения и стандартное отклонение от среднего.

Таблица 2  
Выраженность субъективно значимых источников стресса у врачей Телемедицинского центра

Субъективно значимые источники стресса	Выраженность субъективно значимых источников стресса (баллы)
Наличие неприятных и противоречивых поручений	14,31 (16,88)
Сверхурочная работа	11,66 (15,08)
Отсутствие или недостаток времени для удовлетворения личных нужд и отдыха	16,17 (17,58)

Примечание: представлены средние значения и стандартное отклонение от среднего.

ности и бессилия; деперсонализация – дегуманизация отношений с другими людьми (проявление черствости, бессердечности, цинизма или грубости); редукция личных достижений – занижение собственных достижений, потеря смысла и желания вкладывать личные усилия на рабочем месте.

По результатам обработки собранного эмпирического материала были получены следующие данные о степени выраженности симптомов выгорания (табл. 1).

Средние значения по субшкале «эмоциональное истощение» соответствуют низкому уровню выраженности ( $13,36 \pm 7,72$  балла); по субшкале «деперсонализация» – высокому уровню выраженности ( $11,46 \pm 3,62$  балла); по субшкале «редукция профессиональных достижений» – среднему на границе с низким уровнем выраженности ( $35,69 \pm 6,76$  балла). Полученные данные свидетельствуют о том, что у врачей, оказывающих дистанционные медицинские услуги, в большей степени выражена деперсонализация. Это является опасным признаком накопления деструктивной симптоматики постоянного переживания профессионального стресса и может с высокой вероятностью способствовать возникновению врачебных ошибок при дистанционном взаимодействии с пациентами.

Широкомасштабные исследования синдрома выгорания в разных регионах позволили установить, что

данный вид профессионально-личностной деформации является итогом постоянного переживания трудового стресса [13, 18]. Психологическая специфика развития стресса зависит многих факторов, которые условно можно разделить на внешние и внутренние. Внешние воздействия для каждого индивида будут представлять разный перечень обстоятельств, которые могут привести к выгоранию. К внутренним воздействиям можно отнести отсутствие понимания цели деятельности, невозможность адекватной оценки ситуации, в которой находится специалист. В рамках исследования была проведена оценка степени выраженности субъективно значимых источников стресса у врачей ТМЦ (табл. 2).

Установлено, что одним из главных факторов профессионального стресса у большинства респондентов является отсутствие или недостаток времени для удовлетворения личных нужд и отдыха. Этот факт полностью согласуется с данными о том, что одной из основных причин развития выгорания является отсутствие полноценного отдыха, позволяющего эффективно восстановить ресурсы [13, 19]. Данный результат крайне важен, поскольку позволяет обратить внимание на организационные аспекты функционирования ТМЦ и сделать вывод о необходимости оптимизации режима труда и создания рекреационных зон для врачей ТМЦ. Кроме того, врачи отме-

Таблица 3

**Сравнительная характеристика показателей выраженности субъективно значимых источников стресса в подгруппах врачей с различной выраженностью симптомов профессионального выгорания (в баллах)**

Субъективно значимые источники стресса	Низкая выраженность (n = 26)	Высокая выраженность (n = 10)	Значимые различия: U-критерий (p)
Наличие неприятных и противоречивых поручений	8,69 (15,73)	26,10 (23,54)	2,580 (p = 0,014)
Сверхурочная работа	4,12 (4,89)	19,90 (15,30)	4,754 (p < 0,001)
Отсутствие или недостаток времени для удовлетворения личных нужд и отдыха	7,69 (10,89)	30,10 (27,90)	3,515 (p = 0,001)

Примечание: представлены средние значения и стандартное отклонение от среднего.

Таблица 4

**Сравнение показателей возраста и медицинского стажа в подгруппах врачей с различной выраженностью симптомов профессионального выгорания**

Показатели	Низкая выраженность (n = 26)	Высокая выраженность (n = 10)	U-критерий (p)
Возраст (лет)	36,54 (12,71)	49,80 (14,18)	-2,717 (p = 0,010)
Медицинский стаж (лет)	12,11 (12,19)	26,60 (13,51)	-3,100 (p = 0,004)

Примечание: представлены средние значения и стандартное отклонение от среднего.

Таблица 5

**Корреляционные связи факторов стресса и симптомов выгорания у врачей телемедицинского центра**

Факторы стресса	Симптомы выгорания		
	Эмоциональное истощение	Деперсонализация	Редукция персональных достижений
Наличие неприятных и противоречивых поручений	0,399* (p = 0,000)	0,105 (p = 0,222)	-0,292† (p = 0,001)
Сверхурочная работа	0,447* (p = 0,000)	0,175* (p = 0,040)	-0,338† (p = 0,000)
Отсутствие или недостаток времени для удовлетворения личных нужд и отдыха	0,387* (p = 0,001)	0,174 (p = 0,240)	-0,226 (p = 0,108)

Примечание: \* – «прямые» корреляционные связи, p < 0,05; † – «обратные» корреляционные связи, p < 0,05.

тили в качестве основных стрессоров наличие неприятных и противоречивых поручений, а также сверхурочной нагрузки. Выявление данных факторов позволило реорганизовать работу ТМЦ и структурировать режим труда и отдыха. Своевременное внедрение профилактических мер позволило снизить риск развития синдрома выгорания.

Для всесторонней оценки степени стрессогенности профессиональной и организационной среды ТМЦ были выделены две подгруппы врачей со значительными различиями в признаках выгорания: подгруппы низкой и высокой степени выраженности основных симптомов (табл. 3). Проведено сравнение средних по по-

казателям субъективно значимых источников стресса. Анализ результатов продемонстрировал значимые различия между данными подгруппами. Врачи подгруппы с высокой выраженностью выгорания выше оценивали значимость недостатка отдыха, сверхурочной нагрузки и неприятных и противоречивых рабочих задач.

Поскольку при проведении исследований по выявлению признаков синдрома выгорания необходимо учитывать возраст и стаж профессиональной деятельности, были проведены сравнения данных профессионально-демографических показателей в разных по степени выраженности симптомов выгорания подгруппах врачей ТМЦ (табл. 4).

Результаты сравнения средних значений по возрасту и медицинскому стажу в обеих подгруппах показали существенные различия: врачи в подгруппе с высокой выраженностью выгорания в среднем были старше и имели больший медицинский стаж. Выявленные различия позволяют обосновать необходимость разработки и внедрения мероприятий по психологической поддержке врачей старшей возрастной группы, работающих в условиях дистанционного взаимодействия с пациентами длительное время. Данная категория работников находится в группе риска по развитию последствий трудового стресса, который может проявляться в эмоциональной сфере в виде возникновения чувства тревоги; в когнитивной – в вариантах ощущения постоянной угрозы, опасности, в неадекватной оценке ситуации; в поведенческой сфере – как изменение активности, привычных темпов деятельности и снижение мотивации.

Поскольку в задачи исследования входило изучение взаимосвязи синдрома выгорания и субъективно значимых факторов стресса, для ее решения был проведен корреляционный анализ с целью поиска взаимосвязи между субъективно значимыми факторами стресса и симптомами выгорания (табл. 5).

По итогам корреляционного анализа были выявлены следующие аспекты. Эмоциональное истощение значимо положительно коррелирует с такими стрессовыми факторами, как наличие неприятных и противоречивых поручений, сверхурочная работа и отсутствие или недостаток времени для удовлетворения личных нужд и отдыха, а деперсонализация – со стресс-фактором «сверхурочная работа». При этом корреляционные связи – «прямые»: чем выше значение одного показателя, тем выше и другого. Редукция профессиональных достижений обратным образом коррелирует с такими стресс-факторами, как наличие неприятных и противоречивых поручений и сверхурочная работа, однако значения показателя «редукция профессиональных достижений» инвертированы, то есть чем выше значение, тем ниже уровень выраженности. Поэтому можно говорить о прямой корреляционной связи между редукцией достижений

как симптомом выгорания и с указанными выше субъективно значимыми стрессорами.

Таким образом, по итогам исследования среди врачей ТМЦ были выявлены факторы стресса, которые могут в дальнейшем привести к развитию синдрома выгорания. По результатам исследования был разработан план процессных мероприятий и организационно-кадровых мер, направленных на оптимизацию рабочей среды, снижение риска стресса как предиктора выгорания, а также оптимизировано рабочее время с фокусом на формирование в графике работы слотов для отдыха и эмоциональной разрядки врачей.

## Заключение

Врачи ТМЦ, оказывающие дистанционные медицинские услуги, подвержены риску развития синдрома выгорания, как и медицинские специалисты, которые работают с пациентами в классической очной форме. Найденная взаимосвязь между возрастом, стажем работы и степенью выгорания позволила разработать персонализированные профилактические мероприятия для этой категории медицинских работников.

Проведенное исследование демонстрирует, что изучение факторов стресса и причин профессионального выгорания перспективно и необходимо для обоснования принципов психологической поддержки врачей, работающих дистанционно, для поиска путей согласования личных ценностей с профессиональными обязанностями, а также обеспечения поддержки и партнерства со стороны медицинской организации, в которой работает врач. Данный подход позволяет вести работу по раннему выявлению симптомов выгорания и способствует росту внутреннего самоконтроля и сохранению нервно-психической устойчивости в условиях повышенной эмоциональной напряженности труда.

Безусловно, вопросы исследования синдрома выгорания среди врачей ТМЦ заслуживают дальнейшего изучения. Тем не менее полученные данные позволяют сделать предварительные

выводы о необходимости внедрения эффективного и ориентированного на результат психопрофилактического подхода, полезного для сохранения психического здоровья и благополучия врачей, и целесообразного для улучшения системы организации здравоохранения. Разработанные мероприятия, сфокусированные на совершенствовании работы ТМЦ, позволят повысить общий уровень удовлетворенности врачей своей работой и снизить риск развития выгорания, что окажет положительное влияние на качество взаимодействия между врачом и пациентом.

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

## Список литературы

1. Munster V.J., Koopmans M., van Doremalen N. A novel coronavirus emerging in China-key questions for impact assessment. N Engl J Med. 2020; Jan 24 (Epub ahead of print). PubMed.
2. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; Jan 24 (Epub ahead of print).
3. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 06.04.2020 № 356 «О применении телемедицинских технологий при организации оказания консультаций по вопросам коронавирусной инфекции COVID-19 и подборе персонала в медицинские организации города Москвы».
4. Приказ Минздрава РФ от 30.11.2017 № 965 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».
5. Багрий М. А., Леонова А. Б. Особенности развития стресса у врачей разных специализаций. Российский научный журнал. 2009; № 1: 92–105.
6. Chaoping L., Kan S., Zhengxue L. et al. An investigation on job burnout of doctor and nurse. Chinese J Clin Psychol. 2003; N03: 170–172.
7. Humphries N., Morgan K., Conry M. C. et al. Quality of care and health professional burnout: narrative literature review. Int J Health Care Quality Assurance. 2014; Vol. 27 (4): 293–307. DOI: 10.1108/IJHCQA-08-2012-0087.
8. Fuchs S., Endler P. C., Mesenholl E. et al. Burnout bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten für Allgemeinmedizin. Wien Med Wochenschr. 2009; Vol. 159 (7–8): 188–191. DOI: 10.1007/s10354-009-0669-5.
9. Marques M. M., Alves E., Queiros C. et al. The effect of profession on burnout in hospital staff. Occup Med. 2018; Vol. 68 (3): 207–210. DOI: 10.1093/occmed/kay039.
10. Salyers MP, Hudson C, Morse G, Rollins AL, Monroe-DeVita M, Wilson C, Freeland L. BREATHE: A pilot study of a one-day retreat to reduce burnout among mental health professionals. Psychiatric Services. 2011; 62 (2): 214–217.
11. Леонова А. Б., Величковская С. Б. Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности. Психология психических состояний. Под ред. А. О. Прохорова. Казань: Центр инновационных технологий. 2002; Вып. 4: 326–343.
12. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009; 336 с.
13. Maslach Ch. A multidimensional theory of burnout. Theories of Organizational Stress. ed. by C. L. Cooper. Oxford: Oxford University Press, 2000; 68–86.
14. Maslach Ch. Engagement research: Some thoughts from a burnout perspective. European journal of work and organizational psychology. 2011; Vol. 20: 47–52.
15. Leonova A. B. Towards strategic stress management in the workplace: Stress in medical doctors' professions. Psychosocial Resources in Health Care System. ed. by P. Richter, J. M. Peiro, W. Schaufeli. München: Rainer Hampp Verlag, 2007; P. 97–109.

16. Schaufeli W. B., Enzman D. The burnout companion to study and practice: a critical analysis. London: Taylor & Francis, 1998; 220 p.
17. Водопьянова Н. Е., Старченкова Е. С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер, 2008; 336 с.
18. Леонова А. Б. Комплексные психологические технологии управления стрессом и оценка индивидуальной стресс-резистентности: опыт интеграции различных исследовательских парадигм. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2016; № 3: 63–72.
19. Leonova A. B., Zlokazova T. A., Kachina A. A., Kuznetsova A. S. The determinants of the development of professional distortions in medical personnel, teachers and psychologists working in an industrial-disaster zone. Psychology in Russia: State of the Art. 2013; Vol. 6, No. 3: 132–149.

## References

1. Munster V.J., Koopmans M., van Doremalen N. A novel coronavirus emerging in China-key questions for impact assessment. N Engl J Med. 2020; Jan 24 (Epub ahead of print). PubMed.
2. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; Jan 24 (Epub ahead of print).
3. Act of the Moscow Department of Healthcare of 04/06/2020 No. 356 «On the use of telemedicine technologies when organizing the provision of consultations on the issues of coronavirus infection COVID-19 and the selection of personnel in medical organizations in the city of Moscow».
4. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 965 dated 30.11.2017 "On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies".
5. Bagriy M. A., Leonova A. B. Features of stress development in doctors of different specializations. Russian scientific journal. 2009; No. 1: 92–105.
6. Chaoping L., Kan S., Zhengxue L. et al. An investigation on job burnout of doctor and nurse. Chinese J Clin Psychol. 2003; No. 03: 170–172.
7. Humphries N., Morgan K., Conry M. C. et al. Quality of care and health professional burnout: narrative literature review. Int J Health Care Quality Assurance. 2014; Vol. 27 (4): 293–307. DOI: 10.1108/IJHCQA-08-2012-0087.
8. Fuchs S., Endler P. C., Mesenholl E. et al. Burnout bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten für Allgemeinmedizin. Wien Med Wochenschr. 2009; Vol. 159 (7–8): 188–191. DOI: 10.1007/s10354-009-0669-5.
9. Marques M. M., Alves E., Queiros C. et al. The effect of profession on burnout in hospital staff. Occup Med. 2018; Vol. 68 (3): 207–210. DOI: 10.1093/occmed/kay039.
10. Salyers MP, Hudson C, Morse G, Rollins AL, Monroe-DeVita M, Wilson C, Freeland L. BREATHE: A pilot study of a one-day retreat to reduce burnout among mental health professionals. Psychiatric Services. 2011; 62 (2): 214–217.
11. Leonova A. B., Velichkovskaya S. B. Differential diagnostics of states of reduced working capacity. Psychology of mental States. Edited by A. O. Prokhorov. Kazan: center for innovative technologies. 2002; Issue 4: 326–343.
12. Vodopyanova N. E. psychodiagnostics of stress. Saint Petersburg: Piter, 2009; 336 p.
13. Maslach Ch. A multidimensional theory of burnout. Theories of Organizational Stress. ed. by C. L. Cooper. Oxford: Oxford University Press, 2000; 68–86.
14. Maslach Ch. Engagement research: Some thoughts from a burnout perspective. European journal of work and organizational psychology. 2011; Vol. 20: 47–52.
15. Leonova A. B. Towards strategic stress management in the workplace: Stress in medical doctors' professions. Psychosocial Resources in Health Care System. ed. by P. Richter, J. M. Peiro, W. Schaufeli. München: Rainer Hampp Verlag, 2007; P. 97–109.
16. Schaufeli W. B., Enzman D. The burnout companion to study and practice: a critical analysis. London: Taylor & Francis, 1998; 220 p.
17. Vodopyanova N. E., Starchenkova E. S. burnout Syndrome: diagnostics and prevention. Saint Petersburg: Piter, 2008; 336 p.
18. Leonova A. B. Complex psychological technologies of stress management and assessment of individual stress resistance: experience of integration of various research paradigms. Bulletin of the Moscow University. Series 14: Psychology. 2016; No. 3: 63–72.
19. Leonova A. B., Zlokazova T. A., Kachina A. A., Kuznetsova A. S. The determinants of the development of professional distortions in medical personnel, teachers and psychologists working in an industrial-disaster zone. Psychology in Russia: State of the Art. 2013; Vol. 6, No. 3: 132–149.

**Для цитирования:** Тяжелников А. А., Костенко Е. В., Гущин М. В., Кузнецова А. С. Особенности профессионального выгорания и субъективно значимых факторов стресса у врачей, оказывавших дистанционные телемедицинские услуги в период пандемии COVID-19. Медицинский алфавит. 2020; (33): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-21-25>.

**For citation:** Tyazhelnikov A. A., Kostenko E. V., Gushchin M. V., Kuznetsova A. S. Features of professional burnout and subjectively significant stress factors in doctors services during COVID-19 pandemic who provided remote telemedicine. Medical alphabet. 2020; (33): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-21-25>.





Ю.Д. Воробьева



Г.М. Дюкова

## Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19

Ю.Д. Воробьева, ассистент кафедры неврологии<sup>1</sup>

Г.М. Дюкова, проф. кафедры неврологии<sup>1</sup>, в.н.с. неврологического отделения<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

### *Asthenic syndrome in context of COVID-19 pandemic*

Yu. D. Vorobyeva, G. M. Dyukova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia

#### Резюме

Статья посвящена актуальным проблемам астении в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Рассмотрены патогенетические механизмы формирования астении в остром периоде, а также приведены потенциальные механизмы и факторы, влияющие на формирование поствирусной астении после перенесенной инфекции COVID-19. Предлагается биопсихосоциальный подход к патогенезу и лечению поствирусной астении. В заключении рассматриваются факторы, способствующие формированию карантинной астении и методы ее терапии.

Ключевые слова: COVID-19, астения, поствирусная астения, синдром хронической усталости, карантинная астения.

#### Summary

The article is devoted to the current problems of fatigue during the new coronavirus infection pandemic. The pathogenetic mechanisms of fatigue in the acute period of infection are considered, as well as potential mechanisms and factors influencing post-viral fatigue development after COVID-19 infection. A biopsychosocial approach to the pathogenesis and treatment of post-viral fatigue is proposed. In conclusion, the factors contributing to quarantine fatigue development and methods of its therapy are considered.

Key words: COVID-19, fatigue, post-viral fatigue, chronic fatigue syndrome, quarantine fatigue.

### Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19

«Астения» переводится с древнегреческого как бессилие или отсутствие сил. Астения определяется как снижение физических функций, связанных с длительными физическими и (или) умственными нагрузками, в то время как усталость указывает на состояние, при котором мозг распознает снижение физических функций [1]. В контексте данной статьи в большей степени имеет значение астения в виде патологической утомляемости, то есть возникающей без нагрузки и не проходящей после отдыха [2]. В клиническом смысле астения проявляется не только усталостью, но целым рядом разнообразных жалоб и признаков. Их спектр широк и включает [2]:

- когнитивные симптомы – нарушения внимания, рассеянность, снижение памяти;
- широкий спектр болевых расстройств – цефалгии, кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии;
- вегетативную дисфункцию – тахикардию, гипервентиляционные расстройства, гипергидроз;
- эмоциональные расстройства – чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность или снижения настроения;
- мотивационные и обменно-эндокринные расстройства – диссомнии, снижение либидо, изменения аппетита, похудание, отеки, дисменорею;
- гиперестезии – повышенную чувствительность к свету и звуку.

Согласно современным представлениям астения – это мотивационный феномен, то есть сигнал организму к снижению активности в ответ на реальную, потенциальную или воображаемую угрозу истощения энергии. Важно подчеркнуть возникновение астении до реального истощения ресурсов. Таким образом, выявляется роль астении как одной из сигнальных систем организма. В этом ключе ее можно сравнить с болью, также являющейся предупреждающим сигналом [3]. Как боль дает понять о наличии или потенциальной угрозе травмы, так и астения призвана сигнализировать о потенциальной угрозе. В контексте инфекционного варианта астении это становится особенно явно.

В целом астению можно разделить на три большие категории – первичную, вторичную и реактивную. К реактивной относится астения крайнего психического или физического истощения, проходящая после должного отдыха. К первичной – получивший в последнее время широкую известность синдром хронической усталости, о котором речь пойдет ниже. К категории вторичной – астении, возникающие на фоне различных соматических заболеваний, от инфекционных до онкологических.

### *Астения в острый период инфекции COVID-19*

В контексте острой инфекции COVID-19 астению можно рассматривать с нескольких позиций. Во-первых, она может быть первым и единственным симптомом легких форм, согласно нашим собственным наблюдениям, а также

данным Гарвардского университета [4]. Таким образом, в данном случае астения является предупреждающим симптомом о произошедшей вирусной инвазии.

Во-вторых, астения наблюдается в дебюте заболевания и является важным симптомом клинически манифестного периода. Согласно различным данным, как отечественным, так и зарубежным, астения встречается в 44–70 % случаев инфекции COVID-19 [5, 6]. Согласно большому исследованию, проведенному в Европе среди 1420 пациентов, усталость статистически значимо чаще наблюдалась у женщин и пожилых людей [7]. При легких и среднетяжелых формах астения чаще встречается в дебюте заболевания вместе с различными болевыми симптомами, а затем при нарастании симптоматики сменяется кашлем и одышкой [7], что также согласуется с представлениями об астении как о сигнальной системе.

В последнее время проблема астении вызывает интерес мирового научного сообщества, проводятся множество исследований механизмов ее возникновения при различных патологиях, в том числе при инфекционных заболеваниях, онкологии [8, 9] и аутоиммунных заболеваниях [10]. Несмотря на разную этиологию астении (метаболическую, токсическую или инфекционную), в реализации ее проявлений ключевая роль принадлежит цитокинам [8, 9, 10, 11]. Цитокины – это гормоноподобные молекулы, являющиеся полипептидами. Они могут продуцироваться любыми ядросодержащими клетками и играют роль эндогенных медиаторов. Действие их реализуется через высокоспецифические рецепторы на мембране клетки-мишени. Они могут оказывать влияние как на близлежащие клетки, так и дистанционно, выходя в системный кровоток [12]. Цитокины можно разделить на несколько семейств: интерлейкины (в настоящее время известно 23 интерлейкина: IL-1 – IL-23); интерфероны ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  – I тип;  $\gamma$  – II тип); опухоленекротизирующие факторы (TNF- $\alpha$  и др.); трансформирующие факторы роста; хемокины; факторы роста и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов; факторы роста гемопоэтических клеток [12]. Основными функциями цитокинов являются регуляция эмбриогенеза, закладка и развитие органов иммунной системы, регуляция нормального кровотока, регуляция процессов восстановления поврежденных тканей и, наиболее важная в контексте вирусных инфекций, – регуляция защитных реакций на местном и системном уровне, реализующаяся в том числе при вирусной инвазии.

Влияние цитокинов на астению подтверждается тем фактом, что пациенты, проходящие лечение от вирусного гепатита с использованием интерферона или других цитокинов, испытывают сильную усталость [13]. Однако поскольку различные цитокины часто совместно участвуют в реакциях, идентифицировать, какой цитокин играет центральную роль в возникновении или персистенции чувства усталости, выявить крайне сложно.

Механизм индукции ощущения усталости после вирусной инфекции недостаточно изучен. Ранее считалось, что ощущение усталости вызвано лихорадкой, однако последние исследования моделей перифериче-

ской инфекции, при которой возбудитель не проникает в центральную нервную систему, этого не подтверждают. Недавнее исследование модели вирусной инфекции на животных показало, что астения вызвана не лихорадкой, а воспалением мозговой ткани [11]. Периферическая вирусная инфекция вызывает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и (или) противовирусные цитокины, включая интерфероны (IFN), которые продуцируются путем активации Toll-подобных рецепторов (TLR) на периферии [8]. Считается, что периферически продуцируемые цитокины воздействуют на центральную нервную систему несколькими путями:

- через менингеальные макрофаги, эндотелиальные клетки головного мозга и периваскулярные микроглиальные клетки;
- через клетки в циркумвентрикулярных органах, таких как сосудистый орган терминальной пластинки и самое заднее поле (*area postrema*), у которых отсутствует функциональный гематоэнцефалический барьер;
- через блуждающие афферентные нервы, иннервирующие ядро одиночного пути ствола мозга, связанное катехоламинергическими волокнами с гипоталамусом, или через другие афферентные нервы, в том числе обонятельный за счет обратного аксонального транспорта.

Считается, что афферентная передача воспалительных сигналов вызывает активацию иммунологически чувствительных клеток, таких как микроглия, и экспрессию цитокинов в мозге [8].

Для исследования астении при вирусной инфекции используются животные модели, которым вводят внутрибрюшинно полирибоинозиновую: полирибонуклеиновую кислоту (поли I:C), синтетической двухцепочечной РНК для имитации вирусной инфекции [11]. Введенная кислота распознается Toll-подобным рецептором – 3 (TLR3), который экспрессируется макрофагами, дендритными клетками и эпителиальными клетками кишечника на периферии. Активация TLR3 индуцирует выработку противовирусных интерферонов типа I и воспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). Периферическая инъекция поли I:C подавляла произвольную активность в беговом колесе у крыс на протяжении недели после регресса лихорадки [11], что еще раз подчеркивает отсутствие прямой корреляции между лихорадкой и астенией. Инъекция также вызвала длительную активацию мРНК IFN- $\alpha$  в коре головного мозга, гиппокампе и гипоталамусе, тоже продолжавшуюся более недели [11]. IFN- $\alpha$  в мозге также модулирует серотонинергическую систему за счет увеличения количества переносчиков серотонина (5-HT), тем самым депонируя серотонин в астроцитах и снижая количество доступного серотонина в нейронах [14]. Наблюдения позволяют предположить, что продукция IFN- $\alpha$  индуцирует астеническое поведение путем подавления серотонинергической системы. При инъекции поли I:C у крыс отмечалось преходящее повышение

температуры и длительное подавление спонтанной активности в течение нескольких дней. Ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) полностью предотвращал возникновение лихорадки, но не улучшал спонтанную активность, указывая на то, что подавление спонтанной активности не вызывалось каскадом арахидоновой кислоты, вызывающей лихорадку [11].

Согласно данным, полученным на лабораторных животных, поведение после вирусной инфекции контролирует баланс IL-1 $\beta$  и антагониста рецептора IL-1 (IL-1ra) [8]. Также было показано, что внутрижелудочковая инфузия нейтрализующего антитела против IL-1ra значительно задерживала восстановление после снижения спонтанной активности, вызванного инъекцией поли I:C. Эти результаты свидетельствуют, что эндогенный IL-1ra в головном мозге предотвращает переход от острого воспаления к хроническому состоянию после транзиторной вирусной инфекции. Следовательно, нарушение выработки IL-1ra в головном мозге может вызывать хроническое нейровоспаление, а дисбаланс продукции IL-1 $\beta$  и IL-1ra в головном мозге, возможно, участвует в патогенезе неврологических расстройств астенического спектра [11].

Таким образом, наиболее важную роль в патогенезе астении при вирусной инфекции играют цитокины, а именно INF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6.

В патогенезе инфекции COVID-19 цитокины также играют ключевую роль. Сейчас становится ясно, что главным компонентом в развитии тяжелых форм является «цитокиновый шторм» – выброс большого количества биологически активных веществ, приводящих к резкому повышению проницаемости мелких сосудов легких, накоплению транссудата в интерстиции, альвеолах, к повышению давления в легочной артерии, к отеку альвеолокапиллярной мембраны, приводящему к нарушению газообмена [5]. Ключевым цитокином, определяющим развитие такой реакции, является IL-6 [5]. Таким образом, препараты – блокаторы IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) рассматриваются в профилактике и лечении «цитокинового шторма» и могут быть ключевыми препаратами лечения инфекции COVID-19 наряду с этиотропной терапией, которая на данный момент представлена относительно неспецифическими препаратами [5].

Следовательно, двумя столпами патогенетической терапии инфекции COVID-19 являются блокаторы IL-6, способствующие нормализации иммунного ответа, и антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины), нормализующие микроциркуляцию в легком и уменьшающие появление микротромбозов [5].

Что касается терапии астении в острой фазе инфекции, специальных препаратов для ее лечения не существует. Есть лишь общие рекомендации, включающие проведение этиотропной и патогенетической терапии инфекции COVID-19, то есть предупреждение развития «цитокинового шторма». Также не рекомендуется назначение стимулирующих препаратов, не имеющих доказательной базы [5].

### **Поствирусная астения**

Все эти меры необходимы для предотвращения развития поствирусной астении (ПВА). ПВА определяется как «усталость и утомляемость, сохраняющаяся после перенесенной острой вирусной инфекции и сопровождающаяся обычно целым рядом различных симптомов, включающих мышечные боли, боли в суставах, головные боли, расстройства пищеварения, неспособность сосредоточиться, потерю памяти, субфебрильную температуру, депрессию, усиливающееся чувство неспособности функционировать, нарушение сна, светочувствительность и непереносимость пищи» [15]. ПВА перекликается с другим диагнозом – синдромом хронической усталости (СХУ). В критериях СХУ, предложенных американским Центром по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ядром болезни также являются слабость и утомление, не проходящие после отдыха и длящиеся более 6 месяцев, снижение работоспособности (более чем на 50%) в сочетании с когнитивными и психовегетативными расстройствами; при этом авторы включают в критерии и такие симптомы, как субфебрильная температура, частые боли в горле, увеличенные и болезненные шейные, затылочные и (или) подмышечные лимфоузлы, миалгии, артралгии, то есть акцентируют внимание на симптомах, свидетельствующих о возможном инфекционном процессе или иммунной недостаточности [2]. Таким образом, при сохранении ПВА после перенесенной вирусной инфекции на протяжении 6 месяцев более правомочной будет постановка диагноза СХУ. В остальном же, согласно многочисленным определениям, эти состояния схожи, хотя, возможно, термин СХУ шире и включает в себя не только поствирусные нарушения [16].

Существует много инфекций, ассоциированных с СХУ и ПВА, в первую очередь это вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпесвирус человека-6, -7, -8, человеческий парвовирус B19, энтеровирусы и лентивирусы [16]. В литературе есть данные о наличии ПВА после перенесенной инфекции SARS [17]. Хронический пост-SARS синдром характеризуется постоянной усталостью, диффузной миалгией, слабостью, депрессией и сном, не приносящим восстановления, с ассоциированными REM-апноэ, -гипноэ [17]. Учитывая схожесть вирусов SARS и SARS-CoV-2, вполне планомерно ожидать ПВА после вспышки инфекции COVID-19.

Механизм развития ПВА до сих пор не ясен. С одной стороны, аутоиммунная дисрегуляция, в частности нарушение продукции таких цитокинов, как IL-1 $\beta$  и INF- $\alpha$ , может вызывать ощущение астении не только в острой фазе инфекции, но и при ПВА [11]. Наблюдаемый высокий уровень провоспалительных цитокинов может объяснить некоторые проявления, такие как усталость и гриппоподобные симптомы. Также при ПВА было выявлено снижение функции естественных киллеров (NK), наличие аутоантител и снижение реакции Т-клеток на митогены и другие специфические антигены [18]. Также у пациентов с СХУ содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови может быть значительно повышено. Известно, что TNF- $\alpha$  стимулирует выработку и усиливает действие провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 [18].



С другой стороны, было показано, что аутоиммунная дисрегуляция затрагивает не только продукцию цитокинов, но и оказывает влияние на митохондрии – энергетические станции клетки. Согласно данным исследований, у 95 % пациентов с СХУ были обнаружены антитела к белкам мембран митохондрий [19]. И хотя структурных нарушений в строении, размере или количестве митохондрий у пациентов с СХУ обнаружено не было, в образцах биопсии передней части большеберцовой мышцы пациентов с СХУ выявляется значительное снижение ферментов митохондрий, необходимых для выработки энергии [19, 20]. В других исследованиях была показана обратная взаимосвязь уровня коэнзима Q10 в плазме и показателей тяжести заболевания пациентов с СХУ, в частности повышенная утомляемость и вегетативные симптомы были связаны с более низкими уровнями коэнзима Q10 [19].

При СХУ может также наблюдаться нарушение метаболизма АТФ – основного источника энергии клетки. У пациентов с СХУ выявлена частичная блокировка аденозин-нуклеотидтранслоказы [21] – белка, необходимого для переноса АТФ из митохондрий в цитоплазму клетки, а также для переноса АДФ из цитоплазмы клетки в митохондрии, чтобы генерировать больше АТФ. Клетки могут компенсировать некоторую дисфункцию в продукции АТФ двумя альтернативными путями – повышенным гликолизом и использованием аденат-киназного пути образования АТФ [21]. Следовательно, частичная блокировка белка аденозин-нуклеотидтранслоказы может привести к нарушению выработки энергии [19].

Была показана существенная взаимосвязь между хронической астенией, психологическими нарушениями и избегающими копинг-стратегиями [22]. В анамнезе пациентов с ПБА и СХУ чаще наблюдаются различные эмоциональные нарушения, такие как тревога и депрессия. Более того, заболеваемость СХУ связана с наличием психиатрического расстройства в анамнезе и психологического стресса в острую фазу инфекции [22].

У пациентов с СХУ также отмечаются изменения головного мозга, выявляемые на МРТ. Так, у пациентов с СХУ отмечается нарушение объема мозга, причем это касается не только белого, но и серого вещества [23]. В исследовании Natelson *et al.* (1993) было показано наличие очагов повышенного сигнала в белом веществе в T2-режиме и увеличение желудочков. В других исследованиях было выявлено общее снижение объема серого вещества, а также снижение объема серого вещества префронтальной коры у пациентов с СХУ по сравнению с контрольной группой. Считается, что общее снижение объема серого вещества связано со снижением физической активности, в то время как снижение объема правой префронтальной коры – со степенью выраженности усталости [23].

Таким образом, замыкается круг проблем, характеризующих патогенез СХУ и ПБА, как мы их понимаем на данный момент: генетическая предрасположенность – иммунная дисрегуляция – митохондриальные нарушения – реакция на стресс. То есть патогенез ПБА рассматривается с точки зрения биопсихосоциального подхода.

Конвертация ПБА в СХУ происходит далеко не всегда, что дает надежду на предотвращение развития СХУ у пациентов с сохраняющимся астеническим синдромом после перенесенной инфекции COVID-19. В Австралии было проведено проспективное когортное исследование развития ПБА после перенесенной острой инфекции, вызванной вирусами Эпштейна-Барр, *Coxiella burnetii* (лихорадка Ку) или вирусом Росса (эпидемический полиартрит) [24]. Через 6 месяцев после острой инфекции сохранение усталости, скелетно-мышечной боли, нейроркогнитивных расстройств и расстройств настроения было выявлено у 12 % участников, из которых 11 % соответствовали диагностическим критериям СХУ. Фенотип синдрома ПБА был стереотипным и встречался с одинаковой частотой после каждой инфекции [24].

В этом же исследовании были выявлены факторы риска развития ПБА, совпадающие с данными метаанализа по распространенности СХУ [24, 25]. К ним относятся женский пол и низкий социально-экономический статус [25], который говорит о низком мотивационном потенциале, а также степень тяжести заболевания и высокий уровень IL-1 $\beta$ , IL-6 в острой фазе инфекции [24]. Применительно к инфекции COVID-19 тяжесть заболевания не может быть ограничена чисто биологическим определением. Следует помнить, что во время пандемии тяжесть заболевания также усиливает стресс, который испытывает пациент. Нахождение в стационаре, трудности в общении с родными и близкими в силу карантина, постоянное взаимодействие с медицинским персоналом, одетым в разнообразные средства индивидуальной защиты – лишь верхушка айсберга стресса, которому подвергается пациент. Нахождение в реанимации и на искусственной вентиляции легких лишь усиливает стресс для пациента. Таким образом, еще раз подчеркивается биопсихосоциальная природа ПБА.

Согласно последним данным Общества по изучению СХУ (ME Association), у около 10 % пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, могут сохраняться симптомы усталости. Выставлять диагноз СХУ предлагается через 3 месяца после перенесенной инфекции COVID-19 для более интенсивной тактики лечения.

### **Лечение поствирусной астении**

Тактика ведения пациентов с ПБА также должна отражать биопсихосоциальный подход и основываться на четырех подходах: профилактика возникновения ПБА в острой фазе инфекции; дозированная физическая нагрузка; психотерапия; медикаментозная терапия. К профилактике относятся меры по адекватному лечению острой инфекции, превенции развития тяжелых форм, что в приложении к инфекции COVID-19 подразумевает профилактику развития «цитокинового шторма». По рекомендации ассоциации СХУ Великобритании, дозированная физическая нагрузка важна не только в реабилитации пациентов с ПБА, но и в фазе реконвалесценции. Необходимо объяснить пациенту отсутствие необходимости в преодолении усталости, то есть желательность останавливаться при возникновении, а лучше и до возникновения усталости.

Психотерапия астенических расстройств должна быть направлена на усиление мотивации пациента. Как было сказано ранее, астения – это в первую очередь мотивационный феномен, поэтому в лечении ПВА целесообразно уделять больше внимания именно мотивации. Оптимальным вариантом выбора становится когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Такой подход подтверждается и данными метаанализа: КПТ сравнивали с другими типами психотерапии при лечении СХУ, в том числе с методами релаксации, консультирования и поддержки или обучения, и было установлено, что после окончания лечения у людей, получавших КПТ, было меньше симптомов усталости, чем у тех, кто получал другие виды психотерапии [26].

Медикаментозную терапию ПВА можно разделить на три блока – симптоматическую, этиологическую и поддерживающую. ПВА может сопровождаться выраженными болевыми, тревожными или инсомническими расстройствами, их купирование является важным фактором, влияющим на качество жизни пациентов.

### **Этиологическая терапия поствирусной астении**

К этиологической терапии ПВА можно отнести препараты, влияющие на серотонинергическую систему, активность которой, как было показано выше, снижается при ПВА. К таким препаратам относятся антидепрессанты. В частности, наиболее оптимальным будет выбор селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), так как они оказывают влияние на серотонинергическую систему, при этом не влияя на другие нейротрансмиттеры, что уменьшает спектр побочных эффектов этих препаратов. Учитывая основную жалобу пациентов с ПВА, а именно усталость и утомляемость, среди СИОЗС необходимо выбрать препарат, обладающий активирующим действием. Таким требованиям отвечает сертралин, являющийся сбалансированным антидепрессантом и при этом оказывающий влияние также на дофамин – нейромедиатор, усиливающий мотивацию [27]. Дофамин не только обеспечивает чувство удовольствия вследствие активации системы вознаграждения, он также способствует формированию нового паттерна поведения, влияя на мотивацию, что крайне важно для устранения хронической астении, проявляющейся в первую очередь мотивационными нарушениями [27]. Таким образом, сертралин является также препаратом, нацеленным на патогенетическое лечение ПВА. Первое исследование его эффективности было проведено еще в 1994 году, оно показало снижение астении более чем наполовину в среднем через 2 месяца лечения у 80% пациентов [28]. Применение сертралина также удобно для пациента, так как препарат принимается раз в день, независимо от приема пищи, также он имеет благоприятный профиль безопасности и эффективности, не влияет на аппетит и вес, что особенно важно для женщин, в большей степени подверженных ПВА [29]. Целевая дозировка при лечении ПВА составляет 50 мг в сутки; начальная, в зависимости от наличия у пациента коморбидного тревожного расстройства, – от 25 мг в сутки [28].

Среди препаратов сертралина особое место занимает препарат Серената®, являющийся дженериком класса А, одобренным Управлением по санитарному контролю

за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) и включенным в так называемую Оранжевую книгу, что подтверждает его полное соответствие оригинальному препарату. Фармакокинетика таких дженериков может отличаться от таковой оригинального препарата лишь на 5%, в то время как у других дженериков эти различия могут достигать 25%. Фармакодинамика Серенаты® также полностью соответствует оригинальному препарату, что делает ее полным аналогом по эффективности и безопасности.

Еще одним неоспоримым достоинством Серенаты® является низкое межлекарственное взаимодействие [29]; таким образом, ее прием можно сочетать как с антибиотиками, так и противовирусными препаратами; следовательно, становится возможным начать терапию астении как можно раньше, что важно в контексте появления большого пула данных о распространенности астении после перенесенной коронавирусной инфекции.

Сертралин является наиболее кардиобезопасным антидепрессантом. В масштабных исследованиях была показана совместимость препарата с антиагрегантами, антикоагулянтами, антиаритмическими и гипотензивными препаратами.

### **Поддерживающая терапия поствирусной астении**

К поддерживающей терапии ПВА относится широкий спектр препаратов, которые могут оказывать влияние на отдельные звенья патогенеза, к которым относятся различного рода адаптогены и ноотропы, оказывающие влияние на функцию митохондрий, а также препараты, потенциально оказывающие влияние на иммунную дисрегуляцию. Было выявлено положительное влияние на СХУ добавления к терапии магния, цинка, селена, витаминов группы В, а также витамина Е [30].

Отдельно хотелось бы отметить влияние витамина D на ПВА. Согласно результатам большого когортного исследования, у пациентов с СХУ отмечается снижение уровня витамина D до 44,4 нмоль/л (при норме более 75,0 нмоль/л) ( $p < 0,0004$ ) [31]. В случае низких уровней витамина D у пациентов с СХУ через 4 недели лечения витамином D (100 000 ЕД) отмечалось снижение уровня депрессии ( $P = 0,00004$ ), тревоги ( $P = 0,00003$ ) [32], а также снижение астении по шкале FAS ( $P = 0,01000$ ) [33]. Ассоциация СХУ Великобритании рекомендует проверять уровень витамина D всем пациентам СХУ и при его недостаточности проводить соответствующую терапию.

В период пандемии инфекции COVID-19 рекомендован профилактический курс витамина D в связи с соблюдением режима самоизоляции и снижением количества времени, проведенного на солнце. В настоящее время известно, что витамин D<sub>3</sub> играет важную роль в поддержании нормальной работы иммунной системы [34]. Дефицит витамина D, обусловленный его низким поступлением с пищей или низким воздействием солнечного света, является фактором риска аутоиммунных и инфекционных заболеваний [34]. В ряде исследований отмечено снижение заболеваемости инфекционными заболеваниями дыхательных путей на фоне приема витамина D.



# СЕРЕНАТА®

СЕРТРАЛИН 50, 100 мг №30



Антидепрессант первого выбора для лечения широкого спектра депрессивных и тревожно-фобических расстройств

- Депрессии различной этиологии и степени тяжести
- Паническое расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство с 6 лет
- Посттравматическое стрессовое расстройство
- Социальная фобия

[WWW.SERENATA.SU](http://WWW.SERENATA.SU)

*“Позволь душе и счастье, и полет!”*

Б. ПАСТЕРНАК

Торрент Фармасьютикалс ЛТД., Индия

Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61  
Тел.: (495) 258 59 90, Факс: (495) 258 59 89, [www.torrentpharma.ru](http://www.torrentpharma.ru)



S

# ДэТриФерол

МНН: Колекальциферол

ЛЕГКИЙ СПОСОБ

ПОЛУЧИТЬ НОРМУ

ВИТАМИНА D

- >> Прием витамина D помогает снизить частоту инфекционных заболеваний дыхательных путей
- >> Благодаря водной форме колекальциферола увеличивается биодоступность препарата



Инструкция по медицинскому применению  
препарата ДэТриФерол ЛП-005163

ООО «Гротекс», 195279, Россия, Санкт-Петербург,  
Индустриальный пр., д. 71, корп. 2, лит. А  
Тел.: +7 812 385 47 87 www.solopharm.com

На правах рекламы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

В нашем распоряжении есть препарат витамина D – ДэТриФерол® – водный раствор колекальциферола. За счет водорастворимой формы увеличивается биодоступность препарата, что важно в условиях дефицита витамина D. После перорального приема ДэТриФерол® быстро абсорбируется из дистального отдела тонкого кишечника, поступает в лимфатическую систему, попадает в печень и в общий кровоток. ДэТриФерол® удобен в применении, поскольку его можно принимать раз в сутки. Препарат производится по стандартам GMP.

ДэТриФерол®, как препарат витамина D, также оказывает положительное влияние на когнитивные функции и оказывает нейропротективное действие [35], что, безусловно, важно, так как снижение памяти и внимания может быть одним из инвалидизирующих проявлений астении, в том числе в контексте ПВА.

Возможным вариантом вспомогательной медикаментозной терапии ПВА может быть препарат Трекрезан®, обладающий иммуностимулирующим и адаптогенным свойствами. Трекрезан® по своему спектру действия схож с природными адаптогенами, такими как женьшень, элеутерокок и пр., однако эти свойства у него выражены значительно сильнее [36]. Улучшение стресс-индуцированных реакций на фоне применения этого препарата было показано как в опытах на животных, так и в ходе клинических исследований [36]. Благоприятным является и режим дозирования препарата: в 1-й день – 3 таблетки (600 мг) в сутки, в последующие 7 дней – по 1 таблетке (200 мг). Курс можно продлить до 20 дней, поскольку показано, что Трекрезан®, включенный в комплексную терапию больных с невротическими расстройствами, также улучшает качество жизни: отмечается нормализация эмоционального фона, повышается двигательная активность, уменьшается слабость и утомляемость. Эффект лечения проявлялся уже на 3–5-й день и нарастал к концу 2-й недели применения Трекрезана® [36]. С другой стороны, необходимо отметить иммуностимулирующее влияние Трекрезана®, доказанное при вирусных инфекциях [36], что актуально в контексте пандемии новой коронавирусной инфекции. Важно подчеркнуть, что Трекрезан® не вызывает осложнений, хорошо сочетается с большинством других лекарственных средств и не имеет противопоказаний, к нему не развивается привыкание.

## Карантинная астения

Режим самоизоляции оказывает влияние на всех людей, независимо от наличия инфекции, что приводит к появлению так называемой карантинной астении. Ее проявления крайне вариабельны – от несоблюдения изоляции и участия в митингах протеста, проявлений тревоги и депрессии, до злоупотребления алкоголем и связанными с ним агрессией и домашним насилием. Это важная социально значимая проблема, с которой столкнулись все страны, охваченные пандемией. Появление карантинной астении связывают с определенными стрессорами, в частности длительностью

карантина более 10 дней, страхом заражения, фрустрацией и скукой (отсутствием привычной рутинной деятельности и социальных контактов), недостаточностью финансовых средств, недостаточной информированностью и противоречивостью информации (о тяжести эпидемии, мерах профилактики, уровнях риска и т.д.) [34]. Для предотвращения карантинной астении предлагаются следующие меры: сохранение адекватного уровня физической нагрузки; следование привычному расписанию; ограничение нездоровых копинг-стратегий (ограничение потребления алкоголя, агрессии); выделение времени для себя и оказание поддержки другим людям [37].

Выходы из карантинной астении часто подсказываются обществом и включают различные эмоционально-поведенческие стратегии: снижение социальной изоляции (приобретение домашних животных); планирование отдыха (кэмпинг и туризм); участие в различных образовательных программах, а также возможность находиться вне дома; в большинстве стран уже на первой стадии выхода из карантина разрешаются безопасные прогулки.

Таким образом, астения в контексте пандемии COVID-19 является важной и многофакторной проблемой. Адекватное лечение острой фазы инфекции необходимо для профилактики развития ПВА, состояния, которое легче предотвратить, чем лечить. Однако, несмотря на все сложности, благодаря пандемии проблема ПВА снова привлекла внимание ученых, что позволило улучшить наши знания о патогенезе данного состояния и сформулировать биопсихосоциальный подход как к патогенезу, так и лечению этого заболевания.

#### Список литературы

1. Kazuhiro K. Post-Infectious Fatigue. JMAJ. 49 (1): 27–33, 2006.
2. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 1. С. 16–22 [Djukova G. M. Asthenic syndrome: problems of diagnostics and treatment. Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry. 2012. № 1. S. 16–22 (in Russian)].
3. Borsook D, Youssef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. Pain. 2018; 159 (12): 2421–2436. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001401.
4. Intel from an outpatient COVID-19 clinic Harvard health <https://news.harvard.edu/gazette/story/2020/05/why-it-is-critical-to-distinguish-covid-19-from-other-infections/>
5. Временные методические рекомендации МЗ ФР Версия 6 (26.04.2020) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
6. Clinical care guidelines. Centers for disease control and prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. J Intern Med. 2020; 10.1111/joim.13089. DOI: 10.1111/joim.13089.
8. Abbas H, Panju, David Kelvin, Mark D. Minden, Shabbir M.H. Alibhai; Relationship between Fatigue and Cytokine Levels in Patients Age 50+ with Acute Myeloid Leukemia (AML). Blood 2006; 108 (11): 4507. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.4507.4507>
9. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. Nat Rev Clin Oncol. 2014; 11 (10): 597–609. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
10. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. Front Immunol. 2019; 10: 1827. Published 2019 Aug 6. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01827
11. Yamato M, Kataoka Y. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? Neural Regen Res. 2015; 10 (2): 203–204. DOI: 10.4103/1673-5374.152369.
12. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Int Anesthesiol Clin. 2007; 45 (2): 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.

# ТРЕКРЕЗАН

**ДАЁТ СИЛЫ СПРАВИТЬСЯ  
С ПРОСТУДОЙ**



**Активен на всех стадиях ОРВИ**

**Оказывает выраженное  
антитоксическое действие**

**Купирует постинфекционную астению**

**Повышает устойчивость организма  
к гипоксии**

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ  
СО СПЕЦИАЛИСТОМ.**

Инструкция по медицинскому применению препарата Трекрезан ЛСР 0008909/09

**SOLOPHARM**

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ООО «Гротекс», 195279, Россия, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, корп. 2, лит. А | Тел.: +7 812 385 47 87 [www.solopharm.com](http://www.solopharm.com)

13. Neri S, Pistone G, Saraceno B, Pennisi G, Luca S, Malaguarnera M. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology*. 2003; 35: 94–97.
14. Katsufuchi T, Kondo T, Take S, Yoshimura M. Enhanced expression of brain interferon-alpha and serotonin transporter in immunologically induced fatigue in rats. *Eur J Neurosci*. 2005; 22 (11): 2817–2826. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04478.x.
15. Archer ML. The post-viral syndrome: a review. *J R Coll Gen Pract*. 1987; 37 (298): 212–214.
16. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018; 16 (1): 268. Published 2018 Oct 1. DOI: 10.1186/s12967-018-1644-y.
17. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome: a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011; 11: 37. Published 2011 Mar 24. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37.
18. Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev*. 2009; 8 (4): 287–291. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.08.003.
19. Filler K, Lyon D, Bennett J, et al. Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature. *BBA Clin*. 2014; 1: 12–23. DOI: 10.1016/j.bbacli.2014.04.001.
20. Smits B, van den Heuvel L, Knoop H, Kusters B, Janssen A, Borm G, van Engelen B. Mitochondrial enzymes discriminate between mitochondrial disorders and chronic fatigue syndrome. *Mitochondrion*. 2011; 11 (5): 735–738.
21. Booth N.E., Myhill S., McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2012; 5 (3) 208–220.
22. Cope H, Mann A, Pelosi A, David A. Psychosocial risk factors for chronic fatigue and chronic fatigue syndrome following presumed viral illness: a case-control study. *Psychol Med*. 1996; 26 (6): 1197–1209. DOI: 10.1017/s0033291700035923.
23. Chen R, Liang FX, Moriya J, et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res*. 2008; 36 (5): 867–874. DOI: 10.1177/147323000803600501.
24. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006; 333 (7568): 575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE.
25. Lim E., Ahn Y., Jang E., et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2018; 100 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>
26. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001027. DOI: 10.1002/14651858.CD001027.pub2.
27. Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 2012; 76 (3): 470–485. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.10.021
28. P. O. Behan, B.A.G. Haniffah, D. P. Doogan, M. Loudon, A Pilot Study of Sertraline for the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 18, Issue Supplement\_1, January 1994, Page S111, [https://doi.org/10.1093/clinfid/18.Supplement\\_1.S111](https://doi.org/10.1093/clinfid/18.Supplement_1.S111)
29. Ronfeld R. A., Tremaine L. M., Wilner K. D. Pharmacokinetics of sertraline and N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin. Pharmacokinet*. 1997. Vol. 32. Suppl. 1. P. 22–30.
30. Maric D, Brkic S, Tomic S, Novakov Mikic A, Cebovic T, Turkulov V. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 47–53. Published 2014 Jan 14. DOI: 10.12659/MSM.889333
31. Earl KE, Sakellariou GK, Sinclair M, et al. Vitamin D status in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cohort study from the North-West of England. *BMJ Open*. 2017; 7 (11): e015296. Published 2017 Nov 8. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015296.
32. Plesheva A, Pigarova E, Dzeranova L. Changes in anxiety and depression symptoms in patients with chronic fatigue syndrome treated with vitamin D. *Endocrine Abstracts*. 2013; 32: 119 Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue A double-blind randomized placebo-controlled trial.
33. Nowak A, Boesch L, Andres E, et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan 20; 96 (3): e6038]. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (52): e5353. DOI: 10.1097/MD.0000000000005353.
34. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46 (4): 1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
35. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutr Neurosci*. 2019; 22 (11): 750–759. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1436639.
36. Кузнецов И. А., Смирнов А. М., Куралева О. О., Быстрыкова Е. А., Лакейкина И. А., Бегметова М. Х. Биологические и фармакологические свойства Трекрезана. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1–1. [Kuznetsov I. A., Smirnov A. M., Kuraleva O. O., Bistryakova E. A., Laleikina I. A., Begmetova M. H. Biological and pharmacological properties of Trekesan. Modern problems of science and education. 2015. № 1–1 (in Russian)].
37. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395 (10227): 912–20 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).

**Для цитирования:** Воробьева Ю. Д., Диукова Г. М. Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19. Медицинский алфавит. 2020; (33): 26–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-26-34>.

**For citation:** Vorobyova Yu. D., Diukova G. M. Asthenic syndrome in context of COVID-19 pandemic. *Medical alphabet*. 2020; (33): 26–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-26-34>.



## FDA одобрило новую имплантируемую систему нейростимуляции для лечения хронической люмбалгии

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение новой имплантируемой системы нейростимуляции Mainstay Medical для лечения пациентов с хронической люмбалгией. Ее применение предоставит более эффективную помощь пациентам с хронической люмбалгией, вызванной дисфункцией многогрудных мышц. Это подтверждается результатами физиологических испытаний или медицинской визуализации у пациентов, не имеющих показаний к операции на позвоночнике, для которых физиотерапия и обезболивающие препараты оказались неэффективными.

Когда имплантируемый нейростимулятор проходит поперечный отросток ветви L3, он вызывает двустороннюю электроиндукцию в медиальной ветви L2 спинномозгового нерва. Стимуляция вызывает сокращение мышц, что может заметно снизить интенсивность боли в спине и степень тяжести ее инвалидирующих последствий.

Параметры нейростимуляции можно настроить индивидуально для каждого пациента. С помощью внешнего беспроводного программатора сеансы стимуляции активируются два раза в день и обычно длятся 30 минут.

Имплантируемая система нейростимуляции была одобрена на основании результатов рандомизированного проспективного плацебо-контролируемого слепого исследования с активным контролем. В исследовании приняли участие 204 пациента, которым имплантировали систему Mainstay Medical. В контрольной группе устройство применяли для стимуляции низкой интенсивности (при которой эффект не ожидается), а в основной – для стимуляции оптимальной интенсивности (достаточной для индуцирования эпизодических сокращений многогрудных мышц).

Основной конечной точкой было сравнение частоты ответа на лечение в основной и контрольной группах, который оценивали как интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале. Ответ на лечение определяли как улучшение на минимум на 30 процентов относительно исходного уровня через 120 дней после рандомизации без значительного увеличения количества обезболивающих препаратов, принимаемых за две недели до визита для оценки основной конечной точки исследования.

Не было выявлено статистически значимых различий, с точки зрения частоты ответа на лечение через 120 дней, как показано в таблице.

	Основная группа	Контрольная группа
Частота ответа на лечение	56 %	47 %

Ответ на лечение наблюдался приблизительно у 68 процентов из 60 пациентов, которые перешли в основную группу из контрольной. Кроме того, у пациентов, получавших опиоиды на исходном уровне, лечение при помощи системы Mainstay Medical было связано с добровольным уменьшением потребления лекарственных препаратов.

Таким образом, новая система Mainstay Medical отвечает жизненно важным неудовлетворенным клиническим потребностям пациентов с хронической люмбалгией. Ее применение будет способствовать значительному улучшению качества жизни, снижению интенсивности боли в спине и тяжести инвалидирующих последствий. Ожидается, что устройство появится в продаже в США в 2021 году.

Источник: MPR







Г. В. Зырина



Т. А. Слюсарь

## Психоэмоциональные нарушения у больных острым и хроническим лейкозом

Г. В. Зырина, К.М.Н., доцент  
Т. А. Слюсарь, д.м.н., проф.

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

### *Psychoemotional disorders in patients with acute and chronic leukemia*

G. V. Zyryina, T. A. Slyusar

Tver State Medical University, Tver, Russia

#### Резюме

Цель исследования. Изучить представленность и выраженность психоэмоциональных нарушений и отношение к болезни больных острым и хроническим лейкозом. Материалы и методы. Обследовано 40 больных острым лейкозом (ОЛ) (24 мужчины, 16 женщин; средний возраст  $34,6 \pm 9,4$  года), 100 больных хроническим лейкозом (ХЛ) (59 мужчин, 41 женщина; средний возраст  $67,9 \pm 10,3$  года). Наличие и выраженность астении определяли по пункту «общая астения» шкалы астении MFI-20, инсомнию – по критериям Международной классификации сна (ICDS-2). Для изучения тревожности применяли тест Ч.Д. Спилбергера – Ю.А. Ханина, депрессии – шкалу Зунга. Для определения типа отношения к болезни использовали методику «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ). Результаты. У больных ОЛ, по сравнению с пациентами с ХЛ, достоверно чаще регистрировались астения, реактивная тревожность, умеренная депрессия, у больных ХЛ – нарушения сна, выраженная депрессия. Корреляционный анализ выявил связи между уровнем астении, депрессии, реактивной и личностной тревожности у больных ОЛ и ХЛ. У больных ОЛ чаще выявляется адаптивное отношение к заболеванию, по сравнению с больными ХЛ, что связано с меньшей длительностью болезни и более молодым возрастом пациентов.

Ключевые слова: острый лейкоз, хронический лейкоз, астения, инсомния, тревога, депрессия, отношение к болезни.

#### Summary

Objective. To study the features of psychoemotional disorders and the attitude to the disease of patients with acute and chronic leukemia. Materials and methods. 40 patients with acute leukemia (AL) (24 men, 16 women, average age  $34.6 \pm 9.4$  years), 100 patients with chronic leukemia (CHL) (59 men, 41 women; average age  $67.9 \pm 10.3$  years) were examined. The presence and severity of asthenia were determined according to the item 'general asthenia' of the MFI-20 asthenia scale, insomnia – according to the criteria of the International Sleep Classification (ICDS-2). To study anxiety, C. Spielberger–Y.L. Khanin test was used, and the Zung scale was used for depression. To determine the type of attitude to the disease, the method 'Type of attitude to the disease' (TOBOL) was used. Results. Asthenia, reactive anxiety, and moderate depression were significantly more frequently registered in patients with OL than in patients with CHL, and sleep disorders and severe depression were recorded in patients with CHL. Correlation analysis revealed links between the level of asthenia, depression, reactive and personal anxiety in patients with AL and CHL. Patients with AL are more likely to have an adaptive attitude to the disease, compared with patients with CHL, which is associated with a shorter duration of the disease and a younger age of patients.

Key words: acute leukemia, chronic leukemia, asthenia, insomnia, anxiety, depression, attitude to the disease.

#### Введение

Известно, что любое заболевание, особенно онкологическое, может провоцировать развитие невротических нарушений с формированием определенных нозогений (соматоформных, тревожно-фобических, истерических) или психологических расстройств. К наиболее распространенным психоэмоциональным нарушениям у онкологических больных относятся тревога и депрессия [1–4]. Эти расстройства настроения играют роль в прогнозировании клинических исходов у онкологических больных, косвенно приводят к ухудшению профиля выживаемости пациентов. Лейкоз – тяжелое злокачественное заболевание крови, поэтому с момента установления диагноза пациенты сталкиваются со многими

нежелательными явлениями, такими как осложнения болезни, побочное действие лекарственных препаратов и незначительная эффективность лечения, явления астении. Все это способствует развитию тревожно-депрессивных расстройств [5–9]. Знания о психологическом состоянии онкогематологических больных, прежде всего пациентов с лейкозами, позволят улучшить возможности лечения у этой категории больных.

Отношение к болезни определяется восприятием диагноза, его значением для больного, возможными осложнениями болезни или терапии, ожидаемыми результатами. Отношение к своему заболеванию оказывает влияние на качество жизни больного, на соблюдение назначенных врачом

лечебных рекомендаций, а нередко и на продолжительность жизни. В связи с этим у пациентов с острым лейкозом (ОЛ) и хроническим лейкозом (ХЛ) было исследовано отношение к болезни.

#### Цель исследования

Изучить представленность и выраженность психоэмоциональных нарушений и отношение к болезни у больных острым и хроническим лейкозом.

#### Материалы и методы

Обследовано 40 больных острым лейкозом – ОЛ (24 мужчины, 16 женщин; средний возраст  $34,6 \pm 9,4$  года), из них острый миелобластный лейкоз диагностирован у 22 (55,0%) больных,

острый лимфобластный лейкоз – у 18 (45,0%) пациентов; а также 100 больных хроническим лейкозом – ХЛ (59 мужчин, 41 женщина; средний возраст  $67,9 \pm 10,3$  года), из них с хроническим лимфобластным лейкозом – 62 (62,0%) пациента, с хроническим миелобластным лейкозом – 38 (38,0%) больных.

Критериями включения больных в исследование были: подтвержденный клинический диагноз острого или хронического лейкоза; отсутствие тяжелых текущих соматических, неврологических, психиатрических и эндокринных заболеваний. Критерии исключения: инсульт в анамнезе; психические расстройства; тяжелые осложнения лейкоза и проводимой химиотерапии (инфекционные, токсические и др.).

Наличие и выраженность астении определяли по пункту «Общая астения» шкалы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) [10], инсомнию – по критериям Международной классификации сна (ICDS-2) 2005 года. Качество сна определяли по анкете федерального сомнологического центра [11]. Для определения уровня тревожности использовалась шкала оценки реактивной тревожности (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Ч. Д. Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) в модификации Ю. Л. Ханина [12]. Выраженность депрессии изучалась с помощью шкалы депрессии Зунга. Для определения типа отношения к болезни применялась методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) [13]. Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica 6.0. При анализе материала рассчитывали средние величины ( $M$ ) и их средние стандартные ошибки ( $\pm m$ ). Использовались непараметрические методы: критерий Манна-Уитни,  $\chi^2$ . Взаимосвязь между количественными признаками выявлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У больных ОЛ и ХЛ наиболее частыми были жалобы на головную боль, головокружение и общую слабость. Пациенты с ОЛ чаще предъявляли жалобы на диффузную головную боль – у 30 (75,0%) больных по сравнению с больными ХЛ – у 53 (53,0%), ( $\chi^2 = 5,729$ ;  $p < 0,05$ ). Большинство больных связывали возникновение головной боли с очередным курсом химиотерапии. На головокружение и шаткость при ходьбе больные ОЛ также жаловались чаще – у 29 (72,5%) больных, чем пациенты с ХЛ – у 51 (51,0%) пациентов, ( $\chi^2 = 5,3929$ ;  $p < 0,05$ ). У больных ОЛ жалобы на головокружение и пошатывание при ходьбе коррелировали с уровнем гемоглобина крови ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). У всех обследованных больных ОЛ и ХЛ имелся анемический синдром, но средний уровень гемоглобина у больных ОЛ был ниже ( $80,1 \pm 32,4$  г/л), чем у больных ХЛ ( $94,2 \pm 27,8$  г/л) ( $p < 0,05$ ).

Тестирование пациентов с острым и хроническим лейкозом по шкале самооценки астении MFI-20 (пункт «общая астения») выявило астенические расстройства у 86,0% больных с лейкозом. При этом частота выявления астении была выше у больных с острым лейкозом по сравнению с хроническим (соответственно у 100,0 и у 80,0%;  $p < 0,05$ ). По клиническим характеристикам астенические проявления приближались к смешанной психогенно-органической астении (подрубрики F06.6 и F48.0 МКБ-10). Уровень астении у больных с ОЛ ( $16,7 \pm 1,3$  балла) превышал аналогичный показатель у больных с ХЛ ( $12,9 \pm 1,2$  балла) ( $p < 0,05$ ).

Анемия – нередкое осложнение как самого лейкоза, так и проводимого лечения, и часто именно наличие анемии приводит к появлению жалоб астенического характера. Наличие астении также может отражать наличие у больных лейкозами функциональной недостаточности структур мозга и нейротрансмиттерных систем, ответственных за уровень мозговой активации и влияющих через многочисленные нейрофизиологические связи на физическую и психическую активность человека [14].

У больных лейкозами часто выявлялись нарушения сна. У больных ОЛ отмечались пресомнические – у 15 (37,5%), интрасомнические – у 13 (32,5%) и постсомнические – у 12 (30,0%) расстройства сна.

Пресомнические расстройства клинически характеризовались трудностями засыпания, когда пациентам не удавалось заснуть в течение 1–2 часов, либо труднопреодолимой вечерней сонливостью с развитием дремоты и последующим быстрым (в первые 30–120 минут) пробуждением с отсутствием желания спать в течение длительного времени.

Интрасомнические нарушения проявлялись поверхностным, тревожным и прерывистым (фрагментарным) сном, нередко с множественными, зачастую тягостного содержания сновидениями, часто отражающими психотравмирующие ситуации недавнего, реже отдаленного прошлого.

Постсомнические расстройства, возникающие в ближайший период после пробуждения, чаще всего проявлялись ранним окончательным пробуждением с ощущением невыспанности, сонливости и усталости (постсомническая астения). Постсомнические нарушения отрицательно влияли на качество дневной жизни больных из-за «разбитости» и сниженной работоспособности.

В группе больных ХЛ преобладали пресомнические нарушения сна – у 62 (62,0%) по сравнению с интрасомническими – у 18 (18,0%) и постсомническими – у 20 (20,0%) расстройствами.

Качество сна оценивали по анкете Федерального сомнологического центра. Степень нарушенного ночного сна у больных с ХЛ была выше ( $15,75 \pm 1,23$  балла), чем у пациентов с ОЛ ( $19,48 \pm 1,17$  балла) ( $p < 0,05$ ).

Известно, что нарушение сна, как важнейшая диагностическая категория, входит в перечень практически всех диагностических критериев тревоги и депрессии [15, 16]. Одним из признаков депрессии считаются ранние утренние пробуждения, тогда как пресомнические расстройства могут быть индикатором повышенной тревожности [12, 14]. Роль тревоги и депрессии в формировании на-

рушений сна у больных с лейкозом подтверждает и наличие корреляции уровней тревоги и депрессии с показателями качества сна.

При исследовании тревожности больных ОЛ и ХЛ установлено, что РТ и ЛТ находятся на высоком уровне в обеих группах (табл. 1). Уровень РТ у пациентов с ОЛ составил  $54,0 \pm 4,3$  балла, что было достоверно выше по сравнению с РТ в группе больных ХЛ –  $43,7 \pm 3,4$  балла ( $p < 0,05$ ). Проведено сравнение уровня тревожности у 14 пациентов ОЛ, находящихся в дебюте заболевания (длительность болезни не более 14 дней) по сравнению с 26 больными ОЛ, средняя продолжительность лейкоза у которых была 7,1 (от 2 до 15) месяца. Установлено, что РТ ( $42,9 \pm 5,6$  балла) и ЛТ ( $42 \pm 9,2$  балла) у больных ОЛ в дебюте заболевания были достоверно ниже, чем у более длительно болеющих (соответственно  $56,9 \pm 5,1$  и  $55,1 \pm 5,0$  балла) ( $p < 0,01$ ). Можно сделать предположение, что тревожность у больных ОЛ нарастает с течением болезни под влиянием различных неблагоприятных факторов, связанных как с самим лейкозом, так и проводимой химиотерапией. При анализе зависимости между уровнем тревожности и наличием анемического синдрома у больных ОЛ установлены высокая корреляционная зависимость между уровнем гемоглобина и РТ ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,01$ ) и слабая корреляция между уровнем гемоглобина и ЛТ ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Это подтверждает тот факт, что развитие анемии, особенно при ОЛ, приводит не только к появлению жалоб астенического характера, но и к развитию тревожных расстройств. При изучении показателей тревожности в группах больных ОЛ и ХЛ, в зависимости от возраста больных, пола и типа лейкоза, не было установлено значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Депрессивный синдром выявлен у 60,0 % пациентов с ОЛ, у 80,0 % – с ХЛ ( $p < 0,05$ ). У 25,0 % пациентов с ОЛ регистрировалась легкая депрессия, умеренная – у 30,0 % и выраженная – у 5,0 % обследованных; в группе больных с ХЛ – соответственно у 34,0, 20,0 и у 26,0 %.

Таблица 1  
Выраженность тревожности и депрессии у больных острым и хроническим лейкозом ( $M \pm m$ )

Выраженность тревожности и депрессии	Больные острым лейкозом, $n = 40$	Больные хроническим лейкозом, $n = 100$
Реактивная тревожность, баллы	$54 \pm 4,3^*$	$43,7 \pm 3,4$
Личностная тревожность, баллы	$49,3 \pm 3,4$	$48,4 \pm 1,5$
Депрессия, баллы	$12,6 \pm 4,1$	$17,1 \pm 4,2^*$

Примечание: здесь и в таблице 2 \* – различия между группами больных достоверны (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ).

Таблица 2  
Типы отношения к болезни больных острым и хроническим лейкозом (абс.%)

Тип отношения к болезни	Количество больных	
	Острый лейкоз, $n = 40$	Хронический лейкоз, $n = 100$
Адаптивные типы	31 (77,5)*	54 (54,0)
Гармоничный	8 (20,0)	19 (19,0)
Эргопатический	17 (42,5)**	20 (20,0)
Анозогнозический	6 (15,0)	15 (15,0)
Дезадаптивные типы	8 (20,0)	38 (38,0)**
Тревожный	3 (7,5)	11 (11,0)
Ипохондрический	3 (7,5)	9 (9,0)
Неврастенический	1 (2,5)	5 (5,0)
Меланхолический	–	–
Апатический	–	3 (3,0)
Сенситивный	1 (2,5)	3 (3,0)
Эгоцентрический	–	3 (3,0)
Паранойяльный	–	2 (2,0)
Дисфорический	–	2 (2,0)
Смешанный тип	1 (2,5)	8 (8,0)

В группе пациентов с ОЛ достоверно чаще отмечалась умеренная депрессия по сравнению с больными ХЛ ( $\chi^2 = 4,1298$ ;  $p < 0,05$ ). Выраженная степень депрессии чаще регистрировалась у больных с ХЛ ( $p < 0,05$ ). Выявлена корреляционная связь между уровнем депрессии и уровнем РТ ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,01$ ) и ЛТ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ) у больных ХЛ и ОЛ соответственно ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

Уровень депрессии у больных с ХЛ ( $17,1 \pm 4,2$  балла) статистически значимо превышали таковой при ОЛ ( $12,6 \pm 4,1$  балла;  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Не выявлено значительного отличия в уровне депрессии у больных ОЛ в зависимости от длительности заболевания.

Смешанное тревожно-депрессивное расстройство в настоящее время входит в МКБ-10 (рубрика F41.2). В подгруппу «Смешанное тревожно-депрессивное» расстройство включали 14 пациентов с лейкозами (6 человек с ОЛ и 8 с ХЛ) с наличием одновременно тревожности и депрессии; их состояние невозможно было точно определить в рамках тревожного или депрессивного расстройства. При нейропсихологическом тестировании этих пациентов определялись средние уровни тревожности (РТ –  $41,0 \pm 2,7$  балла; ЛТ –  $45,2 \pm 3,8$  балла) и депрессии ( $18,1 \pm 1,4$  балла). У больных с ХЛ изучаемые показатели были статистически значимо выше, чем у пациентов с ОЛ ( $p < 0,05$ ).



Таким образом, для пациентов с лейкозами характерны различные тревожные, депрессивные и смешанные тревожно-депрессивные расстройства. Сочетание у пациентов тревожности и депрессии, возможно, отражает определенный этап дисбаланса нейротрансмиттерных систем (норадренергической, ГАМК-ергической, серотонинергической) головного мозга, который при хроническом течении лейкоза, по-видимому, является более выраженным. С другой стороны, известно, что тревога является одним из облигатных признаков эмоционального стресса (дистресса), а следствием хронического стресса – депрессия [17–20].

При изучении отношения к заболеванию у больных ОЛ и ХЛ были выявлены отличия (табл. 2). Так, адаптивные типы отношения к болезни (гармоничный, эргодатический, анозоногностический) при ОЛ встретились у 77,5% больных, а при ХЛ – у 54,0% ( $\chi^2 = 6,6152$ ;  $p < 0,01$ ). Эргодатический тип отношения к болезни, для которого характерно стремление больного сохранить социальный и профессиональный статус, уход от болезни в работу, выявлялся у пациентов с ХЛ значительно реже ( $\chi^2 = 7,439$ ;  $p < 0,05$ ). Это связано с тем, что больные с ХЛ были старше больных ОЛ, находились в пенсионном возрасте и не работали или имели группу инвалидности. Так, средний возраст больных ХЛ с эргодатическим типом отношения к болезни был  $63,4 \pm 8,7$  года, а больных ОЛ –  $36,9 \pm 9,8$  года ( $p < 0,05$ ). Следовательно, для формирования типа отношения к болезни, а именно эргодатического, имеют значение возраст заболевшего и его социальный статус.

Гармоничный тип отношения к болезни, при котором больной адекватно оценивает тяжесть своего заболевания и стремится содействовать успеху лечения, встречался с одинаковой частотой у пациентов с ОЛ и ХЛ (соответственно у 20,0 и у 19,0%). Анозоногностический тип был диагностирован у 15,0% больных обеих групп, для него характерно непризнание болезни и ее возможных последствий, несоблюдение врачебных рекомендаций.

Деадаптивные типы отношения к болезни встретились чаще у больных ХЛ ( $\chi^2 = 4,1961$ ;  $p < 0,05$ ). Преобладали тревожный и ипохондрический типы отношения к болезни, остальные, кроме меланхолического, встретились с одинаковой частотой. У больных ХЛ структура смешанного типа отношения к болезни представлена сочетанием ипохондрического, тревожного, неврастенического и анозоногностического типов.

Таким образом, у больных ОЛ чаще, чем при ХЛ, встречаются адаптивные типы отношения к болезни, при которых отсутствуют проблемы с социальной и психологической адаптацией к заболеванию. Можно высказать предположение, что эти различия обусловлены более короткой длительностью болезни у больных ОЛ и более молодым возрастом. Так, длительность заболевания у больных ОЛ с адаптивными типами отношения к болезни была 5,5 месяца, у больных ХЛ – 3 года 8 месяцев ( $p < 0,01$ ). Средний возраст в этой группе пациентов с ОЛ был  $43,3 \pm 16,7$  года, у больных ХЛ –  $65,3 \pm 9,6$  года ( $p < 0,05$ ). У пациентов ОЛ в дебюте заболевания преобладало адаптивное отношение к болезни: эргодатический (у 57,0% больных) и гармоничный (у 21,4%) типы; деадаптивные типы выявлены только у трех больных: тревожный – у двух, неврастенический – у одного пациента.

## Заключение

Психоэмоциональные нарушения различной степени выраженности выявлены у всех больных ОЛ и ХЛ. Наличие анемии, сопутствующего ей астенического синдрома, тревожных и депрессивных расстройств, а также нарушений сна значительно ухудшают качество жизни больных лейкозом.

При изучении отношения к болезни установлено, что адаптивные типы доминировали у больных ОЛ и ХЛ, что следует рассматривать как положительный факт. Возраст больных имеет значение в формировании деадаптивных типов отношения к заболеванию. Необходима коррекция деадаптивных типов отношения к заболеванию у пациентов с лейкозами,

что будет способствовать улучшению результатов лечения

Психоэмоциональные нарушения у больных лейкозами должны учитываться врачом и, кроме лекарственной терапии, пациентам гематологической клиники необходимы психологическая помощь и эмоциональная поддержка врача и родственников.

## Список литературы

1. Асеев В. Г. Психическое состояние и отношение к болезни у онкобольных разного пола. Сибирский психологический журнал. 2012. № 46. С. 161–168.
2. Гнездилов А. В. Психические изменения у онкологических больных. Практическая психология. 2001. № 5. С. 21–28.
3. Pitman A., Suleman S., Hyde N., Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. BMJ. 018; 361: k1415.
4. Stark D. P. H., House A. Anxiety in cancer patients. Br. J. Cancer. 2000 Nov; 83 (10): 1261–1267.
5. Малеев А. А., Захарова А. Н., Калибрденко В. Б. и др. Личностные особенности пациентов онкогематологического отделения с различными формами гемобластозов. Таврический журнал психиатрии. 2017. Т. 21. № 1 (78). С. 38–41.
6. Seo H.-J., Baek Y.-G., Cho B.-S. et al. Anxiety and Depression of the Patients with Hematological Malignancies during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Psychiatry Investig. 2019. Oct; 16 (10): 751–758.
7. Levin T. T., Li Y., Ryskind J., Ray K. Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort. Gen. Hosp. Psychiatry. 2007. V. 29 (3). P. 251–256.
8. Prieto J. M., Jordi Blanch J., Atala J. et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. J. Clin. Oncol. 2002. Apr 1; 20 (7): 1907–17.
9. Storey S., Gray T. F., Ashley A. L. Comorbidity, Physical Function, and Quality of Life in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia. Curr. Geriatr. Rep. 2017. Dec; 6 (4): 247–254.
10. Левин Я. И. Лечение инсомнии. Consilium medicum. Неврология. Приложение к журналу. 2008. № 1. С. 81–83.
11. Левин Я. И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврологический журнал. 2004. № 4. С. 4–12.
12. Исследование тревожности (Ч. Д. Спилбергер, Ю. Л. Хантин). Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. И. Б. Дерманова. СПб: Речь. 2002. 171 с.
13. Вассерман А. И. и соавт. Психологическая диагностика отношения к болезни: Пособие для врачей. СПб, 2005. 33 с.
14. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна. М.: МИА, 1998. 752 с.
15. Воробьева О. В. Депрессия как фактор, сопутствующий цереброваскулярной болезни. Consilium medicum. 2007. Т. 9, № 2. С. 57–59.
16. Ковров Г. В. Воробьева О. В. Нарушение сна: от жалобы к диагностике и лечению. Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 6. С. 439–443.
17. Вейн А. М. и др. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). М.: МИА, 2002. 155 с.
18. Вознесенская Т. Г., Голубев В. А., Дюкова Г. М. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий. Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 9. С. 694–697.
19. Вознесенская Т. Г. Депрессия в неврологической практике. М.: МИА, 2007. 208 с.
20. Путилина М. В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. Нервные болезни. 2013; 4:2 6–33.

# Неврологические синдромы целиакии

С. В. Копишинская, к. м. н., доцент<sup>1,2</sup>

С. С. Никитин, д. м. н., проф.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров; <sup>2</sup>АО «Ферст Генетикс», Инновационный центр Сколково, Москва

<sup>3</sup>Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология», Москва

## Neurological syndromes of celiac disease

S. V. Kopishinskaya, S. S. Nikitin

Kirov State Medical University, Kirov; First Genetics Laboratory, Skolkovo Innovation Centre, Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Centre 'Practical Neurology'; Moscow; Russia

### Резюме

Целиакия – это аутоиммунное заболевание у людей с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие потребления белков глютена пшеницы, ржи, ячменя и характеризующееся воспалением слизистой тонкой кишки и атрофией ворсинок. Полиневропатия, мигрень, хроническая мозжечковая атаксия и фибромиалгия – это самые частые экстраинтестинальные синдромы целиакии. Исследование тонких нервных волокон необходимо при таких болезненных синдромах целиакии, как глютенная полиневропатия и фибромиалгия, а также при глютенной вегетативной полиневропатии. Исследование антинейрональных антиглангиозидных антител необходимо при таких поражениях центральной и периферической нервной системы, как глютенная полиневропатия и глютенная мозжечковая атаксия. Аглютенная диета напрямую влияет на исчезновение приступов головной боли или на уменьшение их частоты и интенсивности. Имеется мало исследований по влиянию аглютенной диеты на риск развития головной боли.

**Ключевые слова:** целиакия, атаксия, мигрень, полиневропатия, полиневропатия тонких волокон, фибромиалгия, антинейрональные антиглангиозидные антитела, глютен.

### Summary

Celiac disease is an autoimmune disease in people with a genetic predisposition resulting from the consumption of gluten proteins from wheat, rye, barley and characterized by inflammation of the mucous membrane of the small intestine and atrophy of the villi. Neuropathy, migraine, chronic cerebellar ataxia and fibromyalgia are the most common extraintestinal celiac disease syndromes. The study of small nerve fibers is necessary for painful celiac disease syndromes such as gluten neuropathy and fibromyalgia, as well as for gluten autonomic neuropathy. The study of antineuronal antiganglioside antibodies is necessary for such lesions of both the central and peripheral nervous systems as gluten neuropathy and gluten cerebellar ataxia. A gluten-free diet directly affects the disappearance of headache attacks or a decrease in their frequency and intensity. There is little research on the effect of a gluten-free diet on headache risk.

**Key words:** celiac disease, ataxia, migraine, neuropathy, small fiber neuropathy, fibromyalgia, antineuronal antiganglioside antibodies, gluten.



С. В. Копишинская



С. С. Никитин

Целиакия – это аутоиммунное заболевание у людей с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие потребления белков глютена пшеницы, ржи, ячменя [1, 2]. Целиакия характеризуется воспалением слизистой тонкой кишки и атрофией ворсинок вследствие потребления глютена, что нивелируется при исключении глютена из диеты. Ранее считалось, что это редкий синдром мальабсорбции у детей [3, 4]. На данный момент известно, что целиакия – это состояние с мультиорганным поражением, которое может быть диагностировано в любом возрасте [5, 6, 7]. Целиакия широко распространена в общей популяции, около 1 % [8, 9, 10]. За последние 40 лет появились исследования об ассоциации целиакии и неврологических заболеваний [11, 12]. Известно, что невро-

логические проявления встречаются у 10–22 % пациентов с целиакией, по данным разных авторов [13, 14]. В одном исследовании говорится, что 7 % пациентов с целиакией дебютируют неврологическими синдромами [15, 16].

### Глютенная полиневропатия

Считалось, что целиакия чаще осложняется поражением центральной нервной системы, а не периферической [17, 18, 19, 20]. Полиневропатия может быть до, во время и после манифестации гастроинтестинальных проявлений [21, 22]. Однако в последнее время появилась информация о вероятности частой распространенности полиневропатии тонких волокон при целиакии. Общий фенотип глютенной полиневропатии – это медленно прогрессирующая, обычно немного асимметричная,

дистальная болезненная полиневропатия тонких волокон, манифестирующая на шестой декаде, иногда протекающая с клиническими или субклиническими вегетативными проявлениями [13, 23, 24]. Это полиневропатия, избирательно поражающая миелиновые и безмиелиновые нервные волокна малого диаметра. Чаще всего такую полиневропатию, вызывающую вегетативные расстройства и болевой синдром, считали идиопатической [25, 26]. Известно, что более 50 % полиневропатии тонких волокон до последнего времени остается идиопатической, то есть этиология остается неизвестной [27]. Фархад и др. в крупном исследовании на 284 пациентах с идиопатической полиневропатией выявили 1,4 % пациентов с целиакией. Почти все эти четверо больных были с полиневропатией тонких волокон [28].

Имеются данные, что 5 % пациентов с целиакией были выявлены в течение года среди группы пациентов с идиопатической полиневропатией тонких волокон [21]. Процент идиопатической полиневропатии среди полиневропатии толстых волокон меньше, 23–24 % [28, 29]. Электронейромиография не информативна в диагностике полиневропатии тонких волокон. Необходимо развитие новых методов диагностики полиневропатии тонких волокон, так как глютенная полиневропатия может быть очень распространена. Самым объективным методом диагностики С-волокон полиневропатии является иммуногистохимическое исследование С-волокон в кожном биоптате [30–32]. Описаны случаи поражения аксонов толстых сенсорных волокон при целиакии. Также описана инфильтрация воспалительными клетками спинномозговых корешков у пациента с целиакией и полиневропатией [33]. В популяционном исследовании пациентов с сахарным диабетом первого типа доказано, что целиакия, как сопутствующая патология, не отягощает тяжесть клиники полиневропатии [34, 35]. Имеется крупное исследование по глютенной полиневропатии, где показаны ее аксональный тип, поражение как моторных, так и сенсорных волокон, а также повышенный порог на тепловые болевые раздражители и прикосновение. Важным из этого исследования был вывод, что строгая аглутеновая диета имела положительное действие на жалобы и клинику пациентов с глютенной полиневропатией, однако сохранялся большой процент пациентов с клинической и субклинической полиневропатией, несмотря на аглутеновую диету [36, 37, 38]. Необходимо проведение более крупного исследования для оценки эффективности аглутеновой диеты.

Подобные противоречивые результаты наблюдаются у больных с целиакией на фоне соблюдения аглутеновой диеты и с антинейрональными антителами [39, 40, 41]. Известно, что их распространенность у взрослых от 22 до 61 %, в то время как у детей – 5 %. Опи-

сано, что антинейрональные антиганглиозидные антитела не исчезают у взрослых пациентов после соблюдения строгой аглутеновой диеты, однако описан случай их исчезновения у ребенка [42]. Вольта и др. описали исчезновение антител в течение года у большинства пациентов, а также регрессию этих антител у детей с целиакией на фоне аглутеновой диеты [43]. Выдвинута гипотеза, что чувствительность к глютену неврологических синдромов, а также возможность их регрессии на фоне аглутеновой диеты есть первый этап неврологических синдромов целиакии. Необходимо информировать неврологов о глютенных неврологических синдромах, чтобы диагностировать эту патологию и назначать диету как можно раньше. Необходимо создание российских методических рекомендаций по диагностике и ведению подобных пациентов в неврологической практике. Следующий этап развития глютенных неврологических синдромов может оказаться глютен-нечувствительным. Здесь уже клиника не будет зависеть от соблюдения аглутеновой диеты [44]. Титр антинейрональных антиганглиозидных антител будет сохраняться и, возможно, поддерживать хронизацию этих синдромов, в частности глютенной полиневропатии. Отмечено, что высокий средний возраст пациентов с глютенной полиневропатией объясняет риск развития аутоиммунных реакций при длительном воздействии глютена на периферическую нервную систему [45].

Поражение периферической нервной системы у детей с целиакией встречается редко [46, 47, 48]. Описан случай выявления сенсорно-моторной демиелинизирующей полиневропатии у девочки 15 лет, нивелирующейся на фоне строгой безглютенной диеты [49]. Известно о случае мультифокальной мононевропатии у ребенка без положительного эффекта аглутеновой диеты [50]. Есть также описание двух случаев прогрессирующей аксональной полиневропатии без улучшения на фоне аглутеновой диеты у детей. Также известно о выявлении двух пациен-

тов с аксональной полиневропатией среди 27 детей с целиакией. Известно о девочке с целиакией и острой демиелинизирующей полиневропатией без положительных антител. Однако произошло быстрое исчезновение клиники полиневропатии на фоне аглутеновой диеты. Имеется два описания синдрома Гийена-Барре у детей с целиакией. Примечательно, что в обоих случаях клиника нивелировалась на фоне аглутеновой диеты в течение нескольких месяцев. Также показательно, что оба случая целиакии были диагностированы только при диагностике этой острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [51, 52]. Необходимо помнить о возможности глютенной острой полиневропатии у детей, которая может исчезнуть на аглутеновой диете [33]. Это еще раз подтверждает необходимость как можно ранней диагностики глютенной неврологической патологии для избегания серьезных и необратимых повреждений периферической и центральной нервной системы при воздействии глютена [53, 54].

Точная причина полиневропатии при целиакии не известна, однако существует три гипотезы. К этим гипотезам относятся действие антител к экстраинтестинальной тканевой транслутаминазе [55, 56, 57], патогенное вовлечение антиганглиозидных антител [58, 59], прямое токсическое действие глиадина [60] и дефицит витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и Е [61, 62]. Однако не всегда обнаруживается дефицит витаминов у пациентов с полиневропатией и целиакией. В одном исследовании из 18 пациентов с полиневропатией и биопсия-верифицированной целиакией все 18 пациентов имели нормальный уровень витамина В<sub>12</sub> и меди или легкую гиперкупремию [63, 64]. В другом исследовании все 20 пациентов с полиневропатией и целиакией имели нормальный уровень витамина В<sub>12</sub> и 16 пациентов, которые были протестированы, имели нормальные уровни витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и Е [65, 66]. Имеется информация, что у пациентов с биопсия-верифицированной целиакией в несколько раз чаще выявляются положитель-



ные антитела к деамидированным пептидам IgA и IgG, тканевой трансглутаминазе IgA, антиэндомизимальным антителам IgA по сравнению с группой контроля без энтеропатии [67]. Интересной попыткой изучить патогенез вегетативной полиневропатии у 34 пациентов с целиакией по сравнению с группой контроля в 34 человека без целиакии. Были обнаружены высокие уровни антител GM1, интерлейкина-10 и их корреляции с данными вариабельности ритма сердца у пациентов с целиакией [68]. Было также выявлено, что активация симпатической нервной системы индуцирует выброс интерлейкина-10, при этом блокирование парасимпатической нервной системы усиливает воспаление в кишечнике. У пациентов с целиакией преобладает симпатическая нервная система [68, 69]. Описаны нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта, сопровождающие целиакию, но патомеханизмы, вызывающие нарушения, полностью не изучены [70, 71]. Одна из гипотез включает патологию вегетативной нервной системы. Корреляции между изменениями миоэлектрической активности желудка и наличием антиганглиозидных антител и интерлейкина-10 до сих пор не изучены [72].

Ответ целиакия-ассоциированной полиневропатии на аглютенную диету противоречивый [73]. Одни авторы подтверждают положительный эффект диеты на электронейромиографические данные, другие сообщают об отсутствии эффекта от аглютенной диеты [74]. Как сказано выше, Луостаринен и др., по данным своего крупного исследования 32 пациентов с глютенной полиневропатией, и Бриани и др., на основании четырех наблюдений, сообщили об отсутствии положительного действия диеты [38, 42, 75]. Вольта и др. описали семь случаев улучшения и даже полного исчезновения клиники полиневропатии на фоне аглютенной диеты [43].

Известно, что в общей популяции распространенность полиневропатии составляет от 2 до 7 % [76]. Основным подтипом является дис-

симальная симметричная полиневропатия. Согласно одному из исследований, в США в 2012 году выявлено 39 % пациентов с симптомами полиневропатии среди 401 пациента с подтвержденной биопсией целиакией [77]. До этого в 2003 году финские исследователи обнаружили полиневропатию у 23 % пациентов с целиакией посредством электронейромиографии [38]. Первое популяционное исследование было проведено в Швеции, где среди 14 тысяч пациентов с подтвержденной биопсией целиакией было выявлено случаев поздней полиневропатии в три раза больше, чем в группе контроля без целиакии [78]. Однако данное исследование было ограничено только амбулаторными больными, поэтому риск полиневропатии, возможно, был переоценен. Следующим крупным шведским популяционным исследованием с целью изучения риска развития полиневропатии у 28 232 пациентов с подтвержденной биопсией целиакией было исследование Тавани и др. [79]. Группа контроля без целиакии составляла 139 473 человек. Был выявлен 2,5-кратный риск развития поздней полиневропатии у пациентов с целиакией. Также отмечен повышенный риск развития хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, вегетативной полиневропатии и мультифокальной мононевропатии [80]. Повышенного риска развития острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии обнаружено не было. Необходимо ввести скрининг всех полиневропатий на целиакию. Также в скрининг пациентов с биопсия-верифицированной целиакией на полиневропатию тонких волокон необходимо ввести биопсию кожи с подсчетом С-волокон. Имеется вероятность, что процент пациентов с поражением периферической нервной системы будет в несколько раз выше. В нашей клинике впервые в стране проводится подсчет С-волокон с помощью гистохимического исследования биоптата кожи. Также необходимо, кроме опросника на полиневропатию, при скрининге ввести электронейрофизиологическое обследование пациентов с це-

лиакией. Оба инструментальных метода необходимо использовать в диагностике глютенной полиневропатии, так как это курабельное состояние, если скрининг и инициация аглютенной диеты проводятся в более раннем возрасте.

### Глютенная атакия

Глютенная атакия (ГА) – это аутоиммунное аутосомно-рецессивное заболевание, которое возникает в результате употребления глютена у генетически предрасположенных людей [81]. ГА является наиболее распространенной мозжечковой атакией среди пациентов с предположительной идиопатической спорадической атакией. Нервная система может быть единственным органом-мишенью этого аутоиммунного заболевания, возникающего при употреблении глютена. Доказательством иммунологической природы заболевания служат реактивность между антителами и клетками Пуркинье, воспалительные явления в ткани мозжечка, более высокий риск других аутоиммунных заболеваний у пациентов с ГА. Более того, имеются сообщения о клинической эффективности строгой аглютенной диеты и внутривенных иммуноглобулинов в лечении ГА.

Целиакия часто встречается при различных неврологических заболеваниях неясной этиологии. Раньше причиной атаксии при целиакии считалась мальабсорбция нейропротективных или нейротрофических питательных веществ, например витамина Е [82], однако в последних исследованиях ГА никто из пациентов не имел гиповитаминозов или мальабсорбцию [83]. У генетически предрасположенных людей потребляемый глютен приводит к активации иммунореактивных эпитопов, что инициирует мальадаптивный иммунный ответ. У пациентов с диагнозом «целиакия», подтвержденным данными биопсии тонкой кишки, антитела класса А (IgA) к глиадину (antigliadin antibodies, AGA) имеют чувствительность 81–83 % и специфичность 82–89 % в диагностике заболевания, в то время как чувствительность AGA класса G – 82–99 %

и специфичность – 76–92 %. В связи с тем, что ГА – одна из наиболее распространенных причин идиопатической спорадической атаксии, тест на AGA ранее был рекомендован к проведению всем пациентам со спорадической атаксией [84]. По данным некоторых прошлых исследований, AGA обнаруживались у пациентов со спорадическими атаксиями в 12–68 % случаев [9]. К сожалению, позже было выявлено, что эта ассоциация оказалась слабой. Многие из исследований проводились на небольших популяциях пациентов со спорадической атаксией, другие исследования не подтвердили этой ассоциации, так как, несмотря на выявление AGA у 19 % пациентов со спорадической атаксией, не было обнаружено статистически значимой разницы с распространенностью AGA в контрольной популяции.

Также активно обсуждался возможный нейротоксический потенциал AGA. Было установлено, что распространенность AGA составляет 8 % в группе контроля, 19 % в группе больных спорадической атаксией, 8 % в группе больных с рецессивными атаксиями, 15 % в группе доминантных атаксий. Статистически значимой разницы в этих группах выявлено не было. С другой стороны, Хадживасилиу и соавт. сообщили о распространенности AGA в 32–41 % в группе пациентов со спорадической атаксией и только 14 % в группе наследственных атаксий, показав статистически значимую разницу в этих группах, однако наследственные атаксии не делились по молекулярному признаку [61]. В то же время была выявлена высокая (44 %) распространенность AGA среди пациентов с болезнью Гентингтона, что было значительно выше, чем в популяции США.

Нейротоксичность AGA обусловлена возможностью доступа антител к структурам центральной нервной системы (ЦНС). AGA обнаружены в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с целиакией и патологией нервной системы. У пациентов с ГА обнаружена лимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства и нейропилей CD4 и CD8 Т-клетками, вследствие чего

нарушается гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и AGA получают доступ в ЦНС [85]. В норме IgG проходят ГЭБ и проникают из сыворотки крови в ЦСЖ в 1/500 доле путем пассивной фильтрации. Более высокая концентрация антител в сыворотке приводит к более высокому уровню антител в ЦСЖ. Теория о локальной продукции антител к глиадину в ЦСЖ не подтверждается тем, что в одном из исследований не было обнаружено AGA у 12 пациентов с ГА [86]. Обнаружена ассоциация между уровнем AGA в сыворотке и спиноцеребеллярной атаксией (СЦА) второго типа, в связи с чем представляет интерес изучение роли аглютиновой диеты как модификатора СЦА второго типа. Эти находки позволяют говорить о возможном механизме развития наследственной атаксии и других нейродегенеративных процессов, в котором основным звеном является продукция антител к глютену. Распространенность AGA в здоровой популяции варьирует от 5 до 12 % и зависит от типа теста на AGA и распространенности целиакии в той или иной стране.

Распространенность целиакии в большинстве европейских стран составляет как минимум 1 % [87]. Географические вариации распространенности целиакии также могут влиять на встречаемость AGA у пациентов со спорадической атаксией в разных странах. Существует мнение, что AGA не могут быть использованы как маркер глютенной атаксии ввиду их высокой распространенности в здоровой популяции, однако то же самое можно сказать и о ревматоидном факторе при диагностике ревматоидного артрита [88]. В отсутствие более специфичных маркеров AGA остаются самым чувствительным тестом в диагностике ГА в группе идиопатических спорадических атаксий.

По данным работы Лока и соавт., включавшей 7 пациентов с наследственными атаксиями, 20 больных идиопатическими атаксиями и 32 пациента с ПНП, ни в одной из трех групп не было выявлено ни одного случая целиакии [89]. Ни у кого не было положительного результата

на IgA-антитела к тТГ, которые также являются чувствительным маркером ГА. Это отличается от результатов других работ, сообщающих о 12,5–28,0 % целиакии при идиопатической атаксии [90]. Профессор Лок не согласен, что серопозитивность по AGA является синонимом целиакии как в группе пациентов с неврологическими заболеваниями, так и в других группах. По данным его исследования, в группах пациентов с наследственными атаксиями, идиопатическими атаксиями и ПНП AGA в среднем составляли 40 %, а в группе здоровой популяции – 10–15 %. Даже в случае целиакии AGA не являются специфичными, и уже довольно давно используются антитела класса А к тканевой трансглутаминазе (тТГ) и антитела к эндомизию. Аналогичная ситуация наблюдается у людей без аллергических симптомов и с IgE-антителами: со временем эти антитела исчезают из крови [91].

Комбаррос с соавт. обследовал 32 пациента с идиопатической мозжечковой атаксией из Северной Испании на IgA и IgG к глиадину, IgG-, IgA-, IgM-антитела к ретикулину и эндомизию и IgG- и IgA-антитела к тТГ. Ни у одного из пациентов эти антитела не были обнаружены, что говорит в этом исследовании об отсутствии связи между целиакией и идиопатической мозжечковой атаксией [92].

Имеется много доказательств, что поражение нервной системы при целиакии имеет иммунную природу. Морфологические исследования мозжечка у пациентов с ГА выявили потерю клеток Пуркиньи в виде пятен по всей площади коры мозжечка, в белом веществе мозжечка были обнаружены астроцитарный глиоз, вакуолизация нейропилей и диффузные клеточные инфильтраты, состоящие в основном из Т-лимфоцитов. Также обнаружено скопление Т-лимфоцитов вокруг кровеносных сосудов с небольшим количеством В-лимфоцитов и макрофагов в белом веществе мозжечка и задних столбах спинного мозга, в периферической нервной системе отмечаются редкие лимфоцитарные инфильтраты [93]. Таким образом, основными патоморфологическими признаками ГА являются

потеря клеток Пуркинье и (или) дегенерация задних столбов спинного мозга с лимфоцитарной инфильтрацией мозжечка, задних столбов спинного мозга и периферических нервов [94].

В эксперименте доказано перекрестное образование антител к антигенным эпитопам клеток Пуркинье и пептидов глютена. Сыворотка пациентов с ГА демонстрирует кросс-реактивность с эпитопами клеток Пуркинье как мозжечка человека, так и мозжечка крысы [95, 96, 97, 98]. Этими находками можно объяснить, почему у некоторых пациентов с наследственными дегенеративными атаками обнаруживаются антитела к глиадину: антитела к белкам дегенерирующих клеток Пуркинье (как к эпифеномену) перекрестно связываются с пептидами глиадина, и затем начинается генерация антиглиадиновых антител. У пациентов с ГА было обнаружено отложение антител к тТГ вокруг сосудов головного и спинного мозга большей частью в мозжечке, стволе и спинном мозге. Также были найдены антитела к тТГ6, широко распространенной в головном мозге [99]. В исследовании на мышах было показано возникновение атаксии после интравентрикулярной инъекции как сыворотки больных с ГА, так и моноклональных анти-тТГ иммуноглобулинов, полученных при помощи фагов. Эти данные доказали, что именно полученные от пациентов с ГА анти-тТГ иммуноглобулины нарушают функцию нейронов в определенных участках головного мозга. Имеются данные, что в сыворотке пациентов с ГА имеются и другие антитела к эпитопам клеток Пуркинье, так как даже после удаления из сыворотки антител к глиадину продолжают иммуннологические реакции с клетками Пуркинье. Обнаружение этих дополнительных антител позволит выявить более специфичный маркер ГА.

Известно, что целиакия возникает в результате взаимоотношений генетических и средовых риск-факторов, таких как HLA-DQ2/8 гаплотипы, аутоантигены, ферментно-тканевая трансглутаминаза и их субстрата глиадина. Деамидация глиадина

вызывает формирование HLA-DQ гетеродимеров, работающих как антиген-представляющие молекулы. Интересно, что повреждение кишки связано с оральной дозой глиадина [67], однако большинство пациентов с ГА не имеют тяжелой кишечной патологии: отмечается легкое поражение тонкой кишки, несмотря на потерю веса и хроническую диарею. В последнее время стало известно, что при ГА гуморальные иммунные механизмы базируются на наличии антинейрональных антител (IgG- и IgA-антитела к трансглутаминазе 6) против нейронов мозжечка. Однако эти антитела могут выявляться и у пациентов без неврологической патологии. Также в периваскулярном пространстве в мозжечке и стволе мозга у пациентов с ГА была обнаружена колокализация IgA и тканевой трансглутаминазы. Этот феномен указывает на наличие специфических IgA-антител к тканевой трансглутаминазе при ГА [9, 96]. Другие исследователи не смогли найти каких-либо антител против нейрональной ткани у пациентов с ГА [100].

Недавно было продемонстрировано, что циркумвентрикулярные органы могут быть входными воротами для активированных иммунных клеток в ЦНС [101]. Возможно, нейрональное повреждение обусловлено специфической мимикрией между антигенами, обнаруженными как в кишке, так и в специфических клетках ЦНС, либо повреждение структур ЦНС является результатом специфической локализации по соседству с циркумвентрикулярными органами.

В последних работах авторы предположили возможность обнаружения антител к тТГ даже в случаях неизменной слизистой двенадцатиперстной кишки. На основании этого были взяты биоптаты у девяти пациентов с ГА со слизистой тощей кишки и у семи с другими видами атаксии. Эти биоптаты были проверены на наличие депозитов тТГ-обусловленных иммуноглобулинов с использованием двойной цветной иммунофлюоресценции. Также была изучена ткань мозга пациента с ГА и пациента без неврологической симптоматики.

Депозиты IgA-антител к тТГ были обнаружены в ткани тощей кишки у всех пациентов с ГА и ни у одного из группы контроля. Распространенные IgA-депозиты вокруг сосудов были обнаружены в мозге пациента с ГА и отсутствовали в мозге у пациента без неврологической симптоматики. Эти депозиты не были резко выраженными в мозжечке, стволе и спинном мозге [97]. Эта работа показала, что IgA-антитела к тТГ находятся в кишечнике и в мозге пациентов с ГА с или без энтеропатии и отсутствуют у пациентов с другими видами атаксии.

Перечисленные находки подтверждают, что ГА является иммунным заболеванием. Также имеются предположения, что тТГ играет ведущую роль в патогенезе неврологических синдромов при ГА. Идентификация специфической мозговой тТГ может дать нам более специфический маркер ГА.

ГА не имеет каких-либо особых признаков, которые помогли бы отличить ее от спорадической атаксии, а также от пациентов с целиакией и с атаксией. ГА характеризуется незаметным началом, преимущественно с нарушения походки. Примечательно, что данная медленно развивающаяся атактическая походка сопровождается появлением симптомов ПНП. ГА обычно начинается незаметно, средний возраст дебюта болезни – 53 года, гендерных различий нет. ГА редко имеет быстро прогрессирующее течение, схожее с паранеопластической мозжечковой дегенерацией [83]. Чаше атаксия более выражена в нижних конечностях, чем в верхних. Установочный нистагм и другие глазодвигательные симптомы мозжечковой дисфункции выявляются более чем в 80 % случаев [95]. Однако эти симптомы наблюдаются редко. Более 60 % пациентов имеют сенсорно-моторную аксональную ПНП, по данным электронейромиографии. Обычно эти проявления весьма легкие и не способствуют развитию атаксии. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, более 60 % пациентов с ГА имеют признаки атрофии мозжечка, в случае отсутствия атрофии выявляется иная патология мозжечка [102].



ГА часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, среди которых наиболее часто встречаются гипотиреоз (у пациентов с ГА часто выявляются тиреоидные АТ даже при эутиреозе), сахарный диабет первого типа, пернициозная анемия. Дефицит витамина Е выявляется редко. Желудочно-кишечные симптомы также редки и не являются индикатором наличия или отсутствия энтеропатии. Выявленная при биопсии двенадцатиперстной кишки энтеропатия встречается только у трети пациентов с ГА. При ГА часто обнаруживаются антитела к глиадину, эндомизию, тТГ, а также HLA типа DQ2 [103, 104].

С. Кюрри с соавт. обнаружили неврологические симптомы у 11 из 30 вновь выявленных больных с целиакией: 10 пациентов с легкой атаксией при ходьбе и один больной с ПНП. Также в группе из 20 пациентов с целиакией, первыми симптомами которой были неврологические, выявлено 16 (80%) больных с атаксией при ходьбе и 4 (20%) больных с сенсорной ПНП. В этой группе больных, по данным протонной МР-спектроскопии, выявлено отчетливое снижение N-ацетиласпартата к креатину по сравнению с группой больных с вновь выявленной целиакией и группой здоровых добровольцев. По данным МРТ головного мозга, у пациентов из группы целиакии с дебютом в виде неврологической симптоматики выявлены множественные регионы сниженной плотности серого вещества головного мозга, особенно в мозжечке, а также в супратенториальной области. У пациентов с вновь выявленной целиакией отмечалось лишь умеренное снижение серого вещества в цингулярной извилине [105].

В одном из исследований 42 пациентам с целиакией было проведено неврологическое обследование [106]. Ни у кого из пациентов не было жалоб на нарушение координации, походки. При клиническом обследовании у 8 (19%) пациентов выявлены симптомы мозжечкового дефицита: у одного – пальценосовая проба с мимопопаданием, у пяти – установочный нистагм, и у двоих па-

циентов был позиционный нистагм при взгляде в стороны. По данным электронистагмографии, в группе пациентов с целиакией чаще выявляются дисметрия (26,2%) и гиперметрия саккад, чем в группе контроля. Дисметрия саккад, часто сочетающаяся с гиперметрией, является симптомом дисфункции ядра шатра (*nucleus fastigii*). Возникновение субклинических мозжечковых симптомов не зависело от возраста пациента, длительности болезни, комплайнса к диете и не ассоциировалось с наличием антинейрональных антител в сыворотке крови.

Более чем у 60% пациентов с ГА выявляется атрофия мозжечка на МРТ. У некоторых больных обнаруживается патология белого вещества, часто обширная, со сливными очагами. Данные очаги также описаны у пациентов с синдромом мигрени с аурой как в сочетании, так и без ГА [96]. Может быть выявлена патология мозжечка, по данным протонной МР-спектроскопии. В исследованиях метаболического статуса мозжечка при помощи протонной МР-спектроскопии была выявлена отчетливая разница среднего уровня N-ацетиласпартата на коротком эхо-времени и соотношения N-ацетиласпартат/холин на длинном эхо-времени между 15 пациентами с ГА и 10 из группы контроля [100].

Ответ на лечение аглютеновой диетой зависит от продолжительности течения атаксии до постановки диагноза целиакии [107]. Конечный результат пролонгированной экспозиции глютена у пациентов с ГА – необратимая потеря клеток Пуркинью в мозжечке. Быстрое назначение диеты может привести к улучшению или стабилизации атаксии. Стабилизация или даже улучшение течения атаксии обычно возникает через год применения строгой аглютеновой диеты. Во время диеты рекомендуется регулярно выполнять анализ на антитела к тТГ, чтобы контролировать элиминацию этих антител [108].

Было опубликовано только одно систематическое исследование эффекта аглютеновой диеты на когорту пациентов с неврологической симптоматикой с энтеропатией или без нее [13].

В исследовании принимали участие 43 пациента с ГА, на строгой аглютеновой диете с последующей элиминацией антиглиадиновых антител было 36 пациентов. Они составляли группу лечения. Группу сравнения составляли 40 пациентов, которые не соблюдали диету. В начале исследования между двумя группами не было большой разницы по результатам тестов на атаксию. Достоверное улучшение было по всем тестам, а также по субъективной глобальной шкале клинического улучшения в группе лечения по сравнению с группой сравнения. Отчетливое улучшение по тестам на атаксию сохранилось даже после исключения из групп пациентов с энтеропатией. Данное исследование показало, что аглютеновая диета является эффективным лечением ГА [109].

Лечение ГА иммуносупрессантами и внутривенными иммуноглобулинами должно быть рассмотрено при неэффективности строгой аглютеновой диеты (с элиминацией антител), соблюдаемой более года, либо в случае быстро прогрессирующего течения атаксии [121]. Если пациент соблюдает строгую аглютеновую диету, но анализ крови по-прежнему показывает положительные антитела к тТГ, необходимо еще раз пересмотреть диету, прежде чем перейти к иммуносупрессивному лечению. Дело в том, что даже небольшого количества глютена достаточно для того, чтобы поддерживался иммунный процесс, приводящий к повреждению нервной ткани [110].

Иммуносупрессивная терапия, состоящая из внутривенного введения иммуноглобулинов, циклоспорина, циклофосфамида, микофенолата, назначается и в случаях резистентных неврологических синдромов [110]. Однако эти случаи редки, и в большинстве своем плохой ответ на аглютеновую диету обусловлен ее нарушением. Назначение диеты пациентам с атрофией мозжечка по МРТ приводит к стабилизации процесса и небольшому улучшению атаксии.

### Глютенная мигрень

Несмотря на то что полиневропатия и атаксия описываются как самые частые неврологические

экстраинтестинальные синдромы целиакии, появляется много статей о головной боли как о частом проявлении целиакии [112, 113]. И все же на данный момент имеется мало работ о распространенности головной боли среди пациентов с целиакией. В исследовании Цельника и др. выявлено 14 пациентов с мигренью из 111 пациентов с целиакией (12,6%). Распространенность мигрени в контроле была намного ниже, только у 12 (5,7%) из 211 человек [114]. В исследовании Димитровой мигрень была выявлена у 40 (21%) из 188 пациентов с целиакией по сравнению с 13 (7%) из 178 человек из группы контроля [115]. В педиатрическом исследовании среди 72 пациентов с мигренью обнаружено 4 (5,5%) случая повышенных антител к трансклутаминазе IgA, что является надежным показателем наличия целиакии. Повышенные антитела к трансклутаминазе IgA были обнаружены только у 1 (0,6%) из 147 детей из группы контроля [116]. Известно об исследовании Цикарелли и др. о 32%-ной распространенности мигрени среди 176 пациентов с целиакией. Бриани и др. обнаружили только 5,6% у 71 пациента. В США среди 188 пациентов с целиакией у 30 % выявлена распространенность хронической головной боли. Также в США в 2016 году проведено 10-летнее популяционное обсервационное исследование более 28 тысяч пациентов с целиакией, показавшее высокий риск развития головной боли. В этой работе были еще две интересные особенности – риск развития головной боли исследовали не только у пациентов с верифицированной целиакией, а также и у пациентов без целиакии, но (1) с воспалением слизистой тонкой кишки, и (2) с неповрежденной слизистой, но с положительными антителами на целиакию. При этих двух состояниях также был отмечен повышенный риск развития головной боли. Среди всех видов головной боли у пациентов с целиакией чаще встречалась мигрень. Мигрень была одинаково распространена у лиц обоего пола. Это исследование показало высокий риск постановки диагноза

целиакии у пациентов, пришедших в клинику с мигренозными атаками. Слабым местом этого исследования было малое количество лиц пожилого и старческого возраста. Предположительно, наибольшее количество мигренеподобных атак у лиц с целиакией должно быть именно у них. Также отмечено, что в течение 10 лет наблюдений за пациентами с целиакией имеется выявление головной боли. То есть чем больше стаж целиакии, тем больше вероятность иметь головную боль [117].

Согласно исследованию патогенеза глютенной мигрени, выдвигается гипотеза о том, что интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) участвуют в развитии и прогрессировании мигрени у пациентов с целиакией [118]. Есть предположение, что TNF- $\alpha$  определяет восприимчивость к мигрени путем увеличения количества кальцитонин ген-связанного пептида (CGRP) через активацию путей митоген-активированного пептида киназы (MAPK). В свою очередь, IFN- $\gamma$  вызывает мигренозную атаку посредством активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Таким образом, пациенты, страдающие мигренью, должны быть скринированы на целиакию, а также им должна быть предложена безглютеновая диета. Двойной таргетинг MAPK/PI3K может быть эффективной стратегией против целиакии. Необходимы дальнейшие исследования для изучения синергического ингибирования MAPK/PI3K. Это может обеспечить новые взгляды на молекулярные механизмы целиакии и возможности ее лечения [119, 120].

Другим потенциальным механизмом развития головной боли при целиакии является церебральная гипоперфузия, которая чаще встречается при нелеченной целиакии. У пациентов с антигладииновыми антителами как с целиакией, так и без нее, на МРТ чаще выявляются мигрень и лейкоароз, то есть поражение белого вещества головного мозга, [121, 122].

Серотонинергическая система выполняет ингибирующую функцию в головном мозге и играет ключевую

роль в патогенезе мигрени. При мигрени изменяется уровень серотонина в крови: в межприступном периоде он ниже, а во время приступа – выше, чем у здоровых лиц. Во время приступа снижается концентрация серотонина в тромбоцитах. При мигрени ускоряется распад серотонина. В связи с этим является перспективно изучение заболеваний с нарушением метаболизма серотонина [123]. Одним из таких заболеваний является целиакия.

Наиболее современной гипотезой патогенеза мигрени при целиакии является влияние микробиоты кишечника на функционирование головного мозга [124]. Во время беременности клетки головного мозга и кишечника развиваются почти одновременно в центральную нервную систему и нервную систему кишечника соответственно. Они остаются связанными через блуждающий нерв пожизненно. Хотя хорошо известно, что мозг посылает сигнал в кишечник, сообщение фактически двунаправленно. Так же, как мозг может модулировать функционирование кишечника, кишечник и, вероятно, то, что мы едим, могут фактически влиять на функционирование нашего мозга. В настоящий момент обсуждается влияние микробиоты кишечника на функционирование мозга и то, как работа кишечника и диета могут влиять на мигрень [125, 126].

Недавние исследования показывают, что мигрень может быть связана с желудочно-кишечной патологией, включая синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит и целиакию. Имеется более высокая распространенность головных болей у пациентов с такими диагнозами. Дети от матерей с мигренью чаще имеют инфантильную колику. А также дети с мигренью чаще жалуются на инфантильную колику по сравнению с контролем. Возможными механизмами мигрени и целиакии могут быть повышенная проницаемость кишечника и воспаление. Поэтому было бы целесообразно дополнительно исследовать эти механизмы у пациентов с мигренью. Эти механизмы также дают обоснование для изучения влияния использования пре- и пробиотиков у пациентов

с мигренью. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые оказывают благотворное влияние на здоровье человека [127]. Одним из возможных механизмов пробиотиков в лечении целиакии является усиление проницаемости кишечного барьера. *In vitro*, а также *in vivo* было доказано улучшение барьерной функции эпителия при лечении пробиотиками [128, 129]. Также имеются исследования по положительному действию пробиотиков на клеточной культуре или животных моделях [130]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у здоровых взрослых пробиотики смогли улучшить эпителиальный барьер путем изменения местоположения плотных соединений белков в эпителиальном слое [131]. Поскольку пробиотики могут играть роль в поддержании или улучшении барьерной функции кишечника у людей, они могут иметь благоприятный эффект у пациентов с мигренью с повышенной кишечной проницаемостью [132]. До сих пор нет клинического рандомизированного контролируемого исследования, где пациенты с мигренью получали нутритивную терапию с пробиотиками. В неконтролируемом исследовании сообщается о сочетании различных пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium bifidum*) с витаминами, минералами, микроэлементами и травами в терапии 40 пациентов с мигренью. Было показано улучшение показателей качества жизни в два раза после 90 дней лечения вышеуказанными препаратами. О прекращении мигренозных атак сообщили 60 % пациентов с мигренью [133].

Имеется мало исследований по влиянию аглютиновой диеты на риск развития головной боли [134]. Цикарелли и др., проведя анкетирование 140 пациентов с целиакией, обнаружили положительную динамику снижения развития приступа головной боли [81]. Также было обнаружено, что 6-месячная аглютиновая диета либо избавляет от мигренозных атак, либо снижает их частоту, продолжительность и интенсивность [44].

## Глютенная фибромиалгия

Фибромиалгия (ФМ) – это комплексный хронический болевой синдром, поражающий около 2 % мировой популяции, в основном женщин, и характеризующийся широко распространенной болью в мягких тканях, генерализованными чувствительными точками, патологической усталостью и нарушением сна [135]. Распространенность ФМ в разных странах составляет от 2 % в США и Франции до 4 % в Испании [107]. ФМ характерна для всех возрастов, этнических групп и культур. Несмотря на то что половых различий нет в детском возрасте, в возрасте 50–60 лет ФМ встречается в семь раз чаще у женщин [136, 137].

Хотя этиология ФМ по-прежнему не ясна, было выявлено нарушение процессинга боли, зависящего от нейроэндокринных, нейротрансмиссивных и нейросенсорных нарушений. Эти аномалии встречаются чаще у генетически предрасположенных людей [138, 139].

Патогенез этого заболевания остается неясным, и на данный момент нет ни одного метода обследования, подтверждающего ФМ. Ранние исследования патогенеза ФМ были сконцентрированы на возможной роли мышц и соединительной ткани. Однако никаких изменений в мышцах выявить не удалось.

ФМ не считается аутоиммунным заболеванием, хотя часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Одним из таких заболеваний является целиакия [140]. Коморбидная триада из синдрома раздраженного кишечника (СРК), синдрома хронической усталости и мышечно-скелетной боли встречается достаточно часто. Известно, что перед тем как появиться болевому синдрому ФМ, у многих больных имеются жалобы на боль в животе, запоры, понос [141, 142].

Целиакия в семь раз чаще встречается при СРК по сравнению с общей популяцией [143]. Тестирование больных с СРК на целиакию считается рентабельным и рекомендовано в зарубежной клинической практике [144, 145, 146]. Л. Родриго в 2013 году было проведено обследование на целиакию 104 пациентов с СРК и ФМ и выяв-

лено 6,7 % больных целиакией [147]. В то же время в недавнем исследовании Ф. Товолли обследовал 90 пациентов с ФМ на целиакию и выявил только 1 % больных целиакией, как и в общей популяции [148, 149]. Известно, что от 20 до 32 % больных СРК имеют ФМ и наоборот, от 32 до 70 % больных ФМ страдают СРК [143].

Имеется несколько работ на небольшом количестве пациентов, доказывающих, что полиневропатия тонких волокон коррелирует с возникновением фибромиалгии [150, 151, 152, 153, 154]. Это объясняет тот факт, что боль при фибромиалгии считается невропатической и снимается антиконвульсантами, то есть так же, как и при болезненной полиневропатии [155, 156, 157, 158, 159].

## Заключение

По многочисленным исследованиям видно, что у пациентов с целиакией имеются несколько синдромов, поражающих как центральную, так и периферическую нервную систему. Также целиакия является причиной распространенных болевых синдромов. Необходимо в практике невролога выделять глютенные неврологические синдромы, так как они могут быть курабельными. На данный момент имеется возможность своевременной диагностики целиакии. Соблюдение строгой пожизненной аглютиновой диеты может значительно улучшить состояние пациентов с целиакией.

## Список литературы

1. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2020 Sep 17; 150(16):5085–5095. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
2. Lebowitz B, Sanders D.S. Celiac disease. *Green Lancet*. 2018; 391: 70–81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
3. Hugh J. Freeman. Celiac disease: a disorder from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment. *Gut Liver*. 2015; 9: 28–37. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl14288>
4. Murray J.A., Frey M.R., Oliva-Hemmer M. Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.026>
5. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Бельмер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Потапов А.С., Ренова М.О., Мухина Ю.Г., Щербаков П.А., Федоров Е.Д., Белоусова Е.А., Халиф И.А., Хомерики С.Г., Ротин Д.А., Воробьева Н.Г., Пивник А.В., Гудкова Р.Б., Быкова С.В., Чернин В.В., Вохмянина Н.В., Пухлякова Т.В., Дегтярев Д.А., Дамулин И.В., Мкртумян А.М., Джугай Г.С., Тетраушвили Н.К., Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Харитонов А.Г., Лоранская И.Д., Яковенко Э.П., Сайфутдинов Р.Г., Ливан М.А., Абрамов Д.А., Осипенко М.Ф., Орешко Л.С., Каченко Е.И., Ситкин С.И., Ефремов Л.И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Клинические рекомендации. <http://dx.doi.org/10.17116/terarkh201789394-107>.
6. Gasbarrini G.B., Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European Gastroenterol. J.* 2014; 2 (4): 254–262. <http://dx.doi.org/10.1177/2050646014535929>



7. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29: 365–379. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.004>
8. Rodríguez-Martín L, Vaquero L, Vivas S. New celiac disease biomarkers. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020 Oct; 112(10): 792–796. DOI: 10.17235/reed.2020.7217/2020. Верхневожский медицинский журнал. 2013. № 11 (2). С. 42–48.
9. Castillo N.E., Theethira T.G., Leffler D.A. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology Report*. 2015; 3 (1): 3–11. <http://dx.doi.org/10.1093/gastro/gou065>
10. Dieli-Crimi R., Carm C.M. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of Autoimmunity*. 2015: 1–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.003>
11. Losurdo G., Principi M., Iannone A., Amoroso A., Ierardi E., Leo A.D., Barone M. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: an expanding paradigm. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (14): 1521–1530. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1521>
12. Malamut G., Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29: 451–458. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.005>
13. Hadjivassiliou M., Duker A.P., Sanders D.S. Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 120: 607–619. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00041-3>
14. Leffler D.A., Green P.H., Fasano A. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12 (10): 561–571. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131>
15. Elhani-Ardakani M.J., RostamiNejad M., Villanacci V., Vohai U., Manenti S., Caio G., Giovenali P., Becheanu G., Diculescu M., Pellegrino S., Magazzù G., Casella G., Di Bella C., Decarli N., Biancalani M., Bassotti G., Hogg-Kollars S., Zail M.R., Rostami K. Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. *Arch. Iran. Med.* 2013; 16 (2): 78–82. <http://dx.doi.org/10.3162/AIM.006>
16. Luostarinen L., Pirttilä T., Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur. Neurol.* 1999; 42 (3): 132–135. <http://dx.doi.org/10.1159/000008086>
17. Nunes G., Barosa R., Patila M., Fernandes V., Gonçalves D., Fonseca J. World J. Adult Celiac Disease: The Importance of Extraintestinal Manifestations. *Gastroenterol.* 2017; 24: 292–295. <http://dx.doi.org/10.1159/000461593>
18. Aksoy E., Tiras-Teber S., Kansu A., Deda G., Kartal A. Neurological findings spectrum in Celiac disease. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016; 58: 233–240. DOI: 10.24953/turkped.2016.03.001.
19. Anderson B., Pitsinger A. Improvement in Chronic Muscle Fasciculations With Dietary Change: A Suspected Case of Gluten Neuropathy. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2014; 13: 188–191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcm.2014.01.002>
20. Collaghan B.C., Price R.S., Feldman E.L. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA*. 2015; 314: 2172–2181. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13611>
21. Reda H., Chin-Semin R.L. Peripheral neuropathies of rheumatologic disease and gluten-related disorders. *Neural.* 2014; 34: 413–424. <http://dx.doi.org/10.1055/S-0034-1390390>
22. Tarabzouni S., Alkhairallah T. Isolated neurological manifestation in silent celiac disease. *J. Mov. Disord.* 2017; 10 (2): 105–107. <http://dx.doi.org/10.14802/jmd.16063>
23. Barbato M., Curione M., Amato S., et al. Autonomic imbalance in celiac children. *Minerva. Pediatr.* 2010; 62 (4): 333–338.
24. Kaplan J.G., Pack D., Horoupian D., DeSouza T., Brin M., Schaumburg H. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology*. 1988; 38 (4): 642–645. DOI: 10.1212/wnl.38.4.642.
25. Brannagan T.H. 3rd, Hays A.P., Chin S.S., Sander H.W., Chin R.L., Magda P., et al. Small-fiber neuropathy/neuropathy associated with celiac disease: skin biopsy findings. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1574–1578. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.62.10.1574>
26. Gibbons C.H., Freeman R. Autonomic neuropathy and coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (4): 579–581. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.047480>
27. Lang M., Treister R., Oaklander A.L. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J. Neurol.* 2016; 263 (12): 2515–2527. <http://doi.org/10.1007/s00415-016-8270-5>
28. Farhad K., Traub R., Ruzhansky K.M., Brannagan T.H. 3rd. Causes of neuropathy in patients referred as idiopathic neuropathy. *Muscle Nerve*. 2016; 53 (6): 856–861. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24969>
29. Burk K., Farecki M.L., Lamprecht G., et al. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. *Mov Disord* 2009; 24 (16): 2358–2362. DOI: 10.1002/mds.22821.
30. Oaklander A.L. Immunotherapy prospects for painful small-fiber sensory neuropathies and ganglionopathies. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (1): 108–117. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0395-1>
31. Oaklander A.L., Herzog Z.D., Downs H.M., Klein M.M. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*. 2013; 154 (11): 2310–2316. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.001>
32. Oaklander A.L. What is the meaning of 'small-fiber polyneuropathy' in fibromyalgia? An alternate answer. *Pain*. 2016; 157 (6): 1366–1367. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000526>
33. Tursi A., Giorgetti G.M., Iani C., Arciprete F., Brandimarte G., Capria A., et al. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 1869–1874. DOI: 10.1007/s10620-005-9054-4.
34. Elfstrom P., Sundstrom J., Ludvigsson J.F. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40: 1123–1132. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12973>
35. Thawani S., Brannagan T.H., Lebowitz B., Mollazadegan K., Green P.H., Ludvigsson J.F. Type 1 diabetes, celiac disease, and neuropathy – a nationwide cohort study. *J. Clin. Neuromusc. Dis.* 2017; 19: 12–18. DOI: 10.1097/CND.0000000000000174.
36. Dennis M., Lee A.R., McCarthy T. Nutritional Considerations of the Gluten-Free Diet. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2019 Mar; 48 (1): 53–72. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.09.002.
37. Anandacoomaraswamy D., Ullal J., Vinik A.L. A 70-year-old male with peripheral neuropathy, ataxia and anti-glutadin antibodies shows improvement in neuropathy, but not ataxia, after intravenous immunoglobulin and gluten-free diet. *J. Multidiscip. Healthc.* 2008; 1: 93–96. DOI: 10.2147/jmh.s3018.
38. Luostarinen L., Himanen S.L., Luostarinen M., Collin P., Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74 (4): 490–494. DOI: 10.1136/jnnp.74.4.490.
39. Caio G., De Giorgio R., Venturi A., Giancola F., Latorre R., Boschetti E. Clinical and immunological relevance of anti-neuronal antibodies in celiac disease with neurological manifestations. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2015; 8 (2): 146–152.
40. Estévez V., Ayala J., Vespa C., Araya M. The gluten-free basic food basket: a problem of availability, cost and nutritional composition. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016; 70 (10): 1215–1217. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2016.139>
41. Hadjivassiliou M., Kandler R.H., Chaftrapadhyay A.K., et al. Dietary treatment of gluten neuropathy. *Muscle Nerve*. 2006; 34 (6): 762–766. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20642>
42. Briani C., Riggero S., Zara G., et al. Anti-ganglioside antibodies in children with celiac disease: correlation with gluten-free diet and neurological complications. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 231–235. DOI: 10.1196/annals.1361.056.
43. Volta U., Caio G., Giancola F., Rhoden K.J., Ruggeri E., Boschetti E., Stanghellini V., De Giorgio R. Features and progression of potential celiac disease in adults. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (5): 686–693. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.024>
44. Freeman H. J. Dietary compliance in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (15): 2635–2639. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i15.2635>
45. Kaur Bilkhu H., Ducruet T., Marchand V., Deslandes C., Djemli A., Dal Soglio D., Patey N. Revisiting pathological criteria for earlier diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62 (5): 734–738. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001026>
46. Garnier-Englin H., Cerf-Bennussan N., Rummelle F.M. Celiac disease in children. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39: 544–551. <http://dx.doi.org/10.3390/jrph14070785>
47. Sel C.G., Aksoy E., Aksoy A., Yüksel D., Özbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood. *Acta. Neurol. Belg.* 2017; 117 (3): 719–727. <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-017-0781-z>
48. Shapiro M., Blanco D.A. The neurological manifestations of gastrointestinal disease. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2017; 24 (1): 43–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2017.02.001>
49. Boskovic A., Stankovic I. Axonal and demyelinating polyneuropathy associated with celiac disease. *Indian pediatric*. 2014; 51 (4): 311–312. DOI: 10.1007/s13312-014-0385-0.
50. Santos M.O., Ohana B., de Carvalho M. Celiac disease and a novel association with a multifocal acquired motor axonopathy (MAMA). *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128 (9): 1596–1598. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.038>
51. Gupta V., Kohli A. Celiac disease associated with recurrent Guillain Barre Syndrome. *Indian Pediatr.* 2010; 47: 797–798. DOI: 10.1007/s13312-010-0105-3.
52. Pacitto A., Paglino A., Di Genova L., Leonardi A., Farinelli E., Principi N., di Cara G., Esposito S. Celiac disease presenting with peripheral neuropathy in children: a case report. *J. Environ. Res. Public Health* 2017; 14: 785. <http://dx.doi.org/10.3390/jrph14070785>
53. Kelly C.P., Bai J.C., Liu E., Leffler D.A. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015; 148 (6): 1175–1186. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>
54. Keon A., Lennon V.A., Pittcock S.J., Kryzer T.J., Murray J. The neurologic significance of celiac disease biomarkers. *Neurology* 2014; 83 (20): 1789–1795. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000970>
55. Klöck C., DiRaimondo T.R., Khosla C. Role of Transglutaminase 2 in Celiac Disease Pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2012. N. 34. P. 513–522. DOI: 10.1007/s00281-12-0305-0.
56. Mereshe B., Malamut G., Cerf-Bennussan N. Celiac Disease: an immunological jigsaw. *Immunology*. 2012; 29: 907–919. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.006>
57. Szondy Z., Korponay-Szabó I., Király R., Sarang Z., Tsay G. J. Transglutaminase 2 in human diseases. *Bio Medicine*. 2017; 7 (3): 1–13. <http://dx.doi.org/10.1051/bmdcn/2017070315>
58. Balint B., Vincent A., Meinck H.M., Irani S.R., Bhatia K.P. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain*. 2018; 141 (1): 13–36. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awx189>
59. Lyttton S., Antiga E., Pfeiffer S., Matthias T., Poplowska A.S., Ulaganathan K., et al. Neo-epitope tissue transglutaminase autoantibodies as a biomarker of the glutensensitive skin disease – Dermatitis herpetiformis. *Clin. Chim. Acta*. 2013; 415: 346–9. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.051.
60. Lerner A., Makhoul B., Eliakim R. Neurological manifestations of celiac disease in children, adults. *Eur Neurol J.* 2010; 000: 1–6. DOI: 10.1542/peds.113.6.1672.
61. Kochhar G.S., Singh T., Gill A., Kirby D.F. Celiac disease: managing a multisystem disorder. *Cleve Clin. J. Med.* 2016; 83 (3): 217–227. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.14158>
62. McKeon A., Lennon V.A., Pittcock S.J., Kryzer T.J., Murray J. The neurologic significance of celiac disease biomarkers. *Neurology*. 2014; 83 (20): 1789–1796. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000970.
63. Avila D., Lacomis D. Proximal limb weakness in a patient with celiac disease: copper deficiency, gluten sensitivity, or both as the underlying cause? *Neurological Medicine*. 2016; Article ID 5415949, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5415949>
64. Patterson S.K., Green P.H., Tennyson C.A., Lewis S.K., Brannagan T.H. III. Copper levels in patients with celiac neuropathy. *J. Clin. Neuromusc. Dis.* 2012; 14 (1): 11–16. DOI: 10.1097/CND.0b013e318260b455.
65. Chin R.L., Sander H.W., Brannagan T.H., Green P.H., Hays A.P., Alaeidini A., et al. Celiac neuropathy. *Neurology*. 2003; 60: 1581–1585. DOI: 10.1212/01.wnl.0000063307.84039.c7.
66. Sander H.W., Magda P., Chin R.L., et al. Cerebellar ataxia and coeliac disease. *Lancet*. 2003; 362 (9395): 1548. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14743-5.
67. Roshak S., Snyder M.R., Pittcock J., Wu T.-T., Gandhi M.J., Murray J.A. Serology of celiac disease in gluten-sensitive ataxia or neuropathy: role of deamidatedgliadin antibody. *J. Neuroimmunol.* 2011; 230 (1–2): 130–134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.024>
68. Przybylska-Felus M., Furgala A., Zwiłowska-Wcisło M., Mazur M., Widera A., Thor P., Mach T. Disturbances of autonomic nervous system activity and diminished response to stress in patients with celiac disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 65 (6): 833–41.
69. Usai P., Usai Satta P., Savarino V., Boy M.F. Autonomic neuropathy in adult celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91 (8): 1676–1677.
70. Anil S., Bhavsar, Verma S., Lamba R., Chandana G., Lall, Koenigsnecht V., Rajesh A. Abdominal manifestations of neurologic disorders. *Radio Graphics*. 2013; 33: 135–153. <http://dx.doi.org/10.1148/rgr.331215097>
71. Pinto-Sánchez M.L., Beric P., Verdu E.F., Bai J.C. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig. Dis.* 2015; 33: 147–154. <http://dx.doi.org/10.1159/000369541>
72. Rydzewska G. Markers of autonomic nervous system impairment in celiac disease: we know the questions to ask but we still do not have answers. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126 (11): 842–844. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.3697>
73. Valent S., Corica D., Ricciardi L., Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Annals of Medicine*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2017.1325968>
74. Bai J.C., Fried M., Corazza G.R., Schuppman D., Farthing M., Catassi C., Greco L., Cohen H., Ciacci C., Eliakim R., Fasano A., Gonzalez A., Krabshuis J.H., LeMaître A. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (2): 121–126. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a6f83>
75. Mennini M., Baglivo I., Ferrari F. Neuropathy and celiac disease—when a gluten-free diet is not enough. *Neurology*. 2015; 72 (10): 1208–1209. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneuro.2015.2069>
76. Maiya R.P., Messing R.O. Peripheral systems: neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014; 125: 513–525. DOI: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00029-X.
77. Shen T.C., Lebowitz B., Verma H., et al. Peripheral neuropathic symptoms in celiac disease and inflammatory bowel disease. *J. Clin. Neuromusc. Dis.* 2012; 13 (3): 137–145. DOI: 10.1097/CND.0b013e31821c55a1.
78. Ludvigsson J.F., Olsson T., Ekborn A., Montgomery S.M. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25 (11): 1317–1327. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03329.x>
79. Thawani S., Brannagan T.H., Lebowitz B., Green P.H., Ludvigsson J.F. Risk of neuropathy among 28232 patients with biopsy-verified celiac disease. *Pediatric Neurology Briefs*. 2015; 29 (7): 55. <http://dx.doi.org/10.1584/ped-neurbriefs-29-7-6>
80. Chin R.L., Tseng V.G., Green P.H., Sander H.W., Brannagan T.H. III, Latov N. Multifocal axonal polyneuropathy in celiac disease. *Neurology*. 2006; 66 (12): 1923–1925. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000208413.40583.6c>
81. Cicarelli G., Della Rocca G., Amboni M., et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol. Sci.* 2003; 24 (5): 311–317. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-003-0181-4>
82. Green P.H., Krishnareddy S., Lebowitz B. Clinical manifestations of celiac disease. *Dig. Dis.* 2015; 33 (2): 137–140. <http://dx.doi.org/10.1159/000370204>
83. Stowe R.C., Karkare S., Puri V. Case report of subacute cerebellar ataxia of adolescence with long-term sequelae. *J. Child Neurol.* 2012. N. 28 (12). P. 1653–1660. DOI: 10.1177/088373812460583.
84. Kowalczyk M.U., Śmięgliński J., Gmitrowicz A. Neuropsychiatric symptoms and celiac disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014; 10: 1961–1964. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S69039>

85. Campagna G., Pesce M., Tatangelo R., Rizzuto A., La Frattal, Grilli A. The progression of celiac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutrition Research Reviews*. 2017; 30 (1): 25–35. <http://dx.doi.org/10.1017/S095457942241600214>
86. Casella G., Bordo B.M., Schalling R., Villanacci V., Salemm M., Di Bella C., Baldini V., Bassotti G. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2016; 62 (2): 197–206.
87. Kang J.Y., Kang A.H., Green A., Gwee K.A. Systematic review: worldwide variation in the frequency of celiac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38. P. 26–45. DOI: 10.1111/apt.12373.
88. Hadjivassiliou M., Wallis L.I., Hoggard N., Grünwald R.A. MR spectroscopy and atrophy in Gluten, Friedreich's and SCA6 ataxias. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 126 (2). P. 138–143. DOI: 10.1016/j.neuro.2012.08.003.
89. Lock R.J., Tengah P., Unsworth D.J., Ward J.J. Ataxia, peripheral neuropathy, and anti-gladin antibody. Guilt by association? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76. P. 1601–1603. DOI: 10.1136/jnnp.2004.058487.
90. Jarius S., Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-SjITPR1 and anti-CARP VIII. *Journal of Neuroinflammation*. 2015; 12: 166. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0356-y>
91. Zis P., Sarigianni P.G., Rao D.G., Hoggard N., Sanders D.S., Hadjivassiliou M. Cerebellar ataxia with sensory ganglionopathy: does autoimmunity have a role to play. *Cerebellum & Ataxias*. 2017; 4: 20. <http://doi.org/10.1186/s40673-017-0079-1>
92. Combarros Q., Infante J., Lopez-Hoyos M., Bartolome M.J. Celiac disease and idiopathic cerebellar ataxia. *American Academy of Neurology*. 2000; 13. P. 2346–2352. DOI: 10.1212/wnl.54.12.2346.
93. Hernandez L., Green P.H. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2006; 8 (5): 383–389. DOI: 10.1007/s11894-006-0023-7.
94. Nanri K., Makoto S., Takeshi T., Akira H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-gladin-antibody-positive autoimmune cerebellar ataxia. *Diagn. Pathol.* 2011; 6. P. 14–19. DOI: 10.1186/1746-1596-6-14.
95. Habek M., Hojsak I., Barun B., Brinar V.V. Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to celiac disease. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (5): 911–914. DOI: 10.1007/s10072-011-0506-7.
96. Hadjivassiliou M., Sanders D.D., Aeschlimann D.P. Gluten-Related Disorders: Gluten Ataxia. *Dig Dis.* 2015; 33: 264–268. <http://doi.org/10.1159/000369509>
97. Hadjivassiliou M., Aeschlimann P., Sanders D.S., et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*. 2013; 80 (19): 1740–1745. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182919070>
98. Hadjivassiliou M., Aeschlimann P., Strigun A., Sanders D.S., Woodroffe N., Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (3): 332–343. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21450>
99. Lindfors K., Koskeno O., Laurila K., et al. IgA-class autoantibodies against neuronal transglutaminase, Tg6 in celiac disease: no evidence for gluten dependency. *Acta Clin. Chim.* 2011; 11. P. 412 (13–14). P. 1187–1190. DOI: 10.1016/j.cca.2010.09.042.
100. Wilkinson I.D., Hadjivassiliou M., Dickson J.M., Wallis L. Cerebellar abnormalities on proton MR spectroscopy in gluten ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (7). P. 1011–1013. DOI: 10.1136/jnnp.2004.049809.
101. Kumar J., Kumar M., Pandey R., Chauhan N.S. Pathophysiology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. *Journal of Food Science*. 2017; 82 (2): 270–277. <http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.13612>
102. Hadjivassiliou M., Rao D.G., Grünwald R.A., Aeschlimann D.P., Sarigianni P.G., Hoggard N., Aeschlimann P., Mooney P.D., Sanders D.S. Neurological dysfunction in celiac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111: 561–567. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.434>
103. Lau M.S., Sanders D.S. Optimizing the diagnosis of celiac disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017; 33 (3): 173–180. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000343>
104. Pennisi M., Bramanti A., Cantone M., Pennisi G., Bella R., Lanza G. Neurophysiology of the "Celiac Brain": Disentangling Gut-Brain Connections. *Front Neurosci.* 2017; 11: 498. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2017.00498>
105. Currie S., Hadjivassiliou M., Clark M.J., et al. Alcohol Induces Sensitization to Gluten in Genetically Susceptible Individuals: A Case Control Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 83 (12). P. 1216–1221. DOI: 10.1136/jnnp.2011.221638.
106. Versino M., Franciotta D., Colnaghi S., et al. Cerebellar signs in celiac disease. *Neurology*. 2009; 72 (23). P. 2046–2048. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a92c12.
107. Крумс А.М., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Гудкова П.Б., Воробьева Н.Н. Лечение и профилактика глютенчувствительной целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 86–92.
108. Kaukinen K., Lindfors K., Mäki M. Advances in the treatment of celiac disease: an immunopathogenic perspective. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 9. P. 38–41. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.141.
109. Kurada S., Yadav A., Leffler D.A. Current and novel therapeutic strategies in celiac disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016; 9 (9): 1211–1223. <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2016.12004633>
110. Mukherjee R., Kelly C.P., Schuppan D. Nondietary therapies for celiac disease. *Gastrointest Endosc. Clin. N. Am.* 2012; 22. P. 11–31. DOI: 10.1016/j.giec.2012.09.001.
111. Lahoz C.H., Saez L.R., Villar J.V., Capdevila G.M., Juanes J.M. Familial Gluten Ataxia. *Movement Disorders*. 2014; 29: 3. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25783>
112. Le Gal J., Michel J.F., Rinaldi V.E., Spiri D., Moretti R. Association between functional gastrointestinal disorders and migraine in children and adolescents: a case-control study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 1 (2): 114–21. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30038-3)
113. Petrarca L., Nenna R. Headache and celiac disease: an increasingly investigated association. *American Headache Society*. 2016; 56 (9): 1520–1521. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12958>
114. Zelink N., Pacht A., Obeid R., Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* (2004) 113: 1672–6. DOI: 10.1542/peds.113.6.1672
115. Dimitrova A.K., Ungaro R.C., Lebowitz B., Lewis S.K., Tennyson C.A., Green M.W. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*. 2013; 53: 344–55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02260.x>
116. Alehan F., Özcay F., Erol I., Canan O., Cemil T. Increased risk for celiac disease in paediatric patients with migraine. *Cephalalgia*. 2008; 28: 945–949. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01630.x>
117. Lebowitz B., Roy A., Aladini A., Green P.H.R. Risk of headache-related healthcare visits in patients with celiac disease: a population-based observational study. DOI: 10.1111/head.127842016.
118. Cámara-Lemarroy C.R., Rodriguez-Gutierrez R., Monreal-Robles R., Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (36): 8149–8160. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8149>
119. Mormile R. Celiac disease and migraine: is there a common backstage? *J. Colorectal. Dis.* 2014; 29: 1571. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-014-1923-x>
120. Pfeiffer R.F. Gastroenterology and Neurology. *Continuum*. Continuum [Minneapolis, Minn.]. 2017 Jun; 23 (3. Neurology of Systemic Disease): 744–761. DOI: 10.1212/CON.0000000000000484.
121. Ciaccia E.J., Bhagat G., Lewis S.K., Green P.H. Quantitative image analysis of celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (9): 2577–2581. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2577>
122. Addolorato G., Di Giuda D., De Rossi G., Valenza V., Domenicali M., Caputo F., Gasbarrini A., Capristo E., Gasbarrini G. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med.* 2004 Mar; 116 (5): 312–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.09.037.
123. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007; Vol. 27, N11. P. 1293–1300. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x.
124. Tavakkoli A., Green P.H. Probiotic therapy for celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (2): 101–103. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827b507d>
125. Hindiyyeh N., Aurora S.K. What the gut can teach us about migraine. *Curr. Pain. Headache. Rep.* 2015; 19 (7): 33. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0501-4> PMID:26049770
126. Rahmouni H., Boufid N. Migraine, celiac disease and intestinal microbiota. *Pediatr Neurol Briefs*. 2017 Feb; 31 (2): 6. DOI: 10.1584/pedneurbriefs-31-2-3.
127. Chen X., D'Souza R., Hong S.T. The role of gut microbiota in the gut brain axis: current challenges and perspectives. *Protein Cell*. 2013; 4: 403–414. <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-013-3017-x>
128. Wang Y., Kasper L.H. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* (2014) 38. C: 1–12. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.011.
129. Waszczuk E., Waszczuk K. Gluten, Dysbiosis, and Genetics in Celiac Disease: All Are Important. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61: 2761–2762. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4264-5>
130. Verdu E.F., Galipeau H.J., Jabri B. Novel players in celiac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12 (9): 497–506. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.90>
131. Sanders ME, Guamer F, Guerrant R, Holl PR, Quigley EM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* (2013) 62: 787–96. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302504.
132. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10: 735–742. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2876>
133. Sensenig J., Johnson M., Stoverosky T. Treatment of migraine with targeted nutrition focused on improved assimilation and elimination. *Altern Med Rev* (2001) 6: 488–94.
134. Mulder C.J., Wiersma N.J., Berkenpas M., Jacobs J.M., Booma G. Preventing complications in celiac disease: our experience with managing adult celiac disease. *Best Pract. Res. Clin.* 2015; 29: 459–468. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.006>
135. Табеева Т.Г. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012. № 1. P. 23–27.
136. Bennett R., Friend R., Marcus D., et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary ACR criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care. Res. (Hoboken)* 2014; epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22301>
137. Cristofari F., Fontana C., Magistà A., Capriati T., Indrio F., Castellana S., et al. Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome: a 6-year prospective cohort study. *JAMA Pediatr.* 2014; 168 (6): 555–60. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4984>
138. Smith H.S., Harris R., Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician*. 2011; 14. P. 217–245.
139. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Di Franco M., Buskila D., Alciati A., Giacomelli C., Rossi A., Bazzichi L. Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012; 30. P. 143–151.
140. Rani U., Imdad A., Beg M. Rare neurological manifestation of celiac disease. *Case Rep. Gastroenterol.* 2015; 9: 200–205. <http://dx.doi.org/10.1159/000431170>
141. García-Leiva J.M., Carrasco J.L., Slim M., Colandre E.P. Celiac symptoms in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2015; 35 (3): 561–567. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-3110-3>
142. Yunus M.B. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain Res. Treat.* 2012; 12. P. 584–573. DOI: 10.1155/2012/584573.
143. Sainsbury A., Sanders D.S., Ford A.C. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11. P. 359–365. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.033.
144. Isasi C., Colmenero I., Casco F., Tejerina E., Fernandez N., Serrano-Vela J.L., Castro M.J., Villa L.F. Fibromyalgia and nonceliac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014; 34: 1607–1612. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-2990-6>
145. Slim M., Colandre E.P., Villadomós F.R. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 433–444. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-3109-9>
146. Zwolinska-Wcislo M., Galicka-Latala D., Rozpondek P., Rudnicka-Sosin L. et al. Frequency of celiac disease and irritable bowel syndrome coexistence and its influence on the disease course. *Przegl. Lek.* 2009; 66. P. 126–129.
147. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Remarkable prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable bowel syndrome: a case-finding study. *Arthritis Res. Therapy*. 2013; 15. P. 1–12. DOI: 10.1186/ar4391.
148. Tovoli F., Masl C., Guidetti E., Negrini G., Paterini P., Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J. Clin. Cases*. 2015; 3 (3): 275–284. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.275>
149. Tovoli F., Giampaolo L., Caio G., Monti M. et al. Fibromyalgia and celiac disease: a media hype or an emerging clinical problem? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013; 31. P. 50–52.
150. Giannoccaro M.P., Donadio V., Incensi A., Avoni P., Li-guori R. Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle. Nerve*. 2014; 49 (5): 757–759. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24156>
151. Lodahl M., Treister R., Ocklander A.L. Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy. *Pain Rep.* 2017; 3 (1): 633. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000633.
152. Nishihara R., Marques A.P., Mei A., Skare T. Celiac disease and fibromyalgia: is there an association? *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016; 108 (2): 6. 107–108. <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2015.3992/2015>
153. Qeayler N., Sommer C. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 2013; 154 (11): 2569. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.037.
154. Qeayler N., Zeller D., Kahn A.K., et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013; 136 (6): 1857–1867. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt053>
155. Gill D., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2011; 1 (1): 83–91. DOI: 10.1002/14651858.CD009183.pub2.
156. Hearn L., Derry S., Moore R.A. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2012; 15(2): CD009318. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009318.pub2>
157. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S., McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
158. Moore RA, Derry S., Aldington D., Cole P., Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008242. DOI: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.
159. Wright A., Luedtke K.E., Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. *J. Pain. Res.* 2011; 4: 1–10. <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S12866>

**Для цитирования:** Копишинская С.В., Никитин С.С. Неврологические синдромы целиакии. Медицинский алфавит. 2020; (33):39–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-39-48>.

**For citation:** Kopishinskaya S.V., Nikitin S.S. Neurological syndromes of celiac disease. Medical alphabet. 2020; (33): 39–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-39-48>.





# Особенности диагностики и лечения ранней спастичности в нижней конечности после очагового повреждения головного мозга



В. П. Дягилева

**В. П. Дягилева**, врач-невролог неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения<sup>1</sup>

**Н. П. Грибова**, д.м.н. проф., зав. кафедрой неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

## Diagnostics and treatment features of early spasticity in lower limb due to focal brain damage

V.P. Dyagileva, N.P. Gribova

National Medical Research Centre 'Treatment and Rehabilitation Centre', Moscow; Smolensk State Medical University, Smolensk; Russia

### Резюме

Реабилитация пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или тяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ), является одним из приоритетных направлений современной медицины. Двигательные нарушения встречаются у 77–81% пациентов после инсульта. Развитие спастичности в нижней конечности в раннем восстановительном периоде способствует ухудшению реабилитационного прогноза и потенциала, ограничивает объем пассивных и активных движений, создает трудности при уходе за пациентом, снижает повседневную активность, затрудняет ношение ортезов, снижает эффективность реабилитационных мероприятий. В статье рассмотрены аспекты патофизиологии спастичности при очаговом повреждении головного мозга, обсуждаются возможности ранней диагностики и лечения спастичности в нижней конечности. Демонстрируются результаты оценки спастичности в нижней конечности с использованием клинических шкал, а также результаты моносинаптического тестирования в динамике у пациентов в раннем восстановительном периоде после очагового повреждения головного мозга. Полученные данные позволяют сделать заключение, что сочетанное применение нескольких диагностических методик позволяет наиболее рано верифицировать у пациента спастичность в нижней конечности. Обсуждается применение ботулинотерапии как наиболее таргетного и эффективного метода лечения спастичности в нижней конечности после очагового повреждения головного мозга в составе комплексной терапии.

**Ключевые слова:** спастичность нижней конечности, H-рефлекс, ботулотоксин типа А.

### Summary

Rehabilitation of patients after acute cerebrovascular accident or severe traumatic brain injury is one of the priority areas of modern medicine. Motor disorders occur in 77–81% of patients after stroke. The development of spasticity in the lower limb in the early recovery period contributes to the deterioration of the rehabilitation prognosis and potential, limits the volume of voluntary movements, creates difficulties in patient care, reduces daily activity, creates difficulties in wearing orthoses, and reduces the effectiveness of rehabilitation measures. The article discusses aspects of the pathophysiology of spasticity in focal brain damage, discusses the possibility of early diagnosis and treatment of spasticity in the lower limb. demonstrates results of evaluation of spasticity in the lower limb using clinical scales, as well as the results of monosynaptic testing in dynamics in patients in the early recovery period after focal brain damage. The obtained data allow us to conclude that the combined use of several diagnostic techniques allows the earliest verification of spasticity in the lower limb in a patient. Discussed, that botulinum therapy can be used as the most targeted and effective method of treating spasticity in the lower limb after focal brain damage as part of complex therapy.

**Key words:** lower limb spasticity, H-reflex, botulinum toxin type A.

### Введение

Спастичность является частью синдрома верхнего мотонейрона (СВМН), который возникает при поражении мотонейронов, располагающихся в головном мозге, и при повреждении кортикоспинального тракта на шейном и грудном уровнях спинного мозга. Термин «спастичность» происходит от греческого слова *σπαστικός* (spastikos, что значит «притягивающий» или «тянущий»). Актуальное определение спастичности, данное группой EU-SPASM (2006), звучит как «нарушение сенсомоторного контроля, возникающее вследствие повреждения верхнего мотонейрона, проявляющееся перемежающейся или длительной непроизвольной активацией мышц». Фокальная спастичность нижней конечности может быть причиной нарушения активной и пассивной функций ноги, развития болевого синдрома, возникновения контрактур и гетеротопических оссификатов, сложностей в ношении ортезов, она может ухудшать прогноз функционального восстановления пациентов, снижать эффективность реабилитации, отрица-

тельно влиять на мотивацию пациентов и ограничивать их социальную активность и адаптацию, что указывает на необходимость адекватных мер профилактики и лечения спастичности на всех этапах медицинской реабилитации пациентов с очаговым повреждением головного мозга [24].

Своевременная диагностика и правильное лечение больных со спастичностью представляются крайне важными и социально значимыми, однако возможности диагностики в настоящее время ограничены, и ведется активный поиск путей решения данной проблемы.

**Целью настоящего научного исследования** была оценка эффективности сочетанного применения клинических шкал и метода моносинаптического тестирования в диагностике ранней спастичности, а также изучение возбудимости спинальных мотонейронов на фоне лечения различными группами миорелаксантов у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга в раннем восстановительном периоде ОНМК и ЧМТ.



## Патофизиология спастичности при ОНМК и ЧМТ

В настоящее время существует консенсус в отношении причины (поражение верхнего мотонейрона) возникновения спастичности после инсульта (S. Li, 2017), в результате чего возникает комплекс патологических изменений в ЦНС и периферической – мышцах, сухожилиях и других структурах. Вследствие поражения пирамидных и экстрапирамидных путей, в частности ретикулоспинального тракта, происходит снижение тормозного влияния на альфа-мотонейроны спинного мозга. Поражения только кортикоспинального тракта недостаточно для развития спастичности (J. Wissel и соавт., 2013). По-видимому, дополнительное поражение ретикулоспинальных путей и других нисходящих трактов ствола головного мозга необходимо для развития адаптивных изменений в регуляции движений и мышечного тонуса. Так, например, растормаживание стриопаллидо-ретикулярной системы объясняет формирование сложной и весьма стереотипной пирамидной позы Вернике-Манна [2, 9]. Стволовые проекционные пути осуществляют дифференцированную реципрокную и нереципрокную регуляцию альфа- и гамма-мотонейронов, клеток Реншоу, тормозных мотонейронов и нервно-мышечных веретен мышц-антагонистов дистальных и проксимальных отделов конечностей (S. Li, G. E. Francisco и соавт., 2015). Таким образом, спастичность вызвана не только нарушением процессов дезинтеграции супраспинального торможения, как считалось несколько лет назад (D. Burke и соавт., 2013), а имеется сложная система альфа- и гамма-эфферентной иннервации мышечных веретен (A. B. Ward и соавт., 2012). Возбуждение гамма-мотонейронов передних рогов спинного мозга приводит к сокращению интрафузальных волокон, усилению тонического напряжения мышцы. При этом гамма-мотонейроны находятся под контролем нисходящих экстрапирамидно-спинальных путей. Предполагается, что при инсульте происходит ослабление тормозных влияний на альфа-мотонейроны в большей степени в антигравитационных мышцах, что вызывает появление постуральных антигравитационных феноменов: приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставах, приведение бедра, разгибание колена и подошвенное сгибание в стопе [3, 13, 22].

Спастичность у пациентов после ЧМТ возникает в 30–80 % случаев (S. Laxe и соавт., 2019). Вследствие ЧМТ происходят первичные и вторичные повреждения головного мозга. Первичные возникают в результате непосредственного воздействия механической энергии, вторичные – вследствие сложных и многообразных механизмов, которые индуцируются в момент травмы [25]. Действие первичного травмирующего агента активирует биохимические и иммунологические деструктивные механизмы (S. Sulhan и соавт., 2020). Нарушаются процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, увеличивается концентрация внутриклеточного кальция, высвобождаются вазоактивные метаболиты арахидоновой кислоты, активируются механизмы комплементарного каскада и перекисного окисления липидов. В результате накопления «возбуждающих» аминокислот, таких как аспартат и глутамат, происходит повреждение мембран нейронов и эндотелия мозговых капилляров. Возникают

нарушения церебральной микроциркуляции, оксигенации и метаболизма нейронов, развивается отек мозга и ишемия. Опосредованные ишемические повреждения мозга возникают у 36–42 % пострадавших с ЧМТ средней степени тяжести и у 81,0–86,4 % пациентов с тяжелой ЧМТ (O. H. Williams и соавт., 2015). Эти изменения усугубляют тяжесть состояния, затрудняют восстановление психической и моторной деятельности, повышают риск развития спастичности. Кроме того, в основе возникновения спастичности при ЧМТ лежит дефицит тормозящих влияний на двигательные и вставочные нейроны сегментарного аппарата спинного мозга со стороны надсегментарных отделов нервной системы (H. Algattas и соавт., 2013). Повреждение кортико-стволово-спинальных путей влияет на формирование спастичности и ее клинических проявлений (L. Pattuwage и соавт., 2019). Нейроны пирамидного пути изолированно расположены лишь в мозговом стволе, далее они сопровождаются большим количеством внепирамидных волокон, поражение которых в значительной степени определяет эффект растормаживания сегментарной рефлекторной деятельности и повышения мышечного тонуса и рефлексов [20]. Локальная ЧМТ может проявляться развитием спастического моно/гемипареза и фокальной спастичностью, а диффузное аксональное или гипоксическое повреждение головного мозга могут вызывать развитие спастического тетрапареза.

## Диагностика спастичности

Для правильной постановки целей лечения пациента с синдромом спастичности, а также для разработки индивидуальной программы реабилитации с дальнейшей оценкой ее эффективности необходимо правильно уметь определять спастичность и степень ее выраженности, дифференцировать ее от других форм патологического изменения мышечного тонуса (ригидности, пластичности, контрактур), а также оценивать ее влияние на активную и пассивную функцию конечности, ежедневную жизнедеятельность и качество жизни пациента.

## Инструментальные методы в диагностике спастичности – открытый вопрос в современной нейрореабилитации

В последнее время появились работы, в которых поднимаются вопросы, еще не имеющие решения. В статьях S. Malhortra рассматривается вопрос о неоднозначности определений спастичности и выработке адекватных способов ее диагностики, основанных на объективных методах оценки. Некоторые из нейрофизиологических методов для измерения спастичности были подробно рассмотрены в работах Pandyan и соавт., а также Voerman и соавт. В частности, эфферентный ответ на электрический стимул (Н-рефлекс и F-волна), эфферентный ответ на механическое воздействие (сдавление сухожилия, разгибание и удержание растяжения мышцы). В норме скелетная мускулатура иннервируется  $\alpha$ -мотонейронами, которые берут начало из передних рогов спинного мозга. В ответ на натяжение мышц сенсорные аксоны активируются через специализированные рецепторы (мышечные веретена) [17].

Эти аксоны (называемые Ia- и II-афференты) обеспечивают передачу информации о натяжении тканей (амплитуде и скорости натяжения) в головной и спинной мозг [16].

Через передний рог спинного мозга сенсорные аксоны образуют моносинаптические возбуждающие связи с  $\alpha$ -мотонейронами, обслуживающими те же мышцы, что приводят к сокращению этих мышц. Клинически это можно рассматривать как сухожильные рефлексы, такие как коленный или ахиллов рефлекс. Путь рефлекса растяжения может быть определен электрическим стимулированием Ia-афферента в периферическом нерве. Это активизирует  $\alpha$ -мотонейрон в той же мышце, и последующая активация мышц отслеживается электродами, размещенными на мышце. Это называется Н-рефлекс. Такая стимуляция приведет непосредственно к активации двигательного нерва, в результате чего происходят короткие скрытые сжатия мышц, называемые М-ответом. Процентное отношение максимальной амплитуды Н-рефлекса к максимальной амплитуде М-ответа является мерой сегментарной возбудимости мотонейронов [14]. Хотя большинство ЭНМГ-методов измерения поддаются обработке, надежность метода измерения Н-рефлекса требует детального изучения.

Современные экспериментальные данные позволяют сделать предположение, что измерения Н-рефлекса и F-волны демонстрируют большую степень вариабельности, что затрудняет процесс стандартизации полученных данных. Однако, несмотря на низкий уровень надежности, в исследовании MacDonell *et al.* представляет изучение изменений Н-рефлекса на болюсное введение интратекального баклофена значительно более информативным в измерении спастичности, чем клинические шкалы. Также авторы находят эффективной оценку Н-рефлекса при отборе пациентов для имплантации баклофеновой помпы. Диагностическая ценность Н-рефлекса в раннем восстановительном периоде после очагового поражения головного мозга заключается в том, что, в отличие от сухожильного рефлекса, он не зависит от состояния мышечных рецепторов, а следовательно, и от функции гамма-мотонейронов. Н-рефлекс вызывается при электрической стимуляции Ia-афферентов смешанного нерва, которые моносинаптически возбуждают альфа-мотонейроны, что приводит к синхронизированному эфферентному залпу и сокращению мышц.

В нормальной двигательной деятельности активность  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейронов сопряжена. Импульсы, нисходящие от центров головного мозга по независимым параллельным путям (пирамидному и ретикулоспинальному и др.), возбуждают  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейроны в соответствующих пропорциях и в норме продуцируют плавные координированные движения. При повреждении кортикоспинального тракта этот баланс изменяется, что может привести к гиперактивности  $\gamma$ -мотонейронов и, соответственно, к активации мышечных веретен. В итоге возбуждаются гомонимные и синергичные  $\alpha$ -мотонейроны, которые могут оказывать влияние на возникновение спастичности скелетных мышц.

Исследование Н-рефлекса позволяет судить о состоянии проводимости всей сегментарной дуги, включая сенсорные, двигательные волокна вне спинного мозга

и интраспинальную часть, об уровне возбудимости мотонейронов, о процессах торможения (пресинаптическое, реципрокное, нереципрокное, возвратное) в спинном мозге. Методики исследования тормозных процессов в спинном мозге (пресинаптического, возвратного, нереципрокного и реципрокного торможения) с использованием Н-рефлекса подробно описаны в монографии E. Pierrot-Deseilligny и D. Burke. Изучение в динамике параметров Н-рефлекса в раннем восстановительном периоде очагового поражения головного мозга позволяет объективно оценить степень пирамидного синдрома в рамках научного исследования. В противоположность F-волне, регистрируемой в большинстве мышц, Н-рефлекс вызывается в ограниченном числе мышц (*m. soleus*, *m. gastrocnemius* – в нижней конечности, *flexor carpi radialis* – в верхней конечности), имеющих отношение к антигравитационной нагрузке и являющихся преимущественно тоническими [14]. Возможности практического использования Н-рефлекса не являются исчерпывающими. В настоящее время во многих нейрофизиологических лабораториях внедряются оригинальные методики исследования моносинаптического рефлекса с целью изучения состояния мотонейронного пула спинного мозга и характера супраспинальных влияний при различных очаговых повреждениях головного мозга на сегментарный аппарат спинного мозга.

#### Клинические методы диагностики спастичности

Для первичной оценки спастичности широко используется пятибалльная модифицированная шкала Эшворта, которая проста в использовании и является субъективной [21, 27].

Так, при ее использовании оценивается только само наличие сопротивления пассивному движению и не учитывается основная характеристика спастичности, а именно зависимость степени повышения тонического рефлекса на растяжение от скорости совершаемого пассивного движения [4, 6]. Таким образом, использование шкалы не позволяет абсолютно достоверно дифференцировать спастичность от других форм нарушения мышечного тонуса и наличия суставных контрактур [8].

Использование в клинической практике модифицированной шкалы Тардье позволяет достоверно определить причину повышения мышечного тонуса, например наличие или отсутствие гиперактивности, в том числе и спастичности. Диагностика по данной шкале состоит из двух этапов: оценки длины и растяжимости мышцы и определения наличия и степени мышечного укорочения (определение угла возникновения сопротивления при разной скорости совершаемого пассивного движения и расчет угла спастичности) и определения степени спастичности [24, 31, 32]. Использование этой шкалы хотя и требует больших временных затрат и определенного опыта, но дает врачу гораздо больше информации о спастичности и потому имеет большую диагностическую ценность, так как результаты углов спастичности в градусах могут быть объективным инструментом для оценки спастичности в динамике и использоваться для контроля эффективности реабилитационных мероприятий [28, 29].

Помимо определения собственно спастичности, необходимо оценивать степень ее влияния на активную и пассивную функции конечности, боль, социально-бытовую активность и др. С этой целью применяется целый ряд шкал, апробированных в исследованиях [10, 7].

### Ранняя реабилитация и лечение спастичности

Одним из значимых событий последнего десятилетия стала разработка доктрины ранней реабилитации при ведении постинсультных больных. Долгое время считалось целесообразным начинать лечение постинсультной спастичности не ранее чем через 3 месяца после инсульта. Однако в дальнейшем были опубликованы работы с обоснованием целесообразности более раннего начала лечения спастичности. Так, появились первые исследования, сообщившие об успешном использовании ботулинотерапии на ранних сроках инсульта. Одно из исследований было проведено R. Rosales и соавт. [30, 12] в рамках азиатского контролируемого исследования применения ботулотоксина при раннем лечении постинсультной спастичности (Asian Botulinum Clinical Trial Designed for Early Stroke Spasticity, ABCDE-S). В исследовании участвовали пять центров из Филиппин, Малайзии, Таиланда, Сингапура и Гонконга с включением 163 больных, 80 из которых получали инъекции Диспорта, 83 – плацебо. Было установлено, что однократная инъекция в дозе 500 ЕД в мышцу верхней конечности больным в период 2–12 недель после инсульта значительно снижает мышечный тонус. Достоверность результатов, по сравнению с контролем, была на уровне  $p < 0,0001$ ; не было выявлено различий в отношении побочных эффектов в сравниваемых группах. Оценка двигательной активности не выявила клинически значимых различий между контрольной группой и группой, получавшей инъекции БТА [1].

Положительный клинический опыт применения ботулинотерапии у пациентов с ранней спастичностью после очагового повреждения головного мозга подкрепляется проводимыми как несколько лет назад, так и в настоящее время эпидемиологическими исследованиями. К 2010 году уже накопился ряд статистических данных, полученных в различных европейских странах (Великобритания, Германия, Швеция), в которых продемонстрирован факт возникновения спастичности в раннем периоде инсульта. В исследовании J. Wissel и соавт. ставилась цель выявить пациентов с высоким риском развития выраженной спастичности и разработать стратегию ее раннего лечения. Были обследованы 103 пациента через 6 дней, 6 и 16 недель после инсульта. Оценивались мышечный тонус, болевой синдром, степень пареза, индекс Бартела и качество жизни по EQ-5D. У 24,5% больных был выявлен симптомокомплекс спастичности через 2 недели после сосудистого события. У пациентов значительно чаще наблюдались боль, необходимость в постороннем уходе, отмечались более низкие баллы индекса Бартела и качества жизни по шкале EQ-5D, чем у пациентов с нормальным мышечным тонусом [11].

Ранними предикторами возникновения тяжелой спастичности в конечной стадии исследования явились умеренное повышение мышечного тонуса исходно и на ранней стадии инсульта (мШЭ = 2 балла), низкий индекс Барте-

ла, гемиспастичность, вовлечение более двух суставов на ранней стадии и выраженность пареза на любой стадии исследования. Исследования 90-х годов выявили снижение мышечного тонуса по модифицированной шкале Эшворта (MAS) в мышцах-сгибателях локтевого и лучезапястного сустава, мышцах голени и мышцах, подворачивающих стопу, а также увеличение скорости ходьбы с наибольшим эффектом при более раннем начале лечения (P. Burbaud и соавт., 1996, D. M. Simpson и соавт., 1996) и использованием комбинации БТА и адьювантных методов, тейпирования голеностопного сустава (F. Reiter и соавт., 1998) и гипсования (S. Farina и соавт., 2008) у пациентов с эквиноварусной деформацией стопы. Было зафиксировано, что длительное растяжение мышц может улучшить терапевтический эффект ботулинотерапии, снижать спастичность и улучшать ходьбу. Данные другого исследования также свидетельствуют, что степень восстановления двигательных функций обратно коррелирует с исходной выраженностью неврологического дефицита и постинсультной спастичности в раннем восстановительном периоде [18].

Внедрение БТА в клиническую практику оказало значительное влияние на лечение фокальной спастичности. В настоящее время применение БТА рассматривается как хорошо переносимый и эффективный метод лечения [15, 23]. Ботулинотерапия стала признанным и безопасным методом лечения спастического пареза с высоким уровнем убедительности рекомендаций [19, 26].

Согласно последнему отчету Американской академии неврологии 2016 года, два препарата – Диспорт® (абоботулотоксин А) и Ботокс (онаботулотоксин А) с наивысшим уровнем рекомендаций А рекомендованы для лечения фокальной спастичности верхних и нижних конечностей у взрослых. Одним из исследований, посвященных оценке эффективности абоботулотоксина А по сравнению с плацебо, стала работа S. J. Pittock *et al.*, в котором приняли участие 234 пациента, перенесших инсульт с формированием патологического паттерна эквиноварусной деформации стопы в нижней конечности. Проведена оценка трех доз Диспорта (500, 1000, 1500 ЕД) в икроножную и камбаловидную мышцы. Доза 1500 ЕД продемонстрировала статистически значимое снижение тонуса в мышцах голени (4-я неделя:  $p = 0,0120$ ; 8-я неделя:  $p = 0,0170$ ; 12-я неделя:  $p = 0,0190$ ). Инъекции в дозах 500 и 1000 ЕД также показали статистически значимое снижение мышечного тонуса в икроножной и камбаловидной мышцах на 4-й неделе ( $p = 0,0090$  и  $p = 0,0002$  соответственно). В группе больных, получивших инъекции абоботулотоксина А, также отмечено снижение выраженности болевого синдрома в коленном и голеностопном суставах, стопе.

Наибольшее снижение болевого синдрома наблюдалось при введении Диспорта в дозах 1000 и 1500 ЕД на 8-й неделе ( $p = 0,0019$  и  $p = 0,0066$  соответственно) с сохранением статистически значимого различия на 4-й и 12-й неделях, хоть и менее выраженного (доза 1000 ЕД, 4-я неделя:  $p = 0,0044$ , 12-я неделя:  $p = 0,0128$ ; доза 1500 ЕД, 4-я неделя:  $p = 0,0040$ ; 12-я неделя:  $p = 0,0488$ ). Незначительное уменьшение выраженности боли отмечено и для дозы 500 ЕД на 8-й неделе ( $p = 0,0222$ ). Дополнительно



Таблица 1  
Дозировки препарата онаботулотоксина типа А, применяемые у пациентов I группы

Инъектируемая мышца	Дозировка БТА, ЕД	Анатомические ориентиры для введения, количество точек инъекции
<i>M. gastrocnemius</i> , медиальная головка	75	Поверхностная мышца на медиальной поверхности задней части голени, 2 точки
<i>M. gastrocnemius</i> , латеральная головка	75	Поверхностная мышца на латеральной поверхности задней части голени, 2 точки
<i>M. soleus</i>	75	Задняя поверхность голени, посередине и внизу между мышечными брюшками икроножной мышцы, 2 точки
<i>M. tibialis posterior</i>	75	Посередине задней части голени, глубоко за малоберцовой костью и в углублении между большеберцовой и малоберцовой костями, 2 точки

отмечено уменьшение использования вспомогательных приспособлений для ходьбы (ортезов) в группе больных, получивших инъекции аботулотоксина А в дозах 1 000 и 1 500 ЕД ( $p = 0,0100$ ,  $\chi^2$ -критерий и  $p = 0,0000$  соответственно) с развитием максимума эффекта на 4-й неделе, что является крайне значимым положительным эффектом для подобных пациентов. Статистически значимое увеличение дистанции 2-минутной ходьбы отмечено во всех группах, включая группу плацебо ( $p \leq 0,05$ ) [25].

## Материалы и методы

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие, возраст от 18 до 60 лет, наличие в анамнезе перенесенной черепно-мозговой травмы или перенесенного нарушения мозгового кровообращения с развитием спастического пареза в нижней конечности 2 и более баллов по мШЭ в срок до 12 недель от момента травмы головного мозга или ОНМК.

Критерии исключения: наличие мышечных контрактур, предшествующее лечение БТА, блокадами фенолом, или алкоголем, или другими инъекциями в двигательные точки по поводу спастичности нижней конечности; нижний парапарез; глубокая атрофия целевых для инъекций мышц; наличие баклофеновой помпы; беременность и лактация; тяжелое соматическое состояние; декомпенсация хронических заболеваний; выраженные когнитивные нарушения; наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника; заболевания периферических нервов. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании до сбора данных и проведения процедур. Исследование было одобрено 18.05.2017 локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Всего обследовано и пролечено 70 пациентов. Все включенные пациенты (100%) имели плантарную флекссию стопы с уровнем спастичности  $\leq 2$  баллов по мШЭ. Среди паттернов спастичности у 50% пациентов выявлена изолированная эквиноварусная установка стопы, у 50% – эквиноварусная установка стопы в сочетании с подошвенным сгибанием большого пальца стопы. Пациенты в исследование включались в две группы терапии в соотношении 1:1.

Первая группа пациентов ( $n = 35$ ) получала комплексные реабилитационные мероприятия в следующем объеме: лечебная физкультура (включая растяжение и позиционирование конечности), физиотерапия (электростимуляция), массаж (точечный) и инъекции онаботулотоксина

типа А суммарной дозировкой 300 ЕД в целевые мышцы нижней конечности (табл. 1), в зависимости от паттерна спастичности, в качестве медикамента, снижающего патологический мышечный тонус. Камбаловидная мышца была инъектирована у полной выборки пациентов.

Вторая группа с ( $n = 35$ ) в качестве лечебно-реабилитационных мероприятий получала ЛФК (включая растяжение и позиционирование конечности), ФТЛ (электростимуляцию), массаж (точечный), а также пероральный центральный миорелаксант (tizанидин) в лечебной терапевтической дозировке.

Всем пациентам проводилась оценка состояния сегментарного аппарата спинного мозга с помощью анализа параметров Н-рефлекса на паретичной стороне до начала лечения и проведения лечебно-реабилитационных мероприятий и через 21 день, а также сравнивались показания на пораженной и контрлатеральной (здоровой) стороне в динамике.

Оценка пациентов по клиническим шкалам, таким как модифицированная шкала Эшворта, модифицированная шкала Тардье, шкала функциональной независимости FIM, определение индекса мобильности Ривермид, измерение боли по визуально-аналоговой шкале, оценка по шкале Ренкина, оценка степени нарушения движений по шкале Научного центра неврологии РАМН, оценка по шкале Бартела производились в следующие периоды: до начала проведения курса восстановительного лечения (1-й день), на 14-й день, катamnестическая оценка – на 30-й и 90-й дни от начала лечения.

Постановка целей лечения с использованием шкалы GAS производилась в первый день стационарного лечения, и оценка результата была дана на 90-й день наблюдения от начала исследования. Такой параметр, как скорость ходьбы, не был включен в анализ ввиду того, что данный тест не мог быть применен ко всей выборке пациентов, так как исходно не все пациенты имели способность передвигаться с учетом выраженности гемипареза. Однако примененный комплекс шкал охватил весь полиморфизм проявлений спастичности, в том числе и двигательные функции, что позволило оценить динамику лечения и реабилитационных мероприятий достаточно объективно.

## Характеристика методов статистической обработки результатов исследования.

Статистический анализ проведен с помощью свободной программной среды R 3.6.4 на персональном компьютере.

Непрерывные показатели представлены числом наблюдений  $n$ , средним значением  $M$ , стандартным отклоне-

нием SD, медианой Me, интерквартильным размахом IQR (первым [Q1] и третьим [Q3] квартилями), а также минимальным и максимальным значениями. Дополнительно представлена оценка соответствия распределения данных нормальному закону с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Для сравнения групп терапии по количественным (непрерывным) показателям, соответствующим непрерывным переменным, использовались параметрические и непараметрические методы в зависимости от результатов проверки соответствия распределения данных по анализируемому показателю нормальному закону.

Для сравнения групп терапии по непрерывным показателям на осмотрах при исследовании применялись критерий Уэлча и критерий Манна–Уитни. Сравнительный анализ изменений показателей в динамике, а также сравнения ЭНМГ-показателей между контрлатеральной и паретичной сторонами тела проводились с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и критерия Уилкоксона.

Категориальные (частотные) показатели представлены числом и долей пациентов.

Сравнение групп терапии на каждом осмотре по частотным показателям проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного теста Фишера (при несоответствии распределения частот ограничениям критерия  $\chi^2$ ). При оценке динамики номинальных шкальных показателей между группами терапии применялся критерий Стюарта–Максвелла.

Во всех сравнениях осуществлялась проверка двусторонней гипотезы с уровнем значимости  $\alpha = 0,05$ . При проведении множественных сравнений применена поправка Холма–Бонферрони.

## Результаты и обсуждение

Демографические и антропометрические показатели сравниваемых групп были сопоставимы и не показали статистически значимых различий. Средний возраст в группе № 1 составил 54,7 года, в группе № 2 – 53,6 года. Рост пациентов менялся от 151 до 190 см:  $170,9 \pm 8,2$  см в группе № 1 и  $171,0 \pm 8,7$  см в группе № 2 ( $p = 0,9327$ ; критерий Уэлча). Масса тела включенных пациентов менялась от 50 до 120 кг и была немного более вариабельна в группе № 2:  $81,5 \pm 11,5$  кг и  $82,0 \pm 14,4$  кг в группах № 1 и № 2 соответственно ( $p = 0,8694$ ; критерий Уэлча). В каждой группе было 12 (34,3%) женщин и 23 (65,7%) мужчины.

Исходные характеристики заболевания также были сопоставимы между исследуемыми группами. Большинство пациентов с ранней спастичностью, 49 (70,0%) из 70 включенных в исследование, проходили стационарное лечение с диагнозом «состояние после перенесенного ОНМК». Согласно МКБ-10 заболевания кодировались как последствия цереброваскулярных болезней (I69). 21 (30,0%) пациент из 70 имел диагноз «состояние после ТЗЧМТ», что кодировалось по МКБ-10 как T90.

При анализе нозологической принадлежности генеза тяжелого повреждения головного мозга выявлено, что из 49 пациентов, перенесших ОНМК, в большинстве (69,4%) случаев он был верифицирован в бассейне средней мозговой артерии (СМА): у 15 пациентов – в левой СМА,

у 19 – в правой; нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) зарегистрировано у 5 из 70 (10,2%) пациентов, инфаркт в вертебробазилярном бассейне – у 6 (12,2%), мультифокальный инфаркт был диагностирован у 4 (8,2%) пациентов. Среди 21 включенного в исследование пациента с диагнозом «состояние после ТЗЧМТ» большинство (66,7%) перенесли ушиб головного мозга, при этом у 12 регистрировался ушиб тяжелой степени тяжести и у 2 – средней; диффузное аксональное повреждение отмечено у 5 (23,8%), травматическое субарахноидальное кровоизлияние – у 2 (9,5%).

Всем пациентам проводилась оценка по модифицированной шкале Эшворта (мШЭ), которая является «золотым стандартом» в оценке мышечного тонуса. Группы были однородны по распределению исходных баллов по мШЭ ( $p = 0,2316$ ; точный тест Фишера). На первом осмотре в обеих группах регистрировались только значения 2 и более баллов по мШЭ: 2 балла у 21 (60,0%) пациента в группе № 1 и у 15 (42,9%) пациентов в группе № 2, 3 балла у 14 (40,0%) пациентов в группе № 1 и 20 (57,1%) в группе № 2. Регрессирование спастичности в группе БТА происходило более интенсивно, и уже со второго осмотра пациенты этой группы статистически значимо чаще имели более низкие баллы по сравнению с показателями группы сравнения ( $p < 0,0001$  на каждом из осмотров – 2, 3 и 4; точный тест Фишера). Снижение до 1 балла по мШЭ в группе БТА спустя три месяца исследования (осмотр 4) достигли 20 (57,1%) пациентов, до 1+ балла – 9 (25,7%) пациентов; у 6 (17,1%) пациентов к моменту последнего осмотра сохранялись 2 балла, однако улучшение хотя бы на 1 балл было отмечено у всех пациентов группы № 1. В то же время в группе миорелаксантов 1 и 1+ баллы спустя 3 месяца отмечались только у 1 (2,9%) и 5 (14,3%) пациентов соответственно; 21 (60,0%) пациент в группе № 2 сохранил исходную оценку по мШЭ (10–2 балла, 11–3 балла).

В целом снижение баллов мШЭ, достигнутое через 2 недели терапии (осмотр 2), сохранялось без изменений на протяжении последующего периода исследования (вплоть до осмотра 4). Это находит подтверждение и при анализе результатов мШЭ по критерию Стюарта–Максвелла:  $p < 0,01$  при сравнении результатов в динамике относительно их исходных значений (осмотр 1),  $p = 0,08$  при попарном сравнении результатов на осмотрах 2–4. Непрерывная положительная динамика в течение всего исследования ( $3 \rightarrow 2 \rightarrow 1+ \rightarrow 1$  балл на осмотрах 1, 2, 3 и 4 соответственно) сохранялась лишь у одного пациента в группе № 2.

Измерение спастичности в нижней конечности проводилось с применением нескольких методик. Угол спастичности измерялся в голеностопном суставе по шкале Тардье. На первом осмотре статистически значимой разницы между группами не зафиксировано ( $p = 0,4023$ ; критерий Манна–Уитни). Исходное значения угла спастичности регистрировалось в интервале от 40 до 65 градусов, при этом медиана в обеих группах составила 50.

Сравнительный анализ динамики угла спастичности по шкале Тардье с помощью критерия Уилкоксона с применением поправки Холма–Бонферрони показал статис-

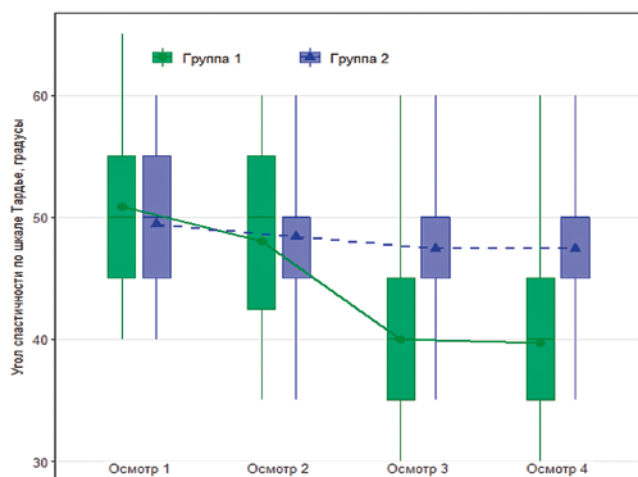


Рисунок 1. Динамика изменений угла спастичности по шкале Тардье (градусы).

тически значимое улучшение в группе БТА уже через 2 недели исследования ( $p = 0,0022$ ), при этом на последующем осмотре (30 дней) также установлено статистически значимое улучшение ( $p < 0,0001$  при попарных сравнениях значений осмотра 3 с данными осмотров 1 и 2). Таким образом, медиана уменьшения угла спастичности через 30 дней (осмотр 3) в группе № 1 составила 10 градусов; это значение сохранилось и при оценке спустя 3 месяца исследования (осмотр 4). В группе № 2 не было отмечено статистически значимого снижения значения угла спастичности в течение всего периода исследования ( $p \geq 0,1091$  при попарном сравнении значений на осмотрах 2–4 с исходными); медиана изменений спустя 90 дней исследования (осмотр 4) в этой группе составила 5 градусов. Графическое представление изменения угла спастичности изображено на *рисунке 1*.

Несмотря на статистически значимое улучшение показателей в группе БТА в динамике уже на втором осмотре, их устойчивое улучшение относительно группы миорелаксантов было достигнуто через 30 дней ( $p < 0,0001$ ; критерий Манна–Уитни), в то время как спустя 14 дней в целом при более низких значениях в группе № 1 статистически значимых различий с группой № 2 отмечено не было. Таким образом, значение угла спастичности по шкале Тардье снизилось у 33 (94,3 %) пациентов в группе БТА и у 8 (22,9 %) пациентов в группе миорелаксантов.

Для оценки двигательных и когнитивных функций применялась шкала функциональной независимости FIM, которая включает 18 пунктов, каждый из которых оценивается в баллах от 1 до 7. Итоговая сумма от 18 до 126 баллов характеризует зависимость пациента от окружающих в повседневной жизни (18 – минимальная, 126 – максимальная).

На первом осмотре группы были сопоставимы по данным шкалы FIM. Сравнительный анализ оценки в динамике с помощью критерия Уилкоксона с применением поправки Холма–Бонферрони показал, что статистически значимое улучшение значений по шкале FIM в обеих группах было достигнуто уже через 14 дней исследования ( $p < 0,0001$  для группы № 1;  $p < 0,0029$  для группы № 2) и статистически значимо улучшался на всех последующих осмотрах. Однако начиная с осмотра 3 улучшение в группе БТА

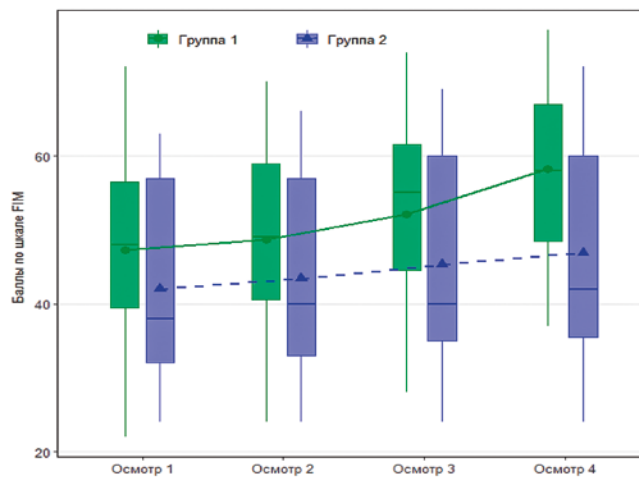


Рисунок 2. Динамика функциональной независимости по шкале FIM (баллы).

стало статистически значимо более выраженным: медиана изменений спустя 30 дней составила 6 баллов в группе БТА и 2 балла – в группе миорелаксантов ( $p = 0,0029$ ; критерий Манна–Уитни). Спустя 3 месяца, к осмотру 4, статистическая значимость различий между группами сохранилась: в группе № 1 медиана изменений составила 12, в то время как в группе № 2 сохранилась на уровне 2 ( $p < 0,0001$ ; критерий Манна–Уитни). Графическое представление изменения баллов по шкале FIM представлено на *рисунке 2*.

Значение индекса мобильности Ривермид (ИМР) может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров).

При первом осмотре пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга статистически значимых различий между группами не установлено ( $p = 0,3033$ ; критерий Манна–Уитни): при значениях индекса от 1 до 6 в обеих группах медианное значение индекса в группе № 1 составило 3, в группе № 2 – 2, что клинически проявляется в возможности удерживать равновесие в положении сидя, но исключает способность к самостоятельному передвижению. Статистически значимое улучшение в группе БТА было достигнуто спустя 30 дней (осмотр 3), медиана увеличения индекса составила 2 ( $p < 0,0001$ ; критерий Уилкоксона с поправкой Холма–Бонферрони); при оценке спустя 90 дней (осмотр 4) вновь отмечено статистически значимое улучшение еще на единицу: медиана изменений относительно исходного уровня составила 3 ( $p < 0,0001$  относительно осмотра 1;  $p = 0,0001$  относительно осмотра 3).

Модифицированная шкала Рэнкина позволила оценить в динамике степень инвалидизации пациентов на фоне лечения и проведения лечебно-реабилитационных мероприятий. Статистически значимых различий в распределении исходных баллов между группами не отмечено ( $p = 0,2928$ ; точный тест Фишера): 11 (31,4 %) пациентов в каждой группе соответствовали 3 баллам, 4 балла получили 20 (57,1 %) пациентов в группе № 1 и 15 (42,9 %) пациентов в группе № 2. Тяжелое нарушение жизнедеятельности (прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра



персонала), соответствующее оценке 5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина, наблюдалось у 4 (11,5%) пациентов основной группы и у 9 (25,7%) пациентов группы сравнения.

Ко второму осмотру баллы по модифицированной шкале Рэнкина в обеих группах не изменились. Статистически значимое улучшение в группе БТА произошло спустя 30 дней (осмотр 3): снижение хотя бы на 1 балл произошло у 19 (54,3%) пациентов ( $p = 0,0003$ ; критерий Стюарта–Максвелла) и незначительно изменилось на осмотре 4 (у одного пациента произошло снижение балла с 4 до 3). В группе миорелаксантов статистически значимого улучшения отмечено не было: в течение 30 дней значения в этой группе оставались неизменными, при оценке спустя 90 дней (осмотр 4) 5 (14,3%) пациентов с тяжелым нарушением жизнедеятельности снизили балл до 4.

Уровень пареза в ноге определялся по шкале научного центра неврологии РАМН и характеризовался отсутствием статистически значимых различий между группами на исходном осмотре (0,6298; точный тест Фишера). Для 3 (8,6%) пациентов в каждой группе был отмечен грубый парез (4 балла). Для большинства пациентов, 18 (51,4%) в группе № 1 и 22 (62,9%) в группе № 2, уровень пареза определялся как выраженный и соответствовал 3 баллам. 14 (40,0%) и 10 (28,6%) пациентов в группах № 1 и 2 соответственно исходно имели 2 балла по шкале научного центра неврологии РАМН.

На втором осмотре данные в обеих группах соответствовали исходным. Статистически значимая разница между группами была достигнута спустя 30 дней исследования (осмотр 3), когда у 16 (45,7%) из группы БТА степень пареза уменьшилась, в то время как в группе миорелаксантов по-прежнему не наблюдалось никаких изменений ( $p = 0,0002$ ; точный тест Фишера).

На осмотре 4 статистически значимая разница между группами сохранилась ( $p = 0,0005$ ) при незначительном улучшении результатов в группе № 1, в то время как в группе № 2 было достигнуто статистически значимое улучшение: у 7 (20,0%) пациентов было отмечено снижение степени пареза хотя бы на 1 балл.

Результаты клинико-функционального тестирования пациентов обеих групп на первом осмотре по индексу Бартела показали исходно низкие баллы, которые можно трактовать как выраженную зависимость от посторонней помощи при выполнении различных бытовых действий. Статистически значимых различий между группами отмечено не было (0,3783; критерий Манна–Уитни). При повторном тестировании в обеих группах не наблюдалось значимых изменений в показателях. Статистически значимая разница в изменениях относительно исходного

уровня была достигнута между группами через 30 дней исследования ( $p < 0,0001$ ), когда в группе БТА значения стали статистически значимо выше ( $p < 0,0001$ ; критерий Уилкоксона с поправкой Холма–Бонферрони): медиана по шкале Бартела на осмотре 3 – 40,0. На последнем осмотре динамика показателя вновь показала статистическую значимость ( $p = 0,0220$  при сравнении с данными осмотра 3), медиана достигла значения 45,0. В группе миорелаксантов медианное значение по индексу Бартела сохранялось на уровне 20,0 в течение исследования.

Всего за период исследования улучшения индекса Бартела достигли 29 (82,9%) пациентов в группе № 1 и 4 (11,4%) пациента в группе № 2.

Для проведения статистического анализа индивидуальные результаты пациентов по шкале GAS были представлены в виде стандартного набора задач и соответствующего им набора достигаемых уровней. Цели лечения и реабилитационных мероприятий были индивидуальны в каждом конкретном случае и достигались путем реализации принципа комплексного подхода. Как видно из таблицы 2, у всех пациентов значения были характерны для распределения Гаусса. При этом в группе БТА достигнуты статистически значимо более высокие значения по сравнению с группой миорелаксантов ( $p < 0,0001$ ; критерий Уэлча).

Всем пациентам на осмотре 1 была проведена оценка коэффициента Н/М как на паретичной, так и на контрлатеральной стороне.

Исходно средние значения коэффициента Н/М на контрлатеральной стороне были сопоставимы между группами ( $p = 0,7014$ ; критерий Уэлча):  $37,9 \pm 12,0\%$  в группе БТА,  $39,0 \pm 12,4\%$  – в группе миорелаксантов. На паретичной стороне отмечалось статистически значимое увеличение данных показателей ( $p < 0,0001$ ; t-критерий Стьюдента для зависимых выборок): в  $55,6 \pm 14,0\%$  в группе № 1 и  $64,4 \pm 15,3\%$  в группе № 2.

При оценке данного показателя в динамике (через 21 день) на фоне временной хемоденервации, которая возникла после инъекций БТА в паретичных конечностях, отмечалось статистически значимое снижение амплитуды в группе № 1 до  $43,8 \pm 11,9\%$  ( $p < 0,0001$ ; t-критерий Стьюдента для зависимых выборок), в то время как в группе № 2 значения изменились незначительно: произошло снижение до уровня  $63,3 \pm 15,1\%$ .

Как известно по данным литературы [2, 6], патологическое повышение амплитуды Н-рефлекса связано с увеличением активности мотонейронов передних рогов спинного мозга за счет, как правило, снижения тормозных регулирующих влияний со стороны супрасегментарных структур. Значения h-амплитуды между группами на первом осмотре были сопоставимы ( $p = 0,3415$ ; критерий Уэлча):  $3,25 \pm 0,65$  в группе № 1 и  $3,12 \pm 0,54$  в группе № 2. На паретичной стороне значения были статистически значимо выше:  $3,73 \pm 0,57$  в группе № 1 ( $p = 0,0001$ ; t-критерий Стьюдента для зависимых выборок) и  $3,58 \pm 0,44$  ( $p = 0,0008$ ), что наглядно демонстрирует ослабление нисходящих тормозных влияний на паретичной стороне по сравнению с контрлатеральной в обеих группах. При оценке в динамике на фоне лечения значе-

Таблица 2  
Результаты по шкале GAS

	Группа № 1, n = 35	Группа № 2, n = 35	P
Осмотр 4 (день 90-й)			
M ± SD	54,70 ± 2,95	49,20 ± 4,44	< 0,0001*
Минимум–максимум	49–59	42–62	

Примечание: \* – критерий Уэлча.

ние  $h$ -амплитуды в группе пациентов № 1 через 21 день показало статистически значимое снижение ( $p < 0,0001$ ;  $t$ -критерий Стьюдента для зависимых выборок) и составило  $3,04 \pm 0,70$ , в то время как в группе № 2 снижение было незначительным – до  $3,45 \pm 0,48$  ( $p = 0,1003$ ).

Медианное значение силы тока на контралатеральной стороне среди включенных пациентов составляло 9,5 (7,0; 14,0) мА и было статистически значимо выше на паретичной стороне: 13,0 (11,0; 14,0) мА соответственно. При повторном осмотре (день 21-й) паретичной стороны в группе № 1 была отмечена тенденция к увеличению значений силы тока, в то время как в группе № 2 значимых изменений не наблюдалось.

## Закключение

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют об эффективности применения ботулинического токсина типа А пациентам со спастичностью в голеностопном суставе (более 2 баллов по мШЭ) в составе комплексных реабилитационных мероприятий в раннем восстановительном периоде после инсульта или ЧМТ. Детально проведенный анализ по комплексу клинико-функциональных шкал продемонстрировал более выраженное улучшение двигательных функций в группе пациентов получающих БТА.

Изучение в динамике параметров Н-рефлекса у пациентов в раннем восстановительном периоде после ОНМК или тяжелой ЧМТ позволило оценить функциональное состояние сегментарных мотонейронов на фоне проведения различных видов медикаментозного лечения и реабилитационных мероприятий.

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что метод ЭНМГ наиболее рано отражает проявления пирамидного синдрома. Изучение в динамике параметров Н-рефлекса на фоне лечения ботулиническим токсином типа А показало, что повышенный на паретичной стороне коэффициент Н/М после инъекций БТА в *m. soleus* снизился. Значения терминальной латентности статистически значимо увеличились, по сравнению с контралатеральной стороной, на фоне временной хемоденервации. Из этого следует, что феномен ранней спастичности образует специфический электрофизиологический паттерн, который может меняться на фоне лечения и реабилитационных мероприятий.

Применение центральных миорелаксантов (тизанидина) показало незначительное влияние на процессы возбуждения и торможения сегментарных мотонейронов. Было отмечено, что из-за отсутствия антиноцицептивного действия прогноз восстановления у пациентов был хуже ввиду сохраняющихся мышечных спазмов, которые также поддерживали спастичность. По результатам оценки по шкале GAS на 90-й день наблюдения, индивидуальные реабилитационные цели, поставленные пациентами этой группы, достигались недостаточно,  $p < 0,05$  при сравнительном анализе результатов.

**Для цитирования:** Дягилева В.П., Грибова Н.П. Особенности диагностики и лечения ранней спастичности в нижней конечности после очагового повреждения головного мозга. Медицинский алфавит. 2020; (33):49–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-49-57>.

## Список литературы

1. Bakheit A.M.O. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity. 2nd ed. Milton Keynes: Authorhouse Publishing 2007; 216.
2. Barichich A., Carda S., Bertolini M. et al. A single-blinded, randomized pilot study of botulinum toxin type A combined with non-pharmacological treatment for spastic foot. *J Rehab Med* 2008; 40: 870–872.
3. Bayram S., Sivrioğlu K., Karli N., Özcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 75–81.
4. Bell K.R., Williams F. Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: 821–835.
5. Bleyenheuff C., Cockx S., Gaty G. et al. The effect of botulinum toxin injections on gait control in spastic stroke patients presenting with a stiff-knee gait. *Gait Posture* 2009; 30: 2: 168–172.
6. Burbaud P., Wiart L., Dubos J.C. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 265–269.
7. Carda S., Invernizzi M., Barichich A., Cisar C. Casting, taping or stretching after botulinum toxin type A for spastic equinus foot: a single-blind randomized trial on adult stroke patients. *Clin Rehabil* 2011; 25: 12: 1119–1127.
8. Caty G.D., Detrembleur C., Bleyenheuff C. et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. *Stroke* 2008; 39: 2803–2808.
9. Childers M.K., Stacy M., Cook D.L., Stonnington H.H. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75: 6: 462–469.
10. Dengler R., Neyer U., Wohlfahrth K. et al. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot 1992; 239: 375–378.
11. Dunne J. Botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of lower limb spasticity during stroke rehabilitation. *Intern Med J* 2002; 33: Suppl: 41.
12. Rosales R.L., Balcaitene J., Berard H., et al. Early AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in Post-Stroke Adult Upper Limb Spasticity: ONTIME Pilot Study. *Toxins (Basel)*. 2018; 10 (7): 253. DOI: 10.3390/toxins10070253.
13. Foley N., Murie-Fernandez M., Speechley M. et al. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 12: 1419–1427.
14. Francisco G.E. Botulinum toxin for post-stroke spastic hypertonia: A review of its efficacy and application in clinical practice. *Annals Academy of medicine Singapore* 2007; 36: 22–30.
15. Gracies J.-M., Singer B., Dunne J.W. The role of botulinum toxin injections in the management of muscle overactivity of the lower limb. *Disability and Rehabilitation* 2007; 29: 23: 1789–1805.
16. Harmelink K. Effect of neurolytic blocks (botulinum toxin type A and motor branch block) in patients with a Stiff Knee Gait: A systematic review. Master Thesis. Univ Utrecht 2010; 1–31.
17. Heffer H., Jost W.H., Reissig A. et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int J Rehabil Res* 2012; Epub ahead of print.
18. Hesse S., Lucke D., Malezic M. et al. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1321–1324.
19. Hesse S., Jahnke M.T., Luecke D., Mauritz K.H. Short-term stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett* 1995; 201: 1: 37–40.
20. Hesse S., Krajnik J., Luecke D. et al. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for low limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke* 1996; 27: 455–460.
21. Hesse S. et al. Botulinum toxin A treatment of adult upper and lower limb spasticity. *Drugs Aging* 2001; 18: 4: 255–262.
22. Infiso D. Therapeutic use of botulinum toxin in rehabilitation. *J Toxicol* 2012; Article ID 802893: 12.
23. Johnson C.A. et al. A pilot study to investigate the combined use of botulinum neurotoxin type A and functional electrical stimulation, with physiotherapy, in the treatment of spastic dropped foot in subacute stroke. *Artif Organs* 2002; 26: 263–266.
24. Johnson C.A., Burridge J.H., Strike P.W. et al. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electrical stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 6: 902–909.
25. Jost W.H., Valerius K.-P. Pictorial Atlas of Botulinum Toxin Injection: Dosage, Localization, Application. Quintessence Pub Co 2008; 264.
26. Kaji R., Osako Y., Suyama K. et al. Botulinum toxin type A in post-stroke low limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2010; 257: 8: 1330–1337.
27. Karadag-Saygi E. et al. The role of kinesiotaping combined with botulinum toxin to reduce plantar flexors spasticity after stroke. *Top Stroke Rehabil* 2010; 17: 318–322.
28. Keam S.J., Muir V.J., Deeks E.D. Botulinum toxin A (Dysport): in dystonia and focal spasticity. *Drugs* 2011; 71: 8: 1043–1058.
29. Farina S. et al. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. *Functional Neurology* 2008; 23: 2: 87–91.
30. Rosales R.L., Kong K.H., Goh K.J. et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(7):812–821. DOI: 10.1177/1545968311430824.
31. Хаткова С.Е. Клинические рекомендации: Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности. Под ред. Хатковой С.Е. М.: МЕДпресс-информ; 2017 [Khat'kova S.E. Clinical practice guideline: Focal brain injury in adults: spastic syndrome. Pod red. Khat'kovo S.E. M.: MEDpress-inform; 2017. (In Russ.)].
32. Хаткова С.Е., Костенко Е.В., Акулов М.А., Дягилева В.П., Николаев Е.А., Орлова А.С. Современные аспекты патофизиологии нарушений ходьбы у пациентов после инсульта и особенности их реабилитации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (12): 43–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912143> [S. E. Khatkova, E. V. Kostenko, M. A. Akulov, V. P. Dyagileva, E. A. Nikolaev, A. S. Orlova. Modern aspects of the pathophysiology of walking disorders and their rehabilitation in post-stroke patients. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019, vol. 119, no 12, issue 2, pp. 43–50 <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912143>].

**For citation:** Dyagileva V.P., Gribova N.P. Diagnostics and treatment features of early spasticity in lower limb due to focal brain. *Medical alphabet*. 2020; (33): 49–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-49-57>.

# Нейропсихиатрические особенности текущей пандемии COVID-19 (анализ зарубежных публикаций 2020 года)

**П. Г. Мадонов**, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

**Л. Д. Хидирова**, д.м.н., доцент кафедры

**Д. А. Дерисева**, к.м.н., ассистент кафедры

Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины  
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Новосибирск

## *Neuropsychiatric features of current COVID-19 pandemic (analysis of foreign publications in 2020)*

P. G. Madonov, L. D. Khidirova, D. A. Derisheva

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

### Резюме

В статье представлен обзор научной литературы, содержащий данные об особенностях нейропсихиатрических расстройств – осложнениях со стороны нервной системы на фоне вирусной нагрузки, вызванной SARS-CoV-2 COVID-19, причинами возникновения которых могут быть чрезмерный иммунный ответ и повышение проницаемости ГЭБ. Непрямое действие вируса по типу энцефалопатии, миопатии, нейропатии критических состояний может быть обусловлено гипоксией, респираторным и метаболическим ацидозом, дисрегуляцией гомеостаза вследствие органной недостаточности, а также аутоиммунными воспалительными и демиелинизирующими процессами. Связываясь с рецепторами, АПФ2, который является сердечно-мозговым сосудистым фактором защиты различных органов, нервной системы и скелетных мышц и является мишенью для различных видов коронавирусов, в том числе SARS-CoV-2, могут вызывать повышение артериального давления – основной фактор риска ОНМК. Таким образом, проспективный нейропсихиатрический мониторинг людей, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2 на различных этапах жизненного цикла, а также их нейроиммунный статус необходимы для полного понимания долгосрочного воздействия COVID-19 и создания основы для интеграции психонейроиммунологии в эпидемиологические исследования пандемий.

Ключевые слова: Covid-19, SARS-CoV-2, невроз, психопатия, нейроиммунный статус.

### Summary

The article presents a review of the scientific literature containing data on the features of neuropsychiatric disorders – complications from the nervous system against the background of viral load caused by SARS-CoV-2 COVID-19. Indirect effects of the virus such as encephalopathy, myopathy, and critical neuropathy can be caused by hypoxia, respiratory and metabolic acidosis, dysregulation of homeostasis due to organ failure, and autoimmune inflammatory and demyelinating processes. Binding to the receptors of APF2, which is a cardiovascular protection factor for various organs, the nervous system and skeletal muscles is a target for various types of coronaviruses, including SARS-CoV-2 can cause an increase in blood pressure – the main risk factor for ONMC. Thus, prospective neuropsychiatric monitoring of people exposed to SARS-CoV-2 at various stages of the life cycle, as well as their neuroimmune status, is necessary to fully understand the long-term impact of COVID-19 and to provide a basis for integrating psychoneuroimmunology into epidemiological studies of pandemics.

Key words: Covid-19, SARS-CoV-2, neurosis, psychopathy, neuroimmune status.

Инфицирование тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2, приводит к коронавирусной болезни COVID-19 у неизвестного процента людей и является серьезным психологическим стрессором в дополнение к ее огромному воздействию на все аспекты жизни людей. Но, помимо связанного с пандемией психологического стресса, непосредственное воздействие самого вируса и последующий иммунологический ответ хозяина на центральную нервную систему человека и связанные с ним результаты неизвестны. Нами рассматриваются имеющиеся в настоящее время доказательства нейропсихиатрических последствий, связанных с COVID-19 [1]. Если проведем параллель с прошлыми исходами, связанны-

ми с вирусной пандемией, то увидим, что различные типы нейропсихиатрических симптомов, такие как энцефалопатия, изменения настроения, психоз, нервно-мышечная дисфункция или демиелинизирующие процессы, могут сопровождать острую вирусную инфекцию или могут следовать за инфекцией через несколько недель, месяцев или дольше у выздоровевших пациентов [2].

Уже появляются сообщения об острых симптомах, связанных с ЦНС, у людей, пораженных COVID-19 [3, 4]. Появляются доказательства наличия острых психоневрологических симптомов в случаях COVID-19. Первоначальный отчет о 217 госпитализированных пациентах в г. Ухане (Китай) описал неврологи-

ческие проявления почти у половины пациентов с тяжелой инфекцией (40 из 88), включая цереброваскулярные осложнения (например, инсульт), энцефалопатии и мышечные травмы [5].

SARS-CoV-2 – это вирус, генетически похожий на другие коронавирусы человека, которые вызывают тяжелые заболевания у людей [6]. Сообщается, что генетическое сходство между SARS-CoV-2 и SARS-CoV (возбудитель атипичной пневмонии) составляет 79,5 % [7]. Показано, что SARS-CoV и SARS-CoV-2 связываются с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) в качестве рецептора входа в клетки, чтобы проникнуть в клетки человека. Новые данные свидетельствуют о том, что спайковый гликопротеин (белки) CoV, который связывает



SARS с клеточной мембраной, длиннее у вируса SARS-CoV-2 и, следовательно, может связывать вирус SARS-CoV-2 с более высоким сродством к рецептору ACE2. Это было предложено для объяснения повышенной контагиозности SARS-CoV-2 и, как предполагается, способствует более высокому нейроинвазивному потенциалу, чем предыдущие вирусы CoV [8]. Это особенно важно, учитывая широко распространенную экспрессию ACE2 в головном мозге, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может потенциально инфицировать нейроны и глиальные клетки по всей ЦНС. Известно, что по состоянию на май 2020 года, у 34% пациентов, госпитализированных из-за болезни COVID-19, наблюдались неврологические симптомы по сравнению со спорадическими сообщениями о случаях при SARS-CoV [9]. Однако степень, в которой неврологические симптомы отражают нейроинвазивное и нейровирулентное воздействие вируса или являются вторичными по сравнению с лечением, связанным с госпитализацией, остается неясной.

В ретроспективном отчете о пациентах с COVID-19 из г. Ухани описывается энцефалопатия или стойкие (более 24 часов) изменения сознания примерно у пятой части людей, погибших от этого заболевания [10]. Принимая во внимание появляющиеся доказательства гиперцитокинемии у госпитализированных пациентов с COVID-19 [11], бремя длительного делирия после SARS-CoV-2 может быть значительным, особенно для пожилых пациентов, которые более восприимчивы к постинфекционным нейрокognитивным осложнениям.

Доказано, что депрессия, тревога связаны со вспышками CoV [12], но остается неясным, связаны ли риски с вирусными инфекциями как таковыми или с иммунным ответом хозяина. Существуют данные исследований серии случаев COVID-19, которые показывают, что у этих больных могут быть различные нейрокognитивные нарушения, связанные с заболеванием или его лечением, включая инсульт крупных сосудов, гипоксическое повреждение мозга, энцефалопатии, энцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит [13].

Наблюдая постоянно растущее число сообщений о неврологических осложнениях, вызванных COVID-19, можно утверждать, что значительное количество больных будут нуждаться в нейропсихологической помощи в ближайшие месяцы и годы, что требует четкой клинической помощи с использованием данных доказательной медицины. В области клинической практики, основные проблемы применения доказательной медицины связаны с нечеткостью критериев выделения нормы и патологии психической деятельности. Особые трудности при принятии решения о наличии той или иной психической патологии возникают в случае исследования лиц общей, неселективной в плане традиционных психиатрических контингентов, популяции. В этом случае клинические специалисты сталкиваются как с минимальными признаками клинически очерченной психической патологии, так и с обычными повседневными жалобами, присутствующими у каждого практически здорового человека. С позиции evidence-based medicine, главной задачей при разграничении психической нормы и патологии является отделение требующих вмешательства клинических случаев от тех, которые обусловлены индивидуальными личностными характеристиками и не требуют вследствие этого какого-либо наблюдения или консультации специалиста [14]. Однако в повседневной клинической практике большинство распределений переменных, отражающих показатели психического и личностного функционирования, не просто разделить на «норму» и «патологию», поскольку эти распределения не имеют отчетливых разрывов или двух различных пиков, один из которых соответствовал бы нормальному результату, а другой – патологическому. С точки зрения доказательного подхода, разделение популяций на «психически здоровых» и «психически больных» представляется невозможным как минимум по двум причинам. Во-первых, многие психические заболевания протекают латентно, имеют свой период развития, проявляясь постепенным переходом по мере нарастания дисфункции от низких значений исследуемого показателя к высоким. Во-вторых,

и здоровые, и больные фактически принадлежат к двум разным популяциям, распознать каждую из которых в общей массе населения практически невозможно, поскольку у разных больных один и тот же показатель, в отличие от показателей у больных соматическими заболеваниями, может принимать различные значения, перекрывая значения этого показателя у здоровых [15].

В настоящее время уже точно установлено, что у части пациентов с COVID-19 развиваются тяжелые неврологические осложнения, такие как инфекционно-токсическая энцефалопатия, вирусный энцефалит и инсульт. Неврологические и нейропсихологические симптомы также могут возникать на фоне атипичного острого респираторного дистресс-синдрома. Многие пациенты с тяжелой формой COVID-19 были вынуждены находиться под наблюдением в отделении интенсивной терапии, что еще больше увеличивает вероятность того, что у этих людей может возникнуть нейропсихологическая дисфункция во время госпитализации, а также в месяцы и годы после выписки [16]. Связанные психиатрические симптомы, которые испытывают такие пациенты, усугубляют эти проблемы [17]. Таким образом, нейропсихологи теперь должны играть одну из важных ролей в оценке и лечении лиц, переживших COVID.

Кроме этого, причиной нейропсихологических расстройств может быть способность вируса вызывать коагулопатию, тромбоз и воспаление [18] на фоне атипичного острого респираторного дистресс-синдрома [19]. Исследования показали, что у лиц после перенесенного респираторного дистресс-синдрома наблюдается дефицит памяти, внимания, беглости речи, скорости обработки информации и управляющих функций, при этом от 30 до 80% пациентов продолжают демонстрировать когнитивные нарушения через год после атипичного острого респираторного дистресс-синдрома [20].

Надо отметить, что большое количество тяжелых случаев COVID-19 связано с ранее существовавшими заболеваниями, которые также связаны

с нейропсихологическим дефицитом, включая гипертонию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, рак и хронические респираторные заболевания [21]. В связи с этим для нейропсихологов будет необходимым изучение сложных факторов и медицинских осложнений, с которыми сталкиваются пациенты после COVID-19, так как точная природа и масштабы нейропсихологического дефицита, с которым сталкиваются пережившие COVID-19, еще не установлены, результаты, вероятно, будут широко варьироваться в зависимости от ряда клинических факторов и индивидуальных различий.

У больных с тяжелой формой COVID-19 часто отмечаются респираторные симптомы, которые могут прогрессировать до дыхательной недостаточности [22], а лечение COVID-19 может включать экстремальные стрессовые факторы для пациентов, такие как страх смерти от опасного для жизни заболевания, боль от медицинских вмешательств, ограниченная способность к общению и чувство потери контроля [23]. В описательных исследованиях были представлены случаи респираторной инфекции COVID-19, проявлявшиеся расстройствами восприятия, которые проявлялись в виде ощущений и образов, возникающих без воздействия извне на органы чувств, то есть галлюцинаций [24]. Все это демонстрирует болезнь COVID-19 как представление об угрозе смерти или серьезной травме, удовлетворяя первым диагностическим критериям посттравматического стрессового расстройства. Вместе с этим, учитывая данные о кластерах инфекции внутри семейных единиц [25], больные также могли испытать травмы, связанные с тяжелой болезнью или смертью близких членов семьи.

Одной из потенциальных причин посттравматического стрессового расстройства у переживших COVID-19 является делирий, один из изменяемых клинических факторов риска посттравматического стрессового расстройства. Эти больные могут подвергаться особенно высокому риску развития делирия из-за слияния вероятных нейроинвазивных и нейровирулентных свойств самого вируса, воспаления ЦНС, реакций на нарушения других систем органов [26]. Установлено, что пост-

травматический стресс был выявлен у больных после лечения в отделении интенсивной терапии [27, 28] в г. Ухане – самом раннем эпицентре вспышки, где у 3,5 % пациентов с COVID-19 потребовались интубация и инвазивная вентиляция [29]. Вероятно, у этой когорты могут быть проявления нейропсихологических нарушений.

Взаимосвязь посттравматического стрессового расстройства и нейрокогнитивного функционирования при COVID-19 и определение когнитивных профилей больных после COVID-19 являются сложной задачей, так как будет трудно распутать бесчисленное множество потенциальных этиологий когнитивной дисфункции в этой популяции пациентов. Может пройти несколько лет, прежде чем мы сможем определить влияние посттравматического стрессового расстройства и травмы головного мозга на когнитивные функции, поскольку без подробного невропатологического обследования может не быть четких доказательств повреждения головного мозга.

Увеличение распространенности текущих психических расстройств в контексте COVID-19, представленное в анализе повторных общенациональных перекрестных опросов [30], показало, что во время пандемии COVID-19 доля тех, кто испытывает симптомы хотя бы одного текущего психического расстройства, увеличилась более чем на 10% по сравнению с исходным уровнем в ноябре 2017 года (95% CI = 18,64; 21,39 в 2017 году против 29,63; 95% CI = 27,9; 31,37). Распространенность психических расстройств, связанных с употреблением алкоголя, в 2020 году была примерно такой же, как в 2017-м (10,84; 95% ДИ = 9,78; 11,89 против 9,88; 95% ДИ = 8,74; 10,98), тем не менее было отмечено значительное увеличение еженедельного злоупотребления алкоголем (4,07 против 6,39%). Серьезные опасения по поводу как здоровья, так и экономических последствий COVID-19, были связаны с риском развития психических стрессовых расстройств (1,63; 95% ДИ = 1,4; 1,89 и 1,42; 95% ДИ = 1,23; 1,63 соответственно) [31]. Посттравматическое стрессовое расстройство переболевших COVID-19 определяется как развитие симптомов,

связанных с вторжением, избеганием, негативными изменениями в познании и настроении, а также возбуждением и реактивностью после воздействия травмирующего события [32].

## Заключение

Представленные данные, полученные от больных после тяжелой формы коронавирусной инфекции, подчеркивают необходимость для скорого разрешения субъективных когнитивных жалоб и определения уровня нейропсихиатрических последствий, и последующего психиатрического обследования. Кроме этого, подтверждаются опасения о более глубоких нарушениях психического здоровья, связанных с коронавирусной инфекцией, которые являются реальной проблемой и представляют серьезную угрозу для населения, особенно с учетом барьеров в предоставлении услуг, возникающих во время изоляции. Этот вывод подчеркивает настоятельную необходимость проведения расширенных обсервационных клинических исследований и расширения масштабов укрепления и профилактики психического здоровья во всем мире.

Проводимые карантинные мероприятия изменяют традиционный дизайн клинических исследований. Исследовательские команды вынуждены отказываться от визитов пациентов в исследовательский центр. Это обстоятельство диктует необходимость пересмотра форм общения с испытуемым, ведения индивидуальных регистрационных карт. Между тем практика нейропсихологической коррекции позволяет достаточно широко применить возможности цифровой медицины и телемедицины. Концепция проведения клинических исследований в формате «он-лайн» представляется вполне допустимой в этой области. Есть определенный дефицит времени для разработки новых моделей клинических исследований для этих групп пациентов.

*Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

## Список литературы

- Jonathan P., Edward C., Dominic O., et al. Psychiatric and neuropsychiatric manifestations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis compared to the COVID-19 pandemic. *Meta-Analysis Lancet psychiatry* 2020 Jul; 7 (7): 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18.
- Mao, R., Liang, J., Shen J., Ghosh S., Zhu L.-R., Yang H., et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (5): 425–27. doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30076-5
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., et al. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin.* B 10, 766–788. DOI: 10.1016/j.actph.2020.02.008.
- Zubair S. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019 by Adeel in *JAMA Neurology*. Published online May 2020. DOI: 10.1001/jamaneuro.2020.2065.
- Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 [published online ahead of print. 2020 Apr 10]. *Brain Behav Immun*. 2020; 98: 105891. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.105891.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus. The authors declare no disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print. 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol*. 2020; 77 (6): 1–9.
- Natali M., Zubair S. et al. Distribution of the 'entrance gate' in the brain for the new SARS-CoV-2 coronavirus – angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors. *Credit: Adeel / JAMA Neurology* 2020.
- Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; 10.1007/s00059-020-04909-z. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
- Yang, Y., Peng, F., Wang, R., Guan, K., Jiang, T., Xu, G., Sun, J., Chang, C., 2020 The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity* 102434. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102434.
- Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeiah A.A. et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis*. 2013, Vol. 13, N9. P. 752–761. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
- Zeppigno, P., Gramaglia, C., Guerriero, C., Madeddu, F., & Calati, R. (2020, May 17). Psychological/psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak: lessons learnt from China and call for timely crisis interventions in Italy. doi.org/10.31234/osf.io/226yk
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet China*. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Yakhontov D. A. Introduction to evidence-based medicine [Electronic resource]: textbook / D. A. Yakhontov; ed. – Novosibirsk: Sibmeda the ngma, 2006. – 105 http://library.ngmu.ru/search/view?mf=23123&irisBase=MAIN.
- Novohatsky A. V. Principles of evidence-based medicine in clinical psychology: a modern approach to making objective clinical decisions. *Bulletin Of SUSU Psychology*; 2010; 17 (6): 85–89 https://cyberleninka.ru/article/n/printspiy-dokazatelnoy-meditsiny-v-klinicheskoy-psihologii-sovremennyy-podhod-k-prinyatiyu-obektivnyh-klinicheskikh-resheniy.
- Asadi-Pooya, A.A. Simani, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020; 413: 116832. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116832.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J. J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–34. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Zhang W., Du R.H., Li B., Xu D., Wang J., Li Z., Lin J. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 386–9. doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071
- Mikkelsen, M. D., Naur, P. and Halkier, B. A. (2012). Arabidopsis mutants in the C-S lyase of glucosinolate biosynthesis establish a critical role for indole-3-acetaldoxime in auxin homeostasis. *Plant J*. 37, 770–777.
- Luo et al. *J Zhejiang Univ-Sci A (Appl Phys & Eng)* 2014, 15 (8): 593–605. DOI: 10.1631/jzus.A1400111.
- Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., Xu, X., Ma, H., Chen, W., Lin, Y., Zheng, Y., et al. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 63, 706–711. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4
- Erin T. Kaseda & Andrew J. Levine (2020) Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *The Clinical Neuropsychologist*, 34: 7–8, 1498–1514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894.
- Statsenko O. A. clinical case of acute transient psychosis against the background of the COVID-19 pandemic. *Omsk Psychiatric Journal*. 2020; 2 (24): 23–29 (in Russ) DOI: 10.24411/2412-8805-2020-10204.
- Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, Yu B, Min Z. Efficacy of laparoscopic mini gastric bypass for obesity and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 17: 2015.
- Lechowicz, K.; Drożdżal, S.; Machaj, F.; Rosik, J.; Szostak, B.; Zegan-Barańska, M.; Biernawska, J.; Dąbrowski, W.; Roffler, I.; Koffis, K. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1917.
- Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoA2002032.
- Cai L., Cheng Z. S. et al. Быстрые советы рекомендации по диагностике и лечению синдрома Роман 2019 (2019-Н ков), инфицированных пневмонией (стандартная версия). *мил. Мед. Рес.* 2020. Том 7, № 1. С. 4.
- Meng T., Cao H., Zhang H., et al. The transmembrane serine protease inhibitors are potential antiviral drugs for 2019-nCoV targeting the insertion sequence-induced viral infectivity enhancement / Posted February 11, 2020. doi.org/10.1101/2020.02.08.926006
- Winkler P., Formanek T., Mlada K et al. Increase in prevalence of current mental disorders in the context of COVID-19: analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. Published online by Cambridge University Press: 29 September 2020, pp. 1–17.
- Zimmerman M, Clark H, McGonigal P, Harris L, Guzman Holst C, Martin J. Relationship between the DSM-5 anxiety distress specifier and the hamilton depression rating scale anxiety/somatization factor. *J Nerv Ment Dis*. 2018; 206: 152–154.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2 (8): 113–22.
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (23), 2268–2270. doi.org/10.1056/NEJMc2008597

**Для цитирования:** Мадонов П. Г., Хидирова Л. Д., Дерисшева Д. А. Нейропсихиатрические особенности текущей пандемии COVID-19 (анализ зарубежных публикаций 2020 года). *Медицинский алфавит*. 2020; (33): 58–61. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-58-61.

**For citation:** Madonov P. G., Khidirova L. D., Derisheva D. A. Neuropsychiatric features of the current COVID-19 pandemic (analysis of foreign publications in 2020). *Medical alphabet*. 2020; (33): 58–61. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-58-61.

## Новый подход к лечению болезни Альцгеймера

Группа ученых из Кембриджского университета предложила новую схему лечения болезни Альцгеймера, которая заключается в нейтрализации патогенного белка бета-амилоида, являющегося основной причиной развития нейродегенеративного заболевания. О своем исследовании ученые рассказали на страницах американского журнала *Science Advances*.

«Бета-амилоид – это белок, являющийся своего рода триггером развития болезни Альцгеймера, – замечает ведущий автор исследования, профессор Кембриджского центра болезней Мишель Вендрусколо (Michele Venruscolo). – Он белок постоянно меняет свою структуру, поэтому подобрать препарат, его нейтрализующий, практически невозможно».

Ученые обнаружили новый механизм связывания лекарств, основанный на оптимизации аффинности (связывание родственных антигенов и антител), что применимо и к данному белку.

Исследователи обращают внимание на специфику бета-амилоида, постоянно меняющего свою морфологию, что существенно затрудняет поиск лекарств, способных его разрушить. «Принцип действия большинства лекарств „ключ – замок“ здесь не работает, – отмечает профессор. – Мы не находим классического „замка“, что не позволяет разрушать патоген».

«В нашем случае мы предлагаем применять механизм неупорядоченного связывания, – поясняет Вендрусколо. – Небольшие молекулы образуют неупорядоченный комплекс с белком-мишенью, позволяющий увеличить время взаимодействия медикаментов и белков. Это можно сравнить с танцами, когда партнеры подстраиваются друг к другу». Данный подход можно описать как сочетание математической модели, биофизических экспериментов и исследований *in vivo*, уточняет ученый.

Созданная математическая модель помогла подавить агрегацию бета-амилоидов. Этот же процесс был отслежен и на атомарном уровне. Расчеты позволили исследователям понять, как происходит связывание на уровне атомов найденных молекул и патологического белка. Ранее в эксперименте проследить это было невозможно.

«В отличие от традиционного взаимодействия связи лекарства-мишень, мы увидели, что обнаруженная малая молекула по отношению к белку вела себя очень динамично, – подтверждает выводы группы соавтор работы Габриэлла Хеллер (Gabriella Heller) из департамента химии Кембриджского университета. – Она поражала многие структуры бета-амилоида».

Болезнь Альцгеймера является распространенным заболеванием, приводящим к деменции. Средняя продолжительность жизни больного после диагностирования заболевания зависит от его возраста, но, как правило, составляет от 7 до 10 лет. По данным ВОЗ, около 50 млн человек в мире больны старческой деменцией, из них две трети страдают болезнью Альцгеймера. Их число с каждым годом возрастает и, по некоторым прогнозам, к 2050 году может превысить 150 млн.

Источник: информационное агентство ТАСС





С. В. Копишинская



А. А. Лесникова



Д. И. Абрамова



И. А. Величко

## Филаминопатия типа С

С. В. Копишинская, к. м. н., доцент<sup>1,2</sup>

А. А. Лесникова, ординатор<sup>3</sup>

Д. И. Абрамова, врач-невролог<sup>4</sup>

И. А. Величко, врач-невролог<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров

<sup>2</sup>АО «Ферст Генетикс», Инновационный центр «Сколково», Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>4</sup>ООО «Стомлайн-Детство», Нижний Новгород

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

### Filaminopathy type C

S. V. Kopyshinskaya, A. A. Lesnikova, D. I. Abramova, I. A. Velichko

Kirov State Medical University, Kirov; First Genetics Co., Skolkovo Innovation Center, Moscow; Privolzhskii Research Medical University, Nizhny Novgorod; Stomline-Deystvo Co., Nizhny Novgorod; Kuban State Medical University, Krasnodar; Russia

#### Резюме

**Филамин** – это актин-связывающий белок, который, образуя гибкие молекулярные сшивки, стабилизирует трехмерные сети F-актина и придает им механические свойства геля. Он представлен тремя изоформами: филамин А (FLNA), филамин В (FLNB) и филамин С (FLNC), происходящими от трех гомологичных генов. Ламинопатии, вызванные мутациями генов FLNA, FLNB и FLNC, представляют собой обширные аллельные серии заболеваний. В обзоре подробно обсуждается генотип-фенотипическая корреляция филаминопатий всех типов. Подробно описана нервно-мышечная и кардиальная клиника филаминопатии С-типа. Разобраны три варианта филаминопатии С, известных на данный момент.

**Ключевые слова:** филамин А, В, С, филаминопатия, ламинопатия, миофибриллярная миопатия, конечностно-поясная миопатия, дистальная миопатия, гипертрофическая кардиомиопатия.

#### Summary

**Filamin** is an actin-binding protein that, by forming flexible molecular cross-links, stabilizes the three-dimensional F-actin networks and gives them the mechanical properties of a gel. It is represented by three isoforms: filamine A (FLNA), filamin B (FLNB), and filamin C (FLNC), derived from 3 homologous genes. Laminopathies caused by mutations in the FLNA, FLNB, and FLNC genes represent an extensive allelic series of diseases. The review discusses in detail the genotype-phenotypic correlation of all types of phylaminopathies. The neuromuscular and cardiac clinic of C-type phylaminopathy is described in detail. Three variants of C phylaminopathy known at the moment are analyzed.

**Key words:** filamin A, B, C, filaminopathy, laminopathy, myofibrillar myopathy, limb-girdle myopathy, distal myopathy, hypertrophic cardiomyopathy.

### Введение

Филамины представляют собой семейство высокомолекулярных цитоскелетных белков [1]. Они экспрессируются в клетках дифференцированных тканей всех позвоночных, включая человека. Являясь структурным компонентом кортикальной цитоплазмы ядра и мышечного саркомера, филамины участвуют в закреплении мембранных белков, формировании и ремоделировании актинового скелета, мышечном сокращении. Человеческий филамин представлен тремя изоформами: филамин А (FLNA), филамин В (FLNB) и филамин С (FLNC), происходящими от трех гомологичных генов [2].

Филамин – это актин-связывающий белок, который, образуя гибкие молекулярные сшивки, стабилизиру-

ет трехмерные сети F-актина и придает им механические свойства геля [3, 4]. Экспрессия FLNC в основном ограничивается скелетными мышцами и сердцем у взрослых, тогда как FLNA и FLNB встречаются повсеместно. Изоформы А и В образуют структурную основу ядерной ламины, принимают участие в организации хроматина, регуляции генной экспрессии, процессинга и апоптоза.

FLNC широко экспрессируется в поперечно-полосатой мускулатуре, образуя сложный интерактом с саркомерными белками Z-диска и белковыми комплексами сарколеммы. Он принимает участие в реорганизации цитоскелета в ответ на сигнальные события. Было высказано предположение о роли FLNC в качестве механосенсорного компонента для обнаружения

и передачи механических стимулов посредством изменения конформации. Экспрессия FLNC в основном ограничивается скелетными мышцами и сердцем у взрослых, тогда как FLNA и FLNB встречаются повсеместно.

Ламинопатии, вызванные мутациями генов FLNA, FLNB и FLNC, представляют собой обширные аллельные серии заболеваний. Мутации в генах FLNA ассоциированы с рядом скелетных аномалий: лобно-метафизарной дисплазией, синдромом Мелника-Нидлса, а также с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией, синдромом Хатчинсона-Гилфорда (детской прогерией), семейной парциальной липодистрофией типа Данингана, мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса [5]. В 2003 году был описан новый случай, расширяющий фенотипический

и мутационный спектр филаминопатий А типа, связанный с неописанной гетерозиготной мутацией *R133L LMNA*, приводящей к генерализованной приобретенной липоатрофии в сочетании с инсулинрезистентным диабетом, гипертриглицеридемией, стеатозом печени, клапанным поражением при гипертрофической кардиомиопатии [6, 7].

В 2017 году сообщили о клиническом исследовании, в результате которого *FLNA* был идентифицирован как первый ген несиндромальной дистрофии митрального клапана с X-сцепленным наследованием.

Примером заболевания, вызванного мутацией в гене *FLNB*, является синдром Ларсена. Клинический спектр кардиальных и экстракардиальных аминопатий, вызванных мутацией трех изоформ семейства ламин, расширяется благодаря открытию новых генотип-фенотип филаминовых ассоциаций.

С-филаминопатии представлены широкой группой контрастирующих фенотипов мышечной, кардиальной, смешанной мышечно-кардиальной патологии. Преимущественная экспрессия *FLNC* в тканях поперечно-полосатой и кардиальной мускулатуры объясняет ключевую роль генных мутаций изоформы *FLNC* в формировании аминопатий [8]. Первое заболевание, связанное с мутацией в гене *FLNC*, было описано в 2005 году [9]. Была идентифицирована нонсенс-мутация (с.G8130A, р.W2710X) в области димеризационного домена *FLNC*, вызвавшая конечностно-поясную прогрессирующую мышечную дистрофию (LGMD) в семье немецкого происхождения. Иммуногистохимический и ультраструктурный анализ клинически пораженных мышц продемонстрировал изменения, типичные для миофибриллярной аминопатии (MFM). Обнаружением мутации р.W2710X завершилось последующее исследование четырех немецких семей с фенотипическими признаками LGMD и характерными гистопатологическими результатами MFM. Впервые выявленная мутация в гене *FLNC* инициировала ряд исследований, завершившихся поиском уже подтвержденных мутаций, а также обнаружением новых. Кодон 2710 был признан мутационной «горячей точкой», причиной филаминопатии

в генетически не связанных семьях, происходящих из разных этнических групп [10, 11].

Сходство гистопатологической картины первых описанных вариантов С-филаминопатии с описанными ранее гено-фенотипическими формами MFM позволило отнести заболевание к группе белковой агрегатной аминопатии (РАМ). Она включает ряд нервно-мышечных заболеваний с идентифицированным геном, характеризующихся аномальной агрегацией белков в мышечных волокнах. РАМ-группа включает немалиновую аминопатию, аминопатию накопления миозина, цитоплазматических тел и прочие. Миофибриллярная аминопатия связана с мутациями нескольких генов: *DES*, *CRYAB*, *MYOT*, *MYH*, *ZASP*, *TTN*, *FLNC* и др. Окончательная дифференциация генно-ассоциированных подтипов MFM возможна на основании клинического / патологического фенотипа с обязательным поиском причинной мутации. Вместе с тем филаминопатия является очень редким подтипом MFM. В международном исследовании 127 семей и спорадических пациентов различного этнического происхождения мутация *FLNC* была обнаружена менее чем в 1 % случаев, что свидетельствует о редкой встречаемости филаминопатии С в спектре MFM с идентифицированными мутациями [11].

### Клинические аспекты

Фенотипическими паттернами филаминопатии С является аминопатия: конечностно-поясная и дистальная аминопатия либо их смешанный вариант, а также кардиомиопатия, аритмия [12, 13, 14]. Группы пациентов с различными мутациями представляют относительно однородный фенотип. Для описанных ранее фенотипов *FLNC* характерно медленное прогрессирование, манифестация во взрослом возрасте (диапазон 24–60 лет), симметричное участие проксимальных и (или) дистальных групп мышц нижних конечностей, поражение сердца и дыхательных мышц, формирование мышечной атрофии по мере прогрессирования заболевания [15, 16].

Открытие контрастных фенотипов филаминопатии С связано с идентификацией новых мутаций. В 2011 году описана аутосомно-доминантная

дистальная аминопатия в итальянской и австралийской семьях, вызванная мутациями с.752T>C (р.Met251Thr) и .577G>A (р.Ala193Thr), расположенными в N-концевом актин-связывающем домене (ABD) гена *FLNC* [17]. Следующая описанная мутация, вызвавшая дистальную аминопатию с преимущественным поражением нижних конечностей в трех болгарских семьях, подтвердила зависимость *FLNC*-фенотипа от положения мутации в функциональном домене гена [18].

На сегодняшний день известны два четко различающихся *FLNC*-фенотипа. Распределение мышечной слабости и наличие гистопатологических признаков миофибриллярной аминопатии зависят от локализации мутации в функциональных доменах гена *FLNC*. Первый тип филаминопатии связан с мутациями в актин-связывающем домене (ABD) и центральном Ig-подобном домене 15. Данный вариант заболевания первоначально характеризуется слабостью и гипотрофией дистальных мышц, особенно собственных мышц кистей, проявляющейся в третьем десятилетии жизни; нетипичной для MFM гистопатологической картиной (отсутствие белковых агрегатов и дезорганизации Z-дисков), чаще протекающей без выраженных признаков дыхательной недостаточности и кардиомиопатии. Первоначально симметрично страдают мышцы дистальных отделов верхних конечностей, что приводит к снижению силы захвата. Затем по мере прогрессирования заболевания развивается слабость мышц ног, в результате чего у больного возникают трудности с бегом, прыжками, подъемом по лестнице. Было сообщено об отсутствии признаков дыхательной недостаточности в данной когорте пациентов, а также всего лишь об одном пациенте, имевшем кардиомиопатию [19].

Другой описанный фенотип филаминопатии С (MFM-тип) ассоциирован с мутациями в различных местах стержневого домена *FLNC* (rod-domain) и Ig-подобных доменах 7, 10, 22, 24. Клинические проявления включают медленно прогрессирующую преимущественно проксимальную мышечную слабость с дебютом в 4–6-м десятилетиях жизни. Сопутствующее поражение сердечной и дыхательной мышц сильно осложняет течение бо-

лезни. MFM-тип FLNC миопатии дебютирует слабостью проксимальных мышц нижних конечностей, приводящей к затруднению ходьбы в гору и при подъеме по лестнице. По мере прогрессирования заболевания большинство пациентов сталкиваются с медленно прогрессирующей слабостью в дистальных и проксимальных мышцах нижних конечностей вплоть до невозможности ходить [20]. Поражение дыхательной мускулатуры зачастую требует проведения ночной вентиляции и способствует снижению продолжительности жизни. Нарушения сердечной деятельности в виде блоков проводимости, гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции описаны у трети из 70 пациентов с MFM-типом филаминопатии С [19]. Также итальянскими учеными описан случай миофибриллярной FLNC-миопатии с мозжечковой атаксией [21].

Мутация в гене *FLNC* изначально считалась причиной исключительно миофибриллярной миопатии [22]. Поражение миокарда рассматривалось как дополнительное проявление повреждения скелетной мускулатуры в рамках фенотипа MFM. Гены, кодирующие другие белки саркомера (*MYH*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *TNNC1*, *MYL2* и *MYL3*), связаны со случаями наследственной гипертрофической кардиомиопатии в 50–60% случаев [23, 24]. Расширение спектра мутаций *FLNC* увеличило число саркомерных белков, вовлеченных в патологию сердца, включая гипертрофическую, дилатационную и рестриктивную кардиомиопатию [25].

В 2010 году было сообщено о французской семье с аутосомно-доминантной миофибриллярной миопатией, сочетающейся с аритмией, вызванной новой миссенс-мутацией в гене *FLNC* p.Y1216N [26]. Кардиальные проявления в виде аритмии значительно опережали появление мышечной слабости у всех больных. Ген *FLNC* должен быть включен в диагностический поиск в случаях, связанных с сердечной патологией неизвестной этиологии, включая симптомы ранней аритмии у взрослых.

Мутации генов, кодирующих синтез саркомерных филаминов, могут быть также связаны исключительно с поражением сердечной мышцы [27].

Спектр кардиальных филаминопатий на сегодняшний день продолжает расширяться, что облегчает дифференциальную диагностику рестриктивных и дилатационных фенотипов, в том числе в сочетании с нервно-мышечными проявлениями [28]. Описан случай семейной гипертрофической кардиомиопатии, вызванной новой мутацией p.A1539T в *FLNC*, с полным отсутствием мышечных симптомов у всех больных. Наряду с отсутствием клинических проявлений MFM примечательным является отсутствие аномальных белковых агрегатов и интактность саркомеров в мышечных биоптатах [29].

Расширение спектра фенотипов филаминопатий подтвердило исследование, по результатам которого обнаружено два новых варианта миссенс-мутации (p.S1624L; p.I2160F) в *FLNC* в двух семьях с аутосомно-доминантной рестриктивной кардиомиопатией [30]. Клинически выраженная сердечная недостаточность вследствие диастолической дисфункции в некоторых случаях приводит к необходимости трансплантации сердца. Гистопатологическое исследование сердечной мышцы демонстрирует признаки миофибриллярной миопатии в виде характерных белковых агрегатов и дезорганизации Z-линии саркомера. Установлена связь между мутациями в гене *FLNC* и развитием X-сцепленной доминантной дистрофии митрального клапана с пролапсом митрального клапана, характерными структурными и функциональными изменениями клапанного и подклапанного аппарата [31]. В результате ряда новейших исследований секвенирования экзома *FLNC* был идентифицирован в качестве гена-кандидата гипертрофической кардиомиопатии наряду с генами саркомерных белков *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *ACTC1*, *TNNC1*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1* [32]. Однако остается открытым вопрос генотип-фенотипического соотношения в профиле мутаций *FLNC* и их фенотипической экспрессии в гипертрофическую кардиомиопатию [33]. Это связано с обнаружением мутаций в гене *FLNC* в популяции здоровых людей, а также низким риском внезапной сердечной смерти и прогрессирования сердечной недостаточности в китайской когорте пациентов с гипертрофической FLNC-кардиомиопатией [34].

## Заключение

Таким образом, мутации *FLNC* не ограничиваются поражением скелетных мышц и могут запускать целый спектр мышечных расстройств с вовлечением в различной степени скелетной мускулатуры и миокарда. Однако патогенность описанных мутаций и соотношение «генотип – фенотип» нуждаются в дальнейшей тщательной оценке и инициации новых генетических и клинических исследований.

Первоначальная идентификация мутации в *FLNC*, вызывающей миофибриллярную миопатию, индуцировала всемирный поиск мутаций *FLNC* у пациентов с различными типами мышечной патологии. Ряд исследований подтвердили обнаружение семей с филаминопатией С-типа в Европе, Азии, США и Австралии [10, 11, 13, 18, 35]. На сегодняшний день описаны фенотипы, гистопатологические и МРТ-признаки FLNC-миопатий с различными паттернами распределения мышечной слабости, включая филаминопатии, относящиеся к подтипу MFM и дистальным миопатиям без гистопатологического подтверждения MFM. Продemonстрирована клиническая вариабельность филаминопатий С-типа – как внутрисемейная, так и между семьями, в различных этнических группах.

Спектр мутаций *FLNC* может быть расширен благодаря молекулярно-генетическому тестированию семей с мышечно-кардиальными проявлениями, имеющими тенденцию аутосомно-доминантного наследования. Однако соотношение «генотип – фенотип FLNC» нуждается в дальнейшей оценке.

## Список литературы

1. Khadilkar S.V. Neuromuscular Disorders. A Comprehensive Review with Illustrative Cases. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018. 534 p.
2. Donada A., Balayn N., Sliwa D., Lordier L. Disrupted filamin A/αIIbβ3 interaction induces macrothrombocytopenia by increasing RhoA activity. *Blood*. 2019. Apr 18; 133 (16): 1778–1788. DOI: 10.1182/blood-2018-07-861427.
3. van der Flier A., Kuikman I., Kramer D., Geerts D. Different splice variants of filamin-B affect myogenesis, subcellular distribution, and determine binding to integrin [βeta] subunits. *J. Cell Biol.* 2002 Jan 21; 156 (2): 361–76. DOI: 10.1083/jcb.200103037.
4. Zhou J., Kim H.Y., Wang J.H., Davidson L.A. Macroscopic stiffening of embryonic tissues via microtubules, RhoGEF and the assembly of contractile bundles of actomyosin. *Development*. 2010 Aug; 137 (16): 2785–94. DOI: 10.1242/dev.045997.
5. Young S.G., Meta M., Yang S.H., Fong L.G. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J. Biol. Chem.* 2006 Dec 29; 281 (52): 39741–5. DOI: 10.1074/jbc.R600033200.
6. Caux F., Duboscq E., Lasclos O., Buendia B. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamin A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leuko-melanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 Mar; 88 (3): 1006–13. DOI: 10.1210/jc.2002-021506.



7. Chen L, Lee L, Kudlow B.A., Dos Santos H.G. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet*. 2003 Aug 9; 362 (9382): 440–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14069-X.
8. Zhang M., Liu J., Cheng A., Deyoung S.M., Saitiel A.R. Identification of CAP as a costameric protein that interacts with filamin C. *Mol. Biol. Cell*. 2007 Dec; 18 (12): 4731–40. DOI: 10.1091/jmbc.e07-06-0628.
9. Vorgerd M., van der Ven P.F., Bruchertseifer V., Löwe T. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2005 Aug; 77 (2): 297–304. DOI: 10.1086/431959.
10. Kley R.A., Serdaroglu-Oflazer P., Leber Y., Odgerel Z., van der Ven P.F., Olivé M. Pathophysiology of protein aggregation and extended phenotyping in filaminopathy. *Brain*. 2012 Sep; 135 (Pt 9): 2642–60. DOI: 10.1093/brain/aww200.
11. Seiden D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2011 Mar; 21 (3): 161–71. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.12.007.
12. van der Ven P.F., Wiesner S., Salmikangas P., Auerbach D., Himmel M., Kempa S. Indications for a novel muscular dystrophy pathway. Gamma-filamin, the muscle-specific filamin isoform, interacts with myotilin. *J. Cell Biol.* 2000 Oct 16; 151 (2): 235–48. DOI: 10.1083/jcb.151.2.235.
13. Shatunov A., Olivé M., Odgerel Z., Stadelmann-Nessler C., Iribacher K., van Landeghem F., Bayarsaikhan M. In-frame deletion in the seventh immunoglobulin-like repeat of filamin C in a family with myofibrillar myopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009 May; 17 (5): 656–63. DOI: 10.1038/ejhg.2008.226.
14. Angelini C. Genetic Neuromuscular Disorders. A Case-Based Approach. Springer International Publishing Switzerland 2014. 384 p.
15. Udd B. Distal muscular dystrophies. *Handb. Clin. Neurol.* 2011; 101: 239–62. DOI: 10.1016/B978-0-08-054031-5.00016-5.
16. Wicklund M.P. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2019 Dec; 25 (6): 1599–1618. DOI: 10.1212/CON.0000000000000809.
17. Duff R.M., Tay V., Hackman P., Ravenscroft G., McLean C., Kennedy P., Steinbach A., Schöffler W., van der Ven P.F.M., Fürst D.O. Mutations in the N-terminal actin-binding domain of filamin C cause a distal myopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2011 Jun 10; 88 (6): 729–740. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.04.021.
18. Guergueltcheva V., Peeters K., Baets J., Ceuterick-de Groote C., Martin J.J., Suls A., De Vriendt E., Mihaylova V., Chamova T. Distal myopathy with upper limb predominance caused by filamin C haploinsufficiency. *Neurology*. 2011 Dec 13; 77 (24): 2105–14. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823dc51e.
19. Fürst D.O., Goldfarb L.G., Kley R.A., Vorgerd M., Olivé M., van der Ven P.F. Filamin C-related myopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013 Jan; 125 (1): 33–46. DOI: 10.1007/s00401-012-1054-9.
20. Kley R.A., Hellenbroich Y., van der Ven P.F., Fürst D.O., Huebner A., Bruchertseifer V., Peters S.A., Heyer C.M. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. *Brain*. 2007 Dec; 130 (Pt 12): 3250–64. DOI: 10.1093/brain/awm271.
21. Tasca G., Odgerel Z., Monforte M., Aurino S. Novel FLNC mutation in a patient with myofibrillar myopathy in combination with late-onset cerebellar ataxia. *Muscle Nerve*. 2012 August; 46 (2): 275–282. DOI: 10.1002/mus.23349.
22. Chen J., Wu J., Han C., Li Y., Guo Y., Tong X. A mutation in the filamin c gene causes myofibrillar myopathy with lower motor neuron syndrome: a case report. *BMC Neurol.* 2019 Aug 17; 19 (1): 198. DOI: 10.1186/s12883-019-1410-7.
23. Seidman C.E., Seidman J.G. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ. Res.* 2011 Mar 18; 108 (6): 743–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223834.
24. Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Tugrul O.F., Lai A., Amr A., Haas J., Proctor T. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin. Res. Cardiol.* 2018 Jan; 107 (1): 30–41. DOI: 10.1007/s00392-017-1155-5.
25. Lafreniere-Roula M., Bolkier Y., Zahavich L., Mathew J., George K., Wilson J., Stephenson E.A., Benson L.N., Manlihot C., Mital S. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur. Heart J.* 2019 Dec 1; 40 (45): 3672–3681. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz396.
26. Avila-Smirnov D., Béhin A., Gueneau L., Claeys K., Beuvin M., Goudeau B., Richard P., Ben Yaou R., Romero N.B., Mathis S., Voit T., Eymard B., Gil R., Fardeau M., Bonne G. A novel missense FLNC mutation causes arrhythmia and late onset myofibrillar myopathy with particular histopathology features. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20: 623–624. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.07.090.
27. Borch J.S., Eism A.V., Krag T., Vissing J. Expanding the phenotype of filamin-C-related myofibrillar myopathy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2019 Jan; 176: 30–33. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.11.013.
28. Begay R.L., Graw S.L., Sinagra G., Asimaki A., Rowland T.J., Slavov D.B., Gowan K., Jones K.L., Brun F., Merlo M., Miani D. Filamin C Truncation Mutations Are Associated with Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018 Apr; 4 (4): 504–514. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.12.003.
29. Valdés-Mas R., Gutiérrez-Fernández A., Gómez J., Coto E., Astudillo A., Puente D.A., Reguero J.R., Álvarez V., Moris C., León D., Martín M., Puente X.S., López-Otin C. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat. Commun.* 2014 Oct 29; 5: 5326. DOI: 10.1038/ncomms6326.
30. Brodeur A., Ferrier R.A., Hamilton S.J., Greenway S.C., Brundler M.A., Yu W., Gibson W.T., McKinnon M.L., McGilvray B., Alvarez N., Gifford M., Schwartzentruber J., FORGE Canada Consortium, Gerull B. Mutations in FLNC are associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2016 Mar; 37 (3): 269–79. DOI: 10.1002/humu.22942.
31. Le Tourneau T., Le Scouarnec S., Cuffe C., Bernstein D., Aalberts J.J.J., Lecoq S., Meroi J., Bernstein J.A., Omen T. New insights into mitral valve dystrophy: a Filamin-A genotype-phenotype and outcome study. *Eur Heart J.* 2018 Apr 14; 39 (15): 1269–1277. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx505.
32. Gómez J., Larca R., Reguero J.R., Moris C., Martín M., Tranche S., Alonso B., Iglesias S. Screening of the Filamin C Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017 Apr; 10 (2): e001584. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001584.
33. Golbus J.R., Puckelwartz M.J., Dellefave-Castillo L., Fahrenbach J.P., Nelakuditi V., Pesce L.L., Pytel P., McNally E.M. Targeted analysis of whole genome sequence data to diagnose genetic cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014 Dec; 7 (6): 751–759. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000578.
34. Cui H., Wang J., Zhang C., Wu G., Zhu C., Tang B., Zou Y., Huang X., Hui R., Song L., Wang S. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2018 Nov; 6 (6): 1104–1113. DOI: 10.1002/mgg3.488.
35. Luan X., Hong D., Zhang W., Wang Z., Yuan Y. A novel heterozygous deletion-insertion mutation (2695–2712 del/GTTGT ins) in exon 18 of the filamin C gene causes filaminopathy in a large Chinese family. *Neuromuscul Disord.* 2010 Jun; 20 (6): 390–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.03.009.

**Для цитирования:** Копишинская С.В., Лесникова А.А., Абрамова Д.И., Величко И.А. Филаминопатия типа С. Медицинский алфавит. 2020; (33): 62–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-62-65>.

**For citation:** Kopishinskaya S.V., Lesnikova A.A., Abramova D.I., Velichko I.A. 62 Filaminopathy type C. Medical alphabet. 2020; (33): 62–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-62-65>.



## Профессор Морозов избран генеральным секретарем Всемирной психиатрической ассоциации

16 октября 2020 года профессор Морозов Петр Викторович избран Генеральным Секретарем Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА), информация о чем была опубликована на официальном сайте организации. ВПА – Всемирной психиатрической ассоциации.

Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА) – самая многочисленная медицинская организация, объединяющая 140 психиатрических обществ из 120 стран, ее состав – более 250 тысяч психиатров. ВПА способствует совместной работе в области психиатрии через свои научные секции, образовательные программы, публикации и мероприятия.

ВПА действует уже 70 лет, и впервые наш представитель избран тайным голосованием на столь высокий пост, набрав при этом абсолютное большинство голосов среди всех 39 кандидатов, претендовавших на различные вакансии. Это особенно отрадно, если учесть непростую историю взаимоотношений ВПА с отечественной психиатрией (в 80-е годы мы даже выходили из ее рядов из-за обвинений в злоупотреблениях) и напряженную международную обстановку.

Генеральный секретарь ВПА обеспечивает работу исполкома ВПА. На этой ключевой позиции он осуществляет связь между руководством, региональными представителями, советом, комитетами и информирует членов ВПА об их решениях. Генсек ВПА возглавляет также комитет по аккредитации. Он избирается на шестилетний срок.

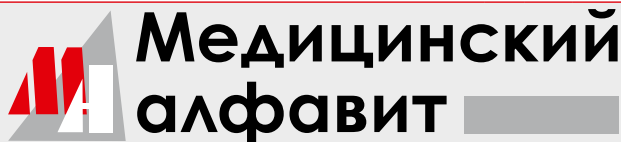
Петр Викторович Морозов работает на кафедре психиатрии ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, является вице-президентом Российского общества психиатров по международным вопросам. Он автор 10 книг и более 250 публикаций, опубликованных на девяти языках, основатель и главный редактор журнала имени П.Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия». Ранее работал в секретариате ВОЗ, где возглавлял Программу по биологической психиатрии и психофармакологии. Автор оригинальной методологии многоцентровых международных исследований в психиатрии, издатель и соавтор коллективной монографии о вирусной гипотезе этиологии психических заболеваний, лауреат премии Крепелина-Альцгеймера Мюнхенского университета, ректор Суздальских школ молодых психиатров.

Источник: ВПА

# БЛАНК-ЗАКАЗ

## Подписка на журнал

### 2021 год



Название организации (или Ф.И.О.) \_\_\_\_\_  
 Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_  
 Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_ Контактное лицо: \_\_\_\_\_

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Обозрение**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)  
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)  
☐ Спецвыпуск: «**Эндокринология**»  
☐ Спецвыпуск: «**Урология**»

Наш индекс в каталоге  
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	<b>ООО «Альфмед»</b>
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год
Кассир	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	_____
	_____
	_____
	_____
	_____
	_____
	_____
Квитанция	<b>ООО «Альфмед»</b>
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год
Кассир	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	_____
	_____
	_____
	_____
	_____
	_____
	_____

#### Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail medalfavit\_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.
2. На сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 - 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



# ЗОЛМИТРИПТАН-СЗ

*Открой мир  
без мигрени!*



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

**2,5 мг - №4 и №10**

Фармгруппа: противомигренозное средство

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

Северная  
**ЗВЕЗДА**

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИ-  
РУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ